

BAB 2**TINJAUAN PUSTAKA****1. Kanker**

Kanker atau disebut juga dengan karsinoma, merupakan penyakit yang disebabkan rusaknya mekanisme pengaturan dasar perilaku sel, khususnya mekanisme pembelahan sel (proliferasi) dan kematian sel (apoptosis). Hal ini dikarenakan kerusakan dari DNA pada sel normal. Ketika DNA mengalami kerusakan maka sel lain akan memperbaiki kerusakan tersebut sedangkan pada sel kanker kerusakan pada DNA tidak mengalami perbaikan sehingga akan terus berproliferasi (ACS,2013).

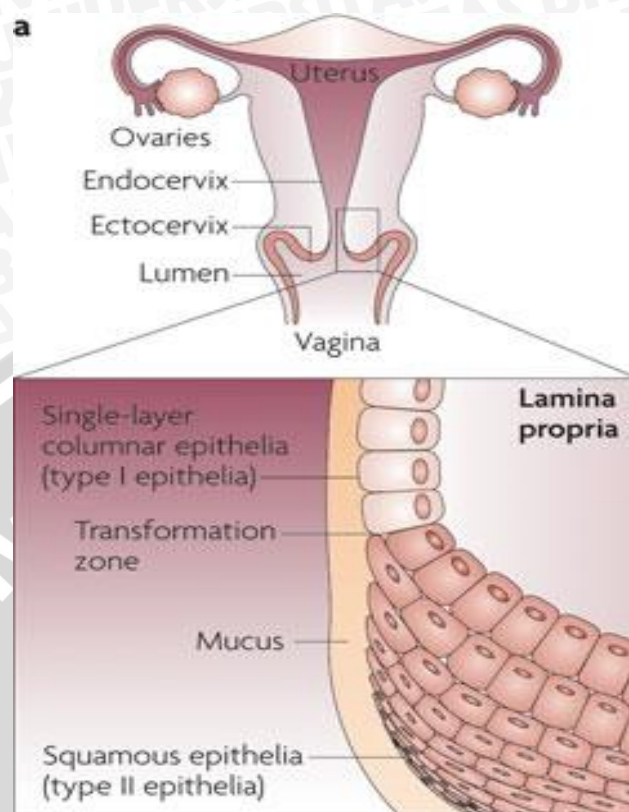
Kanker ditandai dengan proliferasi sel yang tidak terkendali, tanpa batas dan tanpa tujuan. Sel normal mengalami siklus sel yang terdiri dari empat fase, yaitu G1, S, G2 dan M. Fase G1 adalah fase dimana sel mensintesis protein dan RNA. Sedangkan pada fase S, sel akan menduplikasi DNA. Reorganisasi terjadi selama fase G2. Fase M adalah fase dimana sel mengalami mitosis (membelah menjadi dua). Sel kanker, akan mengalami fase G1 dan G2 dalam waktu sangat cepat, kebanyakan ditemukan berada pada fase S atau M. Abnormalitas siklus ini menyebabkan sel-sel kanker terus tumbuh dan berproliferasi secara terus menerus. Kanker bisa terjadi dari berbagai jaringan dalam berbagai organ. Sejalan dengan pertumbuhan dan perkembangbiakannya, sel-sel kanker membentuk suatu massa dari jaringan ganas yang menyusup ke jaringan di dekatnya dan bisa menyebar (metastasis) ke seluruh tubuh (Edianto,2006).

2. Kanker Serviks

2.2.1 Definisi

Kanker serviks merupakan kanker yang terdapat pada serviks yaitu bagian dari uterus yang berada paling bawah dan biasanya disebut dengan serviks uteri. Serviks menghubungkan bagian uterus dengan vagina, bagian serviks yang berada pada bagian dalam disebut dengan endoserviks dan bagian yang dekat dengan vagina disebut dengan bagian *eksoserviks* atau *ektoserviks*. (ACS, 2013). Serviks atau leher rahim merupakan bagian dari system reproduksi wanita. Serviks merupakan sebuah saluran dimana ; (A) Serviks menghubungkan uterus dengan vagina. Selama periode menstruasi, darah mengalir dari uterus melewati serviks didalam vagina, lalu darah akan keluar dari tubuh melalui vagina. (B) Serviks menghasilkan mucus atau lender saat berhubungan seksual, lender ini akan membantu sperma bergerak dari vagina melewati serviks menuju uterus. (C) Selama kehamilan, serviks akan menebal untuk melindungi janin didalam uterus. Kemudian, saat proses kelahiran, serviks akan terbuka untuk memberikan jalan bagi bayi melewati vagina (Delia, 2010).

Kondisi Perkembangan sel kanker serviks dimulai pada sel-sel yang melapisi leher rahim. Leher rahim menghubungkan tubuh rahim dengan vagina. Nama lain dari kanker serviks adalah serviks uteri. Dua jenis sel utama dari kanker serviks adalah sel skuamosa (90%) pada jaringan *exocervix* dan (10%) sel kelenjar penghasil lender (endoserviks). Bagian yang paling dekat dari leher rahim ke tubuh rahim disebut dengan *endoserviks* sedangkan bagian berikutnya yaitu ke vagina disebut *exocervix* atau *ectocervix*. Kedua jenis sel tersebut bertemu di sebuah daerah disebut zona transformasi (ACS, 2014).

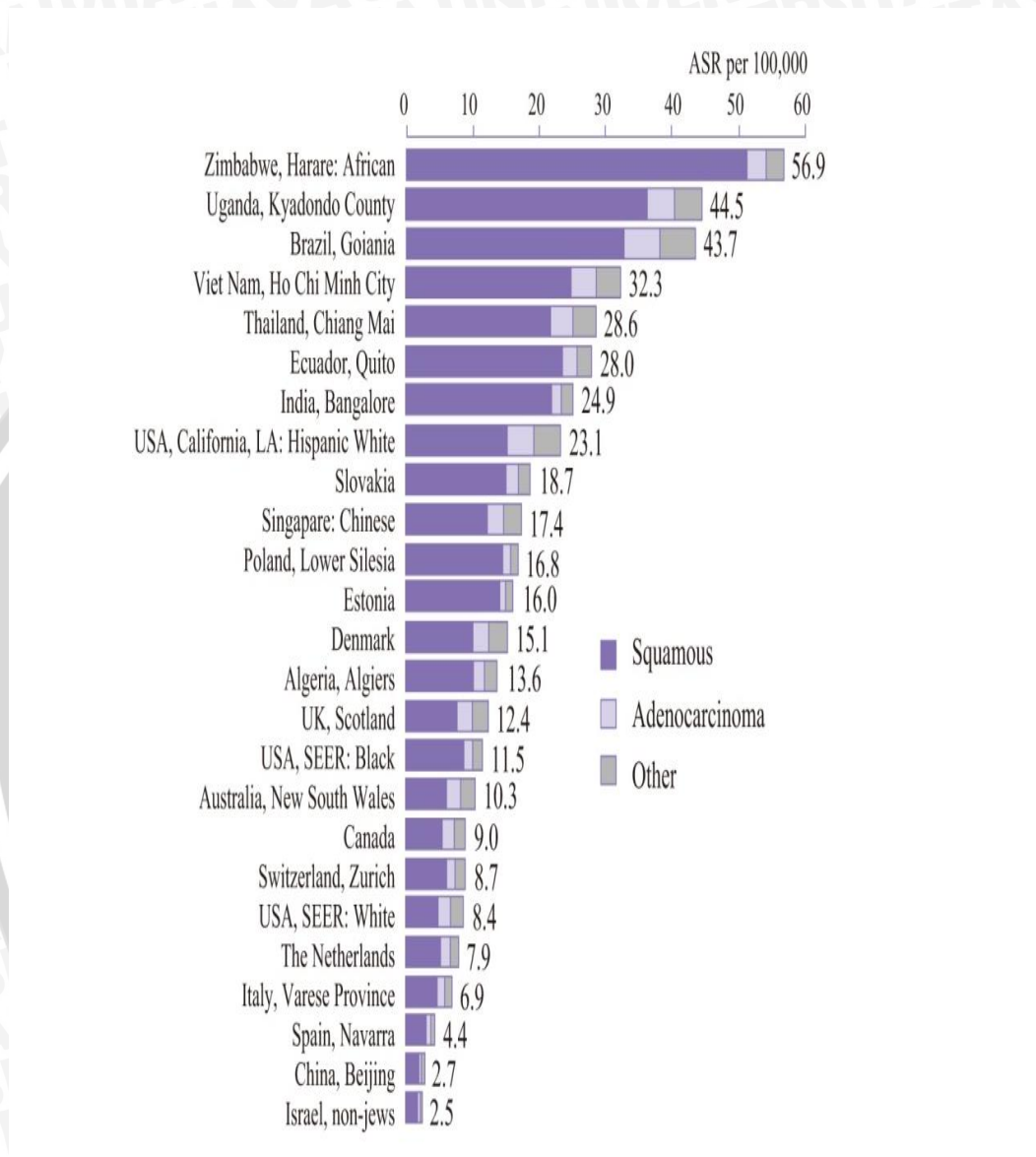


Gambar 2.1 Anatomi Uterus dan Serviks pada organ reproduksi wanita
(Iwasaki,2010)

2.2.2 Epidemiologi

Epidemiologi kasus kanker serviks merupakan kanker kedua tertinggi di dunia yang menyerang wanita setelah kanker payudara, dengan jumlah 3.686 (17,85%) dan mamae 2.617 (12,67%). Rumah sakit Dr.cipto mangunkusumo, frekuensi kanker serviks 76,2% diantara kanker ginekologi di Indonesia (Rasjidi dan Sulistyanto,2007). International Agency for Research on Cancer (IARC) mengemukakan bahwa angka kejadian kanker serviks pada tahun 2012 terdapat 528.000 kasus dan 288.000 diantaranya meninggal setiap tahun diseluruh dunia dikarenakan penyakitnya tersebut. Lebih dari 87% kejadian kanker serviks di dunia terjadi di negarea berkembang termasuk Indonesia. Kanker serviks

seringkali menyerang dan membunuh wanita di usia yang produktif (usia 30 – 50 tahun) (IARC,2012).



Gambar 2.2 Angka kejadian kanker serviks di dunia (IARC 2012)

2.2.3 Etiologi

Penyebab Utama pada kanker serviks adalah Infeksi Virus yakni *Human papilloma virus* (HPV) . HPV merupakan virus yang umum dan mudah ditularkan melalui kontak seksual. Infeksi Human papilloma virus (HPV) dalam menyebabkan kanker servisk telah banyak ditemukan dan dibuktikan seiring

dijumpai pada wanita yang aktif secara seksual. (Munoz dkk,2006). Famili Papovirida yaitu HPV (Human Papilloma Virus) mempunyai diameter 55 μm dan memiliki kapsul isohedral dengan 72 kapsomer, serta mengandung DNA circular double stranded dengan panjang kira-kira 8000 pasang basa (La Russo,2004).

Saat ini telah dikenal sekitar 100 jenis tipe HPV berdasarkan kelainan yang ditimbulkannya,dikenal 2 jenis tipe HPV yaitu HPV resiko tinggi/ High risk (HR-HPV) disebut tipe onkogenik dan tipe HPV resiko rendah / Low risk (LR-HPV) disebut tipe non-onkogenik. Infeksi HR-HPV pada epitel leher rahim menimbulkan lesi pra kanker disebut juga dysplasia atau neoplasma intraepitel serviks (NIS) ditandai dengan adanya atipia seluler dimana inti sel membesar dan atipik. Setiap tipe HPV mempunyai hubungan patologik yang berbeda dan hubungannya kuat. HPV tipe 16 dan 18 sebesar 70% menyebabkan kanker serviks, anus dan 30-40% menyebabkan kanker vulva, penis, dan orofaring (Munoz dkk, 2006).

Group	HPV types
Established high risk	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 and 59
Probably high risk	26, 53, 66, 68, 73 and 82
Established low risk	6, 11, 13*, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 and CP6108†

*Included among the low-risk types by the International Agency for Research on Cancer 2007.

†Subtype of HPV 89.

HPV: Human papillomavirus.

Adapted from [2,4].

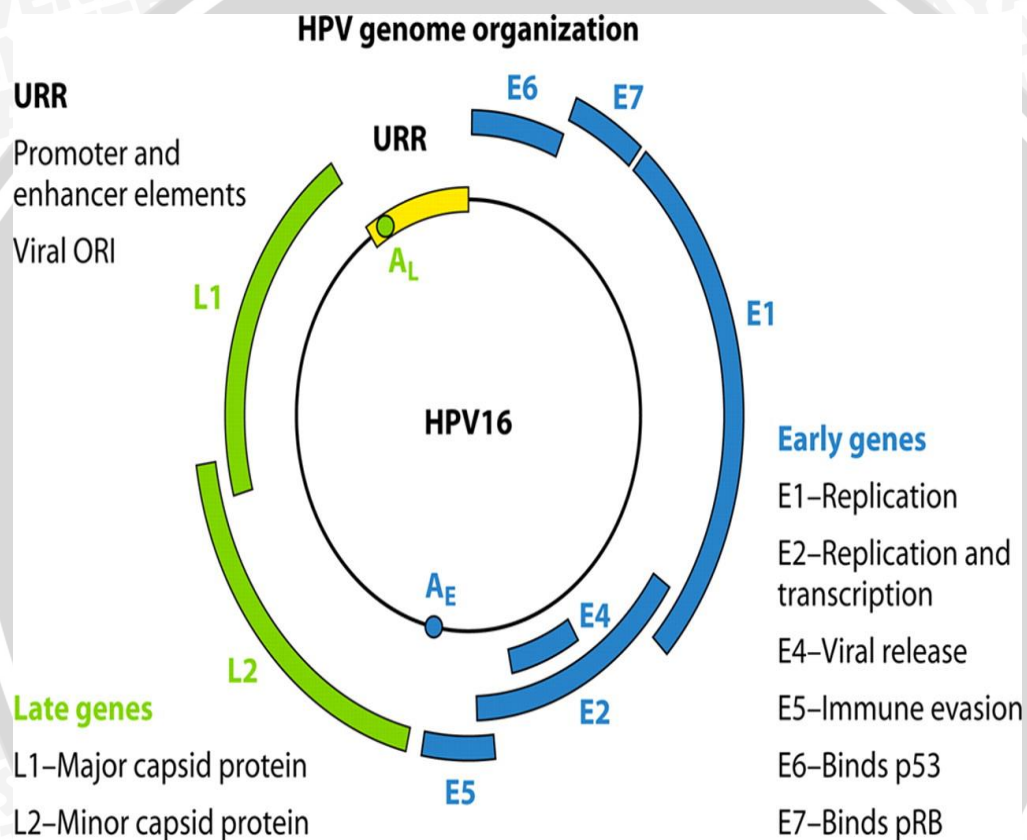
Tabel 2.3 Tabel Klasifikasi Tipe HPV (Lie,2008)

Virus papilloma hanya mampu hidup dalam sel-sel tertentu didalam tubuh yang disebut sel epitel skuamosa. Sel sel ini ditemukan pada permukaan kulit yang lembab (permukaan mukosa)seperti vagina, anus, vulva (bagian luar vagina), dan leher rahim (ACS,2014). Selain infeksi virus HPV penyebab terjadinya kanker serviks yaitu paparan radiasi dan pencemaran bahan kimia dalam jangka waktu yang lama (, perilaku seksual dengan multiple mitra seks, pemakaian kontrasepsi oral dalam jangka waktu panjang (lebih dari 4 tahun) serta kebiasaaan merokok tembakau dapat menaikkan resiko 1,5 – 2,5 kali terjaid kanker serviks. Faktor genetic , dan factor ko-infeksi HIV telah diidentifikasi yaitu koinfeksi dengan Chlamydia trachomatis (CT) dan herpes simpleks tipe 2 virus (HSV-2), serta diaet dan nutrisi rendah antioksidan (Azis,2005).

2.2.4 Patogenesis

Genom HPV berbentuk sirkuler dan panjangnya 8 kn, mempunyai 8 open reading frames (ORFs) dan terdiri dari 3 segmen yaitu pertama 10% terdapat dalam *long control region* (LCR) disebut juga noncoding *upstream regulatory region* (URR) berukuran 400 – 1000 bp yang berfungsi dalam regulasi ekspresi gen. Regio ini mengandung p97 core promoter disertai *enhancer* dan *silence sequence* yang berfungsi mengontrol replikasi DNA. Kedua , disebut gen early (E) encode 50% dan ketiga disebut *late* (L) encode 40%. Gen E mensintesis 6 protein E1, E2, E4, E5, E6 dan E7 yang banyak terkait dalam proses replikasi virus dan onkogen sedangkan gen L mensintesis protein L1 dan L2 yang terkait dengan pembentukan kapsid (penyusunan kapsid virus), E1 dan E2 terkait dengan replikasi virus (**gambar 2.4**) (Lukman Hakim ,2010).

Gen-gen tersebut encode dalam satu untai DNA. Gen L1 encode protein kapsid 55 kDa dan L2 70 kDa, sedangkan gen E encode protein non structural yang meregulasi transkripsi dan replikasi virus. Pada Umumnya gene E1,E2 dan E6 diekspresikan dalam bentuk beberapa poliprotein dan E4,E5 dan E7 dalam bentuk polipeptida tunggal (Lukman Hakim ,2010).



Gambar 2.4 Skema genom HPV beserta fungsinya (Lukman , 2010)

Molekul-molekul penting dalam proses replikasi virus adalah protein virus E6 dan E7 , yang berinteraksi dengan jumlah protein seluler dan terbukti menginduksi proliferasi. E6 mempunyai kemampuan yang khas mampu berikatan dengan p53. P53 yaitu protein yang termasuk sepresor tumor yang meregulasi.

siklus sel baik G1/S maupun G2/M. Gen p53 akan menghentikan siklus sel difase G1, tujuan penghentian siklus sel adalah agar sel dapat memperbaiki kerusakan sebelum lanjut berelanjut ke fase S. Pada saat terjadi kerusakan DNA, p53 teraktivasi dan meningkatkan ekspresi p21, menghasilkan cell arrest atau apoptosis. Proses Apoptosis ini juga merupakan cara pertahanan sel untuk mencegah penularan virus pada sel-sel didekatnya. Kebanyakan virus tumor menghalangi induksi apoptosis. E6 membentuk susunan kompleks dengan regulator p53 seluler *ubiquitin ligase*/E6AP yang dapat meningkatkan degradasi p53. E6 juga menurunkan aktivitas p53 melalui CBP/p300 (koaktivator p53). Inaktivasi p53 menghilangkan control siklus sel, *arrest* dan apoptosis. Penurunan p53 menghalangi prosis proapoptotik, sehingga terjadi peningkatan proliferasi dan menekan apoptosis (Longworth, 2004).

E6 mempunyai fungsi lain yang penting yaitu mengaktivasi telomerase pada sel yang terinfeksi HPV. Telomer berfungsi untuk melindungi ujung DNA dari kerusakan. Pada keadaan normal, replikasi DNA akan memperpendek telomere, namun bila ada E6, telomere akan tetap diperpanjang melalui aktivitas katalitik sub unit telomerase, Human reverse transcriptase (hTERT). E6 membuat kompleks dengan Myc/Mac protein dan Sp-1 yang akan mengikat enzim hTERT di regio promotor dan menyebabkan peningkatan aktifitas telomerase sel. Sel tidak lagi senescence tetapi terus berproliferasi atau immortalisasi (Veldman dkk, 2003). E7 berbeda dengan E6 yang tidak hanya dapat menyebabkan lesi displasia yang low-grade tetapi juga high-grade. Protein E7 mampu berikatan dengan famili Rb. Protein Rb famili berfungsi untuk mencegah perkembangan siklus sel yang berlebihan sampai sel siap membelah diri dengan baik (Lukman Hakim, 2010). E7 selain berikatan dengan pRb juga dapat berikatan dengan p27

dan p21 sehingga meningkatkan proliferasi sel. p21 dan p27 adalah *cdk-inhibitor* (cdk-I), maka bila berikatan dengan E2 dapat menghambat cdk-I dan meningkatkan aktifitas cdk (Jones et al.,1997).

Kelompok ketiga yang dapat berikatan dengan E7 adalah *histone deacetylases* (HDACs). E7 dapat mengikat HDACs yang juga diikat oleh Rb, sehingga secara tidak langsung Rb terikat dengan E7 dan terjadi sel imortal. HDACs yang terikat dengan E7 juga dapat menyebabkan deasetilasi faktortranskripsi E2F sehingga menyebabkan relokasi faktor tersebut diluar nukleus. Kombinasi mekanisme tersebut diatas mendorong transformasi malignansi sel serviks (Brehm et al., 1998). Dari penjelasan patogenesis diatas, onkoprotein E6 dan E7 merupakan protein yang penting dalam permulaan dan perkembangan lesi kanker serviks yang dapat diproduksi dalam produk virus yang terekspresi sel line kanker serviks (Cardeal et al., 2012).

2.2.5 Patofisiologi

Kanker serviks merupakan suatu kondisi terjadi pertumbuhan sel yang abnormal pada jaringan serviks dengan penyebab utama kanker adalah infeksi human papilloma virus (HPV) . Namun didalam tubuh terdapat gen yang potensial memicu kanker yaitu disebut proto-onkogen dan bila bermutasi proto-onkogen akan terbentuk menjadi onkogen, yaitu gen pemicu kanker. Sedangkan HPV memiliki 2 protein onkogen yaitu E6 dan E7 yang mematikan beberapa gen supresor tumor. Hal ini memungkinkan sel-sel lapisan rahim tumbuh terlalu banyak dan menyebabkan kanker. Kanker serviks timbul dibatas antara epitel yang melapisi ektoserviks (*portio*) dan endoserviks kanalis serviks yang disebut

sebagai *Squoma-Columnar Junction* (SCJ). Gen onkogen E6/E7 penyebab utama kanker serviks memberikan sinyal untuk stimulasi siklus sel sehingga terbentuk beberapa protein yang berinteraksi dan terekspresi berlebihan yaitu *cyclins* dan *cyclins dependent kinase* (CDK) (Dipiro et al., 2008). Adanya peningkatan ekspresi *cyclin* sehingga berkurangnya ekspresi CDK inhibitor. Padahal CDK inhibitor berguna untuk mengatur replikasi sel sesuai sinyal fisiologis. Akibatnya terjadi kelainan replikasi DNA berlebihan sehingga sel akan berproliferasi secara tidak normal hingga timbul sel kanker (Robin & Cotran, 2007).

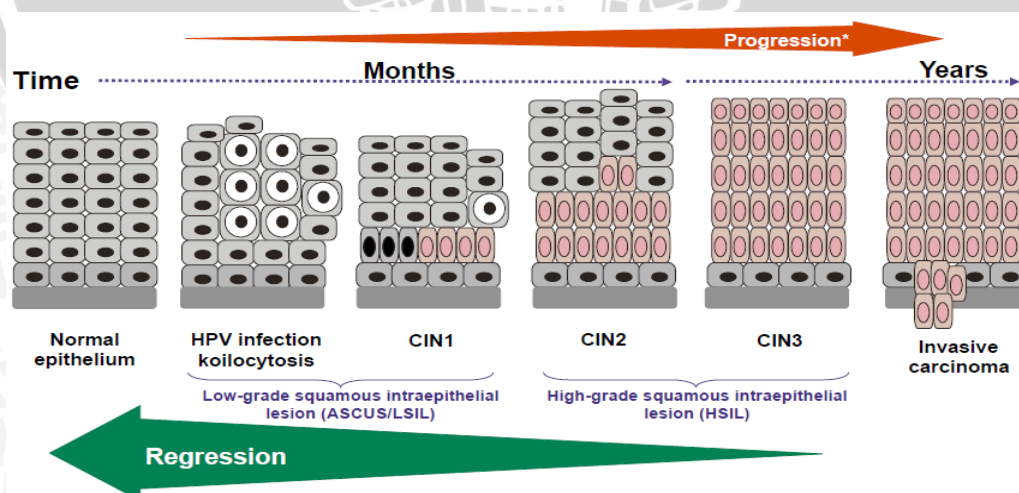
Penyakit ini bermula sebagai proses displasia pada sambungan squamosa-kolumnar. Kemajuan yang berlangsung dari displasia ringan ke displasia sedang seterusnya ke displasia berat dan karsinoma insitu memakan waktu bertahun-tahun. Sebagian pasien mengalami transformasi cepat, dan sebagian pasien displasiannya akan menghilang tanpa pengobatan. Waktu rata-rata yang diperlukan untuk berkembang menjadi kanker invasif sejak awal mula mengalami displasia adalah 10-20 tahun (Suryapratama, 2012). Pengertian Hiperplasia adalah keadaan saat sel normal dalam jaringan tumbuh berlebihan setelah itu akan mengalami tahapan displasia yang ditandai dengan perkembangan sel yang tidak normal dan ada perubahan pada inti selnya dan tahap terakhir yaitu neoplasia kondisi sel dan jaringan yang sudah menjadi sel kanker dan memiliki sifat invasif (Woodman et al., 2007; Lizziyannida, 2015).

Histologik antara epitel gepeng berlapis (*squamous complex*) dari portio dengan epitel kuboid/silindris pendek selapis bersilia dari endoserviks kanalis serviks kanalis serviks. Pada wanita muda SCJ ini berada diluar ostium uteri eksternum, sedangkan pada wanita berumur >35 tahun, SCJ berada di dalam

kanalis serviks. Pada pemeriksaan dengan spekulum, tampak sebagai porsi yang erosi (*metaplasia skuamosa*) yang fisiologik atau patologik. Patofisiologi NIS dapat dianggap sebagai suatu spectrum penyakit yang dimulai dari displasia ringan (NIS 1), displasia sedang (NIS 2), displasia berat dan karsinoma insitu (NIS 3) untuk kemudian berkembang menjadi karsinoma invasif (Prawirohardjo,2014).

Kondisi –kondisi yang dapat menyebabkan perubahan sel normal menjadi sel kanker adalah :

1. Hiperplasia adalah keadaan saat sel normal dalam jaringan bertumbuh dalam jumlah yang berlebihan .
2. Displasia adalah kondisi ketika sel berkembang tidak normal dan pada umumnya terlihat adanya perubahan pada nukelusnya. Pada tahapan ini nucleus bervariasi, aktivitas mitosis meningkat dan tidak ada ciri khas sitoplasma yang berhubungan dengan diferensiasi sel pada jaringan.
3. Neoplasma merupakan kondisi sel pada jaringan yang sudah berproliferasi secara tidak normal dan memiliki sifat invasive.



Gambar 2.5 Perkembangan sel epitel normal menjadi sel kanker invasive , pada kanker serviks (Solomon D, .2002)

2.2.6 Manifestasi Klinik

Pada tahap permulaan kanker, sudah menimbulkan perdarahan melalui vagina, misalnya: (Suryapratama, 2012)

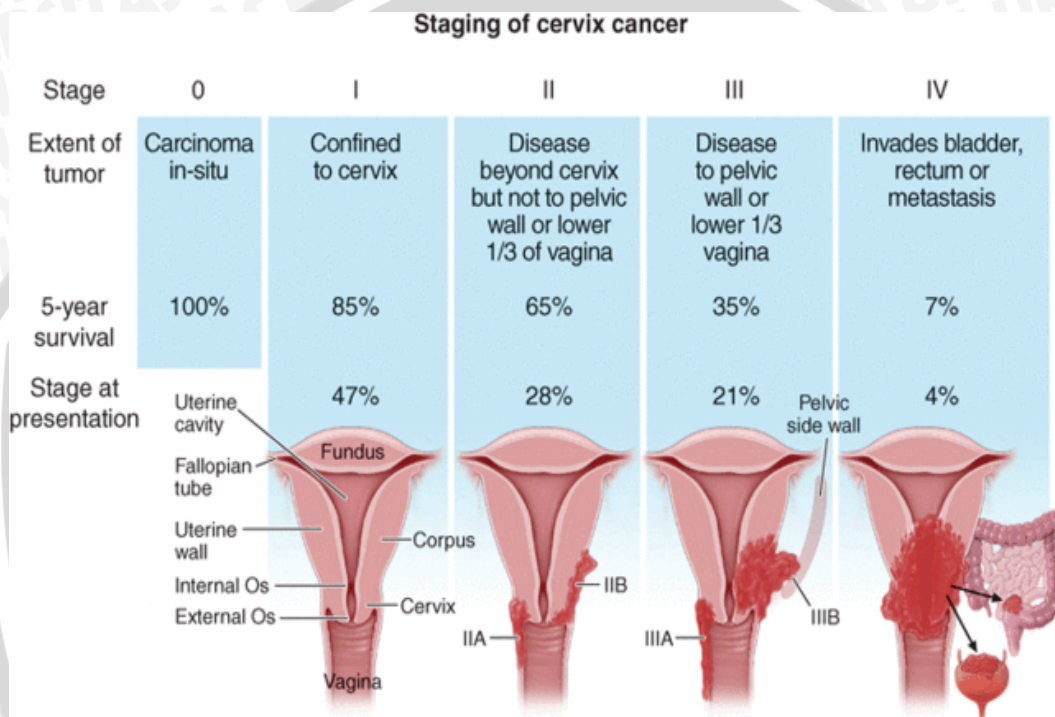
- 1) Setelah melakukan koitus atau perdarahan menstruasi lebih banyak atau timbul perdarahan menstruasi lebih sering.
- 2) Timbul perdarahan diantara siklus menstruasi.
- 3) Apabila kanker sudah berada pada stadium lanjut bias terjadi perdarahan spontan dan nyeri pada rongga panggul.
- 4) gejala akibat bendungan kanker penderita mengalami halangan air
- 5) Sembab anggota tengah karena penekanan pembuluh darah balik.
- 6) Nyeri pada pinggang bagian bawah.
- 7) Keluar keputihan atau cairan encer dari kelamin wanita
- 8) Perdarahan sesudah menopause

2.2.7 Klasifikasi dan Diagnosa Kanker Serviks

Diagnosis definitif kanker serviks dapat ditegakkan berdasarkan beberapa pemeriksaan antara lain sebagai berikut (Prawirohardjo, 2014) :

1. Pemeriksaan biopsi dari lesi serviks yang luas. Namun, masih kontroversi, apakah masih dilakukan bila telah ada bukti kanker serviks invasif dari pemeriksaan kolposkopi, dan apakah dilakukan pada semua lesi servikal yang dapat dideteksi dengan kolposkopi.
2. Evaluasi yang tepat dari hapusan normal, pemeriksaan sitologi vagina yaitu pap smear diambil dari dinding ektoserviks dan endoserviks. Untuk deteksi diambil dengan spatula ayre atau kapas lidi kemudian dibuat sediaan apus kaca benda yang bersih dan segera diberi alkohol 95%..

3. Evaluasi kolposkopi, dua alat pembesar optik (loupe) yang ditempatkan pada penyangga. yang terbuat dari besi.
4. Biopsi kerucut (Cone biopsy), dilakukan pada keadaan khusus (trimester kedua dan diagnosis tidak dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan lain).



Gambar 2.6 Stadium Kanker Serviks Menurut FIGO dan AJCC (ACS,2014)

Stadium	Karakteristik
0	Karsinoma intraepithelial. Stadium ini tidak dimasukkan kedalam statistic terapeutic untuk karsinoma invasive
Ia	karsinoma terbatas pada serviks
Ib	karsinoma invasive hanya ditemukan secara mikroskopik
Ib-1	lesi invasive > 5 mm
Ib	lesi klinis berukuran < 4mm
II	lesi klinis > 4mm
Ila	karsinoma meluas melampaui serviks, tetapi belum meluas pada dinding panggul, karsinoma melibatkan vagina tetapi tidak sampai 1/3 bagian bawah
Ilb	mengenai vagina tetapi tidak jelas mengenai parametrium
III	jelas sampai ke parametrium, tetapi belum sampai kedinding panggul
IIla	karsinoma keluar sampai dinding panggul, tumor mencapai 1/3 bawah vagina
IIlb	tidak mencapai dinding panggul tapi 1/3 bawah vagina terkena
IV	perluasan ke dinding panggul atau hidronefrosis atau ginjal tidak berfungsi.
IVa	proses keganasan telah keluar dari dinding panggul kecil dan melibatkan mukosa rectum dan atau vesika urinaria atau telah bermetastase keluar panggul atau ketempat yang jauh.
IVb	penyebaran sampai organ didekatnya

Tabel 2.7 Klasifikasi Stadium Kanker Serviks (Yatim, 2005)

2.2.8 Terapi Kanker Serviks

Terapi dapat dilakukan setelah diagnosis kanker serviks ditegakkan. Ada bermacam-macam pilihan terapi pada kanker serviks diantaranya operasi pengangkatan uterus (histerektomi), radioterapi, kemoterapi, terapi hormon serta terapi target bergantung stadium kanker yang terdapat pada pasien. Stadium dari kanker serviks menggambarkan ukuran, kedalaman invasi (berapa jauh kanker

mengerosi serviks hingga uterus) serta berapa jauh bermetastasis ke organ lain (ACS, 2014). Peranan kemoterapi pada karsinoma atau kanker serviks masih dalam tahap penelitian. Kebanyakan terapi sitostatika atau obat-obatan kemoterapi pada kanker serviks hanya bersifat adjuvant (tambahan) pada pengobatan standar berupa operasi atau radioterapi (Prawirohardjo, 2014).

Jika stadium kanker sudah lanjut dan sudah tidak dapat diterapi dengan pengobatan standar maka pasien akan dirawat secara paliatif yaitu perawatan untuk mengurangi gejala pada pasien kanker serviks tapi tidak bisa mengeradikasi penyebab kankernya. Jika stadium kanker sudah lanjut, mungkin butuh lebih dari 1 terapi dan tim dokter meliputi dokter ginekologi, dokter onkologi bidang ginekologi, dokter radioterapi, dan banyak spesialisasi hingga perawat untuk pengobatan dan terapi pada kanker (ACS, 2014).

2.2.8.1 Pembedahan

Pembedahan merupakan salah satu pilihan terapi utama dalam mengobati kanker serviks. Ada bermacam-macam jenis pembedahan mulai dari cyrosurgery, histerektomi, operasi laser hingga diseksi limfonodus di daerah pelvis bergantung stadium kanker serviks, keadaan pasien dan pilihan pasien.

a. Cryosurgery

Metode ini digunakan untuk mengobati kanker serviks insitu atau stadium 0 (Prawirohardjo dan Hanifa, 2011). Sebuah metal akan didinginkan dengan nitrogen cair dan akan dimasukkan ke dalam serviks. Pembedahan ini bertujuan akan membekukan sel-sel kanker pada pasien sehingga sel kanker akan mati dan mencegah perkembangan stadium kanker serviks (ACS, 2014).

b. Histerektomi

Merupakan pembedahan umum yang dilakukan untuk mengangkat keseluruhan uterus dimulai dari serviks hingga badan dari uterus. Pada histerektomi digunakan sebagai terapi pada kanker serviks stadium I dan stadium IIA (Prawirohardjo dan Hanifa, 2011). Ada beberapa macam histerektomi antara lain histerektomi vagina yaitu ketika uterus diangkat melalui sayatan bedah di vagina, histerektomi abdominal yaitu ketika uterus diangkat melalui sayatan di depan perut dan yang banyak dilakukan sekarang yaitu histerektomi laparoskopik yaitu histerektomi dengan bantuan alat laparoskop. Alat laparoskop terdapat kamera kecil, dimasukkan ke sayatan bedah kecil dengan mudah dapat membantu dokter dalam mengangkat rahim, ovarium, hingga tuba fallopi melalui sayatan di vagina (ACS, 2014). Ada jenis histerektomi radikal yaitu operasi mengangkat rahim bersamaan dengan jaringan disekitarnya yaitu parametrium, ligamen uterosakral, dan 1 inchi dari vagina atas yang menempel di serviks (ACS, 2014). Histerektomi radikal juga sering dibarengi dengan diseksi kelenjar limfonodus di area pelvis atau panggul (ACS, 2014). Histerektomi radikal ini cocok buat stadium IB1-IIA1, dengan atau tanpa ajuvan terapi misal dengan terapi radiasi primer (Wiebe et.al, 2012). Komplikasi yang dapat timbul dari histerektomi radikal yaitu pendarahan yang berlebihan hingga kerusakan pada usus (ACS, 2014).

c. Operasi Laser

Menggunakan laser yang akan difokuskan menuju vagina yang digunakan untuk membakar sel-sel kanker dan menghilangkan jaringan kecil dari suatu kanker dengan sebelum diberi anastesi lokal dulu. Operasi laser digunakan untuk pengobatan kanker serviks insitu (ACS, 2014).

d. Diseksi Limfonodus (Kelenjar Getah Bening)

Kanker dapat bermetastasis dan menyebar ke kelenjar getah bening yang akan mengganggu sistem imun tubuh. Untuk itu para ahli menyarankan untuk dilakukan prosedur diseksi limfonodus di area panggul bersamaan dengan histerektomi (ACS, 2014). Diseksi limfonodus ini lebih cocok untuk kanker dengan stadium IA dan IB serta bisa juga sebagai alternatif tambahan untuk terapi radikal histerektomi agar menurunkan morbiditas pasien dalam operasi pembedahan (Wiebe et.al, 2012).

2.2.8.2 Kemoterapi

Kemoterapi merupakan salah satu terapi tambahan dalam mengobati kanker serviks yang diberikan melalui tablet yang diminum per oral atau diinjeksi secara intravena (ACS, 2014). Pada penelitian meta-analisis penambahan kemoterapi mempunyai outcome yang lebih baik daripada diberi terapi radiasi primer saja (Tierney et.al, 2008; Wiebe et.al, 2012). Prinsip dasar kemoterapi yaitu golongan obat-obatan yang memiliki efek sitotoksik sehingga dapat menghambat pertumbuhan kanker bahkan ada yang dapat membunuh sel kanker yang ada pada jaringan.

Syarat untuk melakukan kemoterapi yaitu kondisi umum dari penderita yang cukup baik, nilai laboratorium yang normal dan pemeriksaan histopatologis yang jelas. Cara pemberian intravena untuk terapi sistemik, dimana obat setelah melalui jantung dan hati baru sampai ke tumor primer merupakan cara yang paling banyak digunakan untuk kemoterapi (Baziad, 2006). Kemoterapi sesuai untuk pasien yang kambuh, metastatis pada leher rahim dengan perawatan yang dilakukan secara intensif (Hirte, 2006).

Kemoterapi bekerja dengan cara merusak DNA dari sel-sel yang membelah dengan cepat. Beberapa jenis agen kemoterapi yang tersedia adalah antagonis folat, analog purin dan pirimidin (metotreksat, 5-flourourasil dan hidroksiurea); obat pengalkilasi merusak DNA (platina) (Davey, 2008). Obat pengalkilasi bekerja dengan cara merusak fungsi sel, obat pengalkilasi adalah regimen kemoterapi yang efektif digunakan. Efek samping umum dari kemoterapi yaitu mual dan muntah, kehilangan selera makan, kehilangan rambut, sariawan dan mudah kelelahan (ACS, 2014). Beberapa agen kemoterapi menyebabkan anemia dengan mempengaruhi hematopoiesis pembentukan eritrosit dan trombosit (Page dan Takimoto, 2008).

2.2.8.3 Radiasi

Radioterapi adalah suatu cara pengobatan dengan menggunakan sinar pengion yang bertujuan merusak sel-sel abnormal tanpa menimbulkan kerusakan atau gangguan yang berat dan irreversible pada jaringan sehat sekitarnya. Pada kanker serviks stadium IIB, III dan IV disarankan terapi primernya menggunakan radioterapi. Jaringan yang menyusun serviks, korpus uteri dan vagina merupakan jaringan yang paling tahan terhadap radiasi dibandingkan dengan jaringan tubuh lainnya (Prawirohardjo dan Hanifa, 2011) . Terdapat 2 macam jenis radioterapi yaitu radiasi sinar internal (intrakaviter) dan radiasi eksternal yang merupakan pengobatan utama pada kanker serviks (ACS, 2014).

2.2.9 Sel HeLa

Sel HeLa adalah cell line yang diturunkan dari sel epitel kanker leher rahim seorang wanita penderita kanker leher rahim bernama Henrietta Lacks yang meninggal akibat kanker pada tahun 1951. Kultur sel ini memiliki sifat semi

melekat dan digunakan sebagai model sel kanker dan untuk mempelajari sinyal transduksi seluler. Sel HeLa in cukup aman dan merupakan sel manusia yang umum digunakan untuk kepentingan kultur sel. Sel HeLa merupakan sel kanker leher rahim akibat infeksi Human Papilloma Virus (HPV 18) sehingga mempunyai sifat yang berbeda dengan sel leher rahim normal. Sebagian besar sel kanker leher rahim, termasuk sel HeLa , mempunyai gen p53 dan p105Rb dalam bentuk wild type. Jdi gen pengatur pertumbuhan yang aktif dalam sel normal ini juga terdapat dalam sel kanker leher rahim. Namun, Aktivitasnya dihambat oleh ekspresi protein E6 dan E7 dari HPV (Goodwin and Dimao,2000;Fountoulaksis,2004). Klasifikasi Sel HeLa tipe CCL-2 menurut American Type Culture Collection.(2014) adalah sebagai berikut :

Organisme	<i>Homo sapiens</i> ,human
Tissue	Cervix
Cell Type	Epithelial
Product Format	Frozen
Morphology	Epithelial
Biosafetty Level	2 [Cells contain humanpapilomavirus]
Disease	Adenocarcinoma
Gender	Female
HeLa Markers	Y
HPV	16 dan 18

2.3 Imunositokimia

Imunositokimia merupakan suatu metode yang digunakan untuk mendeteksi adanya ekspresi suatu protein spesifik atau antigen dalam sel

dengan menggunakan antibodi spesifik yang akan berikatan dengan protein atau antigen (CRCC,2009). Untuk studi viabilitas dan aktivitas sel banyak menggunakan pendekatan metode immunositokimia (Macklis dan Magavi, 2008). Analisis immunositokimia tidak hanya berguna untuk sebagai alat untuk mengetahui karakteristik suatu sel tapi juga berguna untuk mengautentifikasi suatu sel (Quentmeier et.al, 2001). Ada dua jenis metode immunositokimia, yaitu metode langsung dan metode tidak langsung.

Pada metode langsung, antibodi yang mengikat fluoresen atau zat warna langsung berikatan dengan antigen pada sel. Sedangkan pada metode tidak langsung, antigen diikat pada antibodi primer secara langsung, kemudian ditambahkan antibodi sekunder yang mengikat enzim seperti peroksidase, alkali fosfatase, atau glukosa oksidase. Antibodi sekunder akan berikatan dengan antibody primer. Selanjutnya ditambahkan substrat kromogen yang akan diubah oleh enzim sehingga terjadi pembentukan warna (pigmen) yang akan mewarnai sel. Immunositokimia melibatkan inkubasi sel dengan antibodi. Antibodi akan berikatan dengan antigen atau protein spesifik di dalam sel. Antibodi yang tidak berikatan dipisahkan dengan pencucian, sedangkan antibodi yang berikatan dideteksi langsung dengan antibodi primer berlabel, maupun secara tidak langsung dengan antibodi sekunder berlabel enzim atau fluoresen (CRCC,2009).

2.4 Laminin5- γ 2 (LN- γ 2)

2.4.1 Fungsi Normal Laminin5- γ 2

Laminin adalah komponen ECM (matriks ekstraseluler) yang termasuk kelompok Glikoprotein yang menjadi komponen utama dari semua Basement Membrane (BM) pada sel. Fungsi laminin ini digunakan oleh sel untuk adhesi, migrasi, dan membentuk jaringan dengan kolagen sehingga adanya fungsi

perlekatan ikatan antar sel dan tidak terganggu adanya faktor gangguan luar. Selain itu hubungan ini akan meregulasi phenotype dan tingkah laku sel (Yanuhar,2011)

Kemudian Laminin dibagi menjadi 16 tipe isoform yang mana setiap tipe memiliki 3 rantai yakni alpha (α) , beta(β) dan gamma(γ). Kombinasi dari berbagai rantai tersebut menjadikan Tipe laminin berbeda dan memiliki fungsi yang berbeda pula.

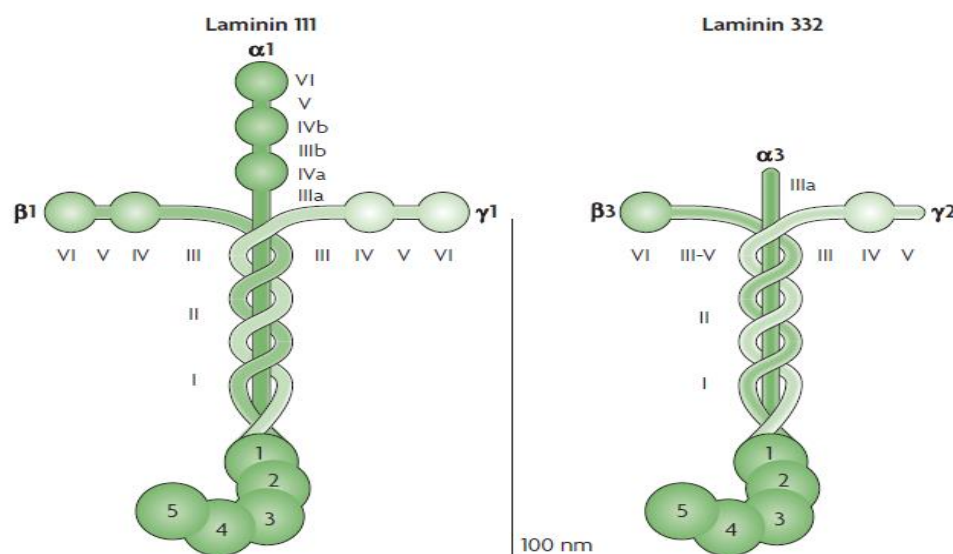
Current name	Chain designation	Former name(s)
Laminin 111	$\alpha 1\beta 1\gamma 1$	Laminin 1, EHS laminin
Laminin 211	$\alpha 2\beta 1\gamma 1$	Laminin 2, merosin
Laminin 121	$\alpha 1\beta 2\gamma 1$	Laminin 3
Laminin 221	$\alpha 2\beta 2\gamma 1$	Laminin 4
Laminin 332	$\alpha 3\beta 3\gamma 2$	Laminin 5, kalinin, nicein, epiligrin, ladsin
Laminin 3B32	$\alpha 3\beta 3\gamma 2$	Laminin 5B
Laminin 321	$\alpha 3\beta 1\gamma 1$	Laminin 6, k-laminin
Laminin 411	$\alpha 3\beta 2\gamma 1$	Laminin 7
Laminin 311	$\alpha 4\beta 1\gamma 1$	Laminin 8
Laminin 421	$\alpha 4\beta 2\gamma 1$	Laminin 9a
Laminin 511	$\alpha 5\beta 1\gamma 1$	Laminin 10
Laminin 521	$\alpha 5\beta 2\gamma 1$	Laminin 11
Laminin 213	$\alpha 2\beta 1\gamma 3$	Laminin 12
Laminin 423	$\alpha 4\beta 1\gamma 3$	Laminin 14
Laminin 522	$\alpha 5\beta 2\gamma 2$	None
Laminin 523	$\alpha 5\beta 2\gamma 3$	Laminin 15

Tabel 2.8 Jenis Laminin berdasar Variasi Rantai dan Ligand

(Marinkovich ,M. Peter,2007)

Salah satu tipe laminin diantaranya adalah Laminin-5 (Ln-5) yang mana Laminin-5 (Ln-5) atau laminin 332 tersebut memiliki 3 jenis rantai yakni alpha 2 (α -3) , beta 3(β -3) dan gamma 2 (γ -2). Laminin-5 (Ln-5) adalah

glikoprotein heterotrimetik bagian dari struktur hemidesmosom pada membran basal dan epitel permukaan yang berkaitan dengan jaringan ikat pendukungnya. Fungsi laminin ini adalah berperan dalam pergerakan sel (migrasi) dan perlekatan (adhesi) sel terutama sel epitelial. Karena sel tidak dapat melakukan fungsi tersebut sendiri tanpa bantuan laminin. Proses fungsional tersebut diawali dengan mendesposisikan Ln-5 selama migrasi sel, dimana MMP-2 dan MMP-3 memecah rantai $\alpha 2$ Ln-5 yang menginduksi migrasi sel. Selain itu peranan integrin dengan laminin sebagai komponen protein reseptor juga memiliki arti penting pada proses migrasi. Namun dalam beberapa penelitian, menunjukkan bahwa Laminin 5 - $\gamma 2$ merupakan marker penting dalam deteksi adanya proses invasi dan migrasi sel kanker karena Laminin memiliki peranan utama dalam proses adhesi, migrasi dan invasi sel baik sel normal maupun sel kanker. (Marinkovich, M. Peter, 2007).



Gambar 2.9 Struktur Laminin 1 dan Laminin 5- $\gamma 2$

(Marinkovich, M. Peter, 2007)

2.4.2 Peran Laminin5- y2 dalam Kanker serviks

Laminin 5 chain y2 merupakan protein marker perkembangan sel kanker dan metastasis sel kanker. Laminin-5 dapat meregulasi ekspresi beberapa protein yang berperan pada signal transduction, proses adhesi, proliferasi dan struktur sel kanker . Beberapa studi penelitian pada kasus kanker , membuktikan bahwa ekspresi Laminin 5 merupakan protein yang berperan penting dalam proses invasi sel kanker dengan cara penempelan pada sel epitel. Pada kanker serviks , Laminin5-y2 atau laminin5 chainy2 merupakan protein marker yang sensitive dalam mengidentifikasi adanya invasi dan adhesi sel kanker serviks (Skyldberg, Barbro *et al*,1999). Maka peningkatan Laminin5-y2 sebagai *critical role* marker perkembangan sel kanker karsinoma squamosa sel melalui jalur invasi, migrasi dan adhesi sel tumor. (Patel *et al*, 2002; Rerole *et al*, 2010; Ingrosso *et al*, 2012).

Perkembangan kanker epitel skuamosa ini melibatkan adanya enzim-enzim serta reseptor integrin yang juga berperan dalam proses invasi, adhesi dan migrasi dalam tumorigenesis. Adapun enzim-enzim yang berperan dalam proses perkembangan laminin5 dengan cara pembelahan dan pemisahan sehingga Laminin5 rantai y2 dapat menstimulasi dari Growth reseptor dan desposisi sel. Proses pemecahan dan pembelahan oleh enzim proteolitik pada laminin 332 atau laminin5 dengan rantai y2 dan $\alpha 3$ memiliki hubungan dengan adanya migrasi sel dan invasi sel kanker. Proses pembelahan tersebut dilakukan oleh kelompok enzim MMP dan salah satunya adalah astacin yang telah membelah rantai y2. Lalu kelompok enzim MMP lainnya seperti MMP-2 (matrix metalloproteinase 2) , mammalian tolloid (mTLD) dan plasmin yang dapat membelah rantai y2 dan $\alpha 3$.

Fungsi utama laminin 5 dalam adhesi sel dibagi menjadi 2 sesuai dengan jenis ikatan rantainya, yakni laminin 332 yang berikatan dengan rantai $\alpha 3\beta 1$ integrin disebut *focal adhesi* dan laminin5 berikatan dengan rantai $\alpha 6\beta 4$ yang disebut *stable anchoring contacts* (SACs), yang terdiri dari kumpulan protein hemidesmosome. Laminin5 diekspresikan sangat tinggi pada beberapa tumor pada sel squamosa dan sel epitel (SCC) diantaranya adalah sel laring, trachea, serviks dan kolon. Ekspresi ini juga menunjukkan adanya pola invasive dan migrasi sel tumor dengan berbagai mekanisme molekuler. Sehingga ekspresi laminin 5 dengan rantai $\gamma 2$ (laminin5- $\gamma 2$) memiliki peranan penting dalam perkembangan kanker sel skuamosa (SCC) melalui mekanisme adhesi, migrasi dan invasive (IAM) (Marinkovich, M. Peter, 2007).

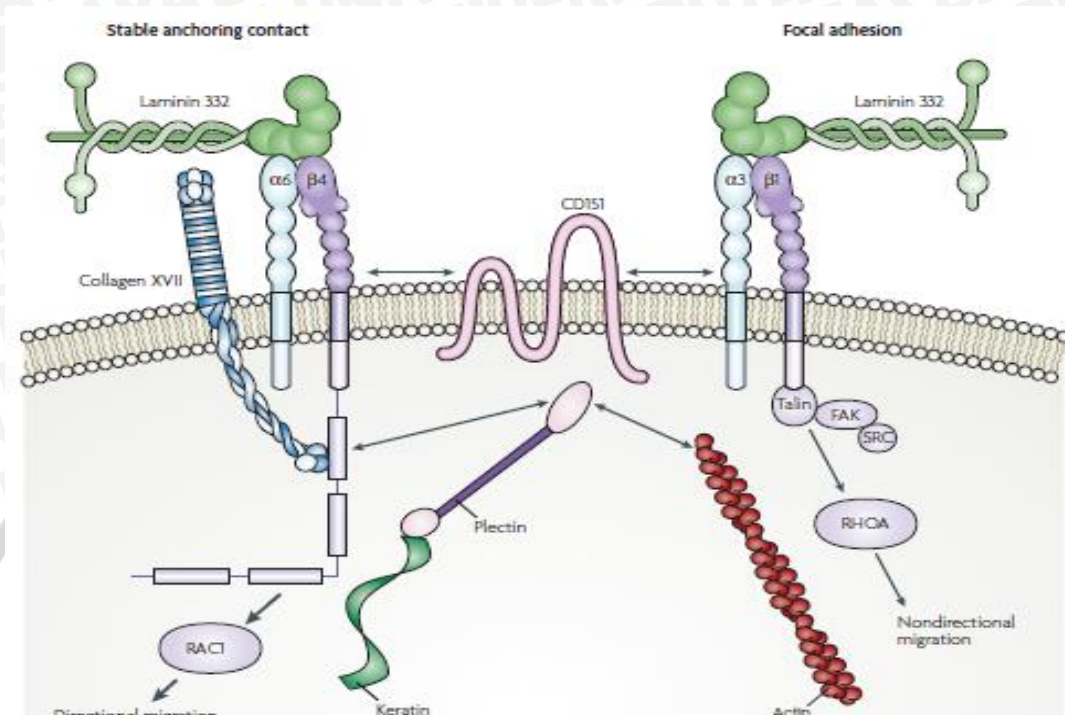
2.4.2.1 Laminin 5 dalam Adhesive Kontak Sel

Laminin bekerja pada zona membrane basal dengan mengatur fungsi invasi, migrasi, dan adhesi sel. Laminin-5 memiliki kemampuan berinteraksi dominan dengan 2 reseptor integrin yakni $\alpha 3\beta 1$ and $\alpha 6\beta 4$. Kedua reseptor integrin ini memiliki fungsi yang berbeda. Fungsi Laminin5 dengan rantai $\alpha 3\beta 1$ disebut *Focal adhesions* yang mengatur adanya penempelan dan migrasi sel normal dan sel kanker. *Stable anchoring contacts* (SACs) merupakan fungsi dari laminin5 rantai $\alpha 6\beta 4$ dengan berinteraksi antara domain ekstraseluler dan endodomain dari $\beta 4$ integrin terhadap kollagen XVII dan plectin. *Focal adhesions* memiliki fungsi adhesi sel jangka pendek dan reversible pada kumpulan integrin, sedangkan SACs memiliki fungsi adhesi sel yang lebih stabil dan kompleks antara integrin – protein serta meningkatkan kemampuan dalam menghadapi tekanan luar sel dan resistensi gaya. Kedua fungsi tersebut saling berkaitan dimana berawal dari fungsi *Focal adhesions* yang kemudian berkembang

menjadi *stable anchoring contacts* (SACs) pada laminin5. Proses fungsional tersebut melibatkan 2 molekul yakni plektin dan CD 151(Marinkovich ,M. Peter,2007).

2.4.2.2 Laminin 5 dalam Migrasi Sel

Laminin5 juga memiliki fungsi dalam menstimulasi adanya migrasi sel baik pada sle normal dan sel kanker. Proses ini diawali dengan mekanisme melalui *Protein kinase C* (PKC) dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Jalur ini diaktivasi pada saat terjadi penyembuhan luka dimana sel keratinosit berpindah (migrasi) pada area luka karena adanya keberadaan laminin-5 yang menempel pada area luka dengan cara *Focal adhesion* melalui pengikatan rantai dengan $\beta 1$ integrin. Penempelan dengan integrin tersebut mengaktifkan enzim GTPase RHOA. Pada saat proses ini terjadi, sel keratinosit menukar penempelan tersebut sehingga aktivasi GTPase berubah menjadi aktivasi RAC1. Hal ini bisa terjadi karena adanya ligand laminin5 yang berikatan dengan permukaan sel keratinosit yakni integrin $\alpha 6 \beta 4$. Migrasi yang terjadi dilihat berdasarkan aktivasi yang ditimbulkan dan rantai integrin yang terdesposisi dengan laminin5. Apabila migrasi sel melalui jalur aktivasi RHOA akan berhubungan dengan sel-sel dan migrasi tersebut termasuk dalam migrasi tidak terarah (non directional migration). Sedangkan migrasi sel melalui aktivasi RAC1 akan terjadi migrasi pada multi sheet epidermal dan migrasi tersebut memiliki arah (directional migration). Pada sel kanker payudara laminin 5 menstimulasi adanya migrasi dengan cara berikatan dengan integrin $\alpha 6 \beta 4$ sehingga mengaktifkan RAC1 dan faktor Rac-pertukaran. spesifik guanine nuklotida yakni TIAM1(T-lymphoma invasion and metastasis 1) (Marinkovich ,M. Peter,2007).

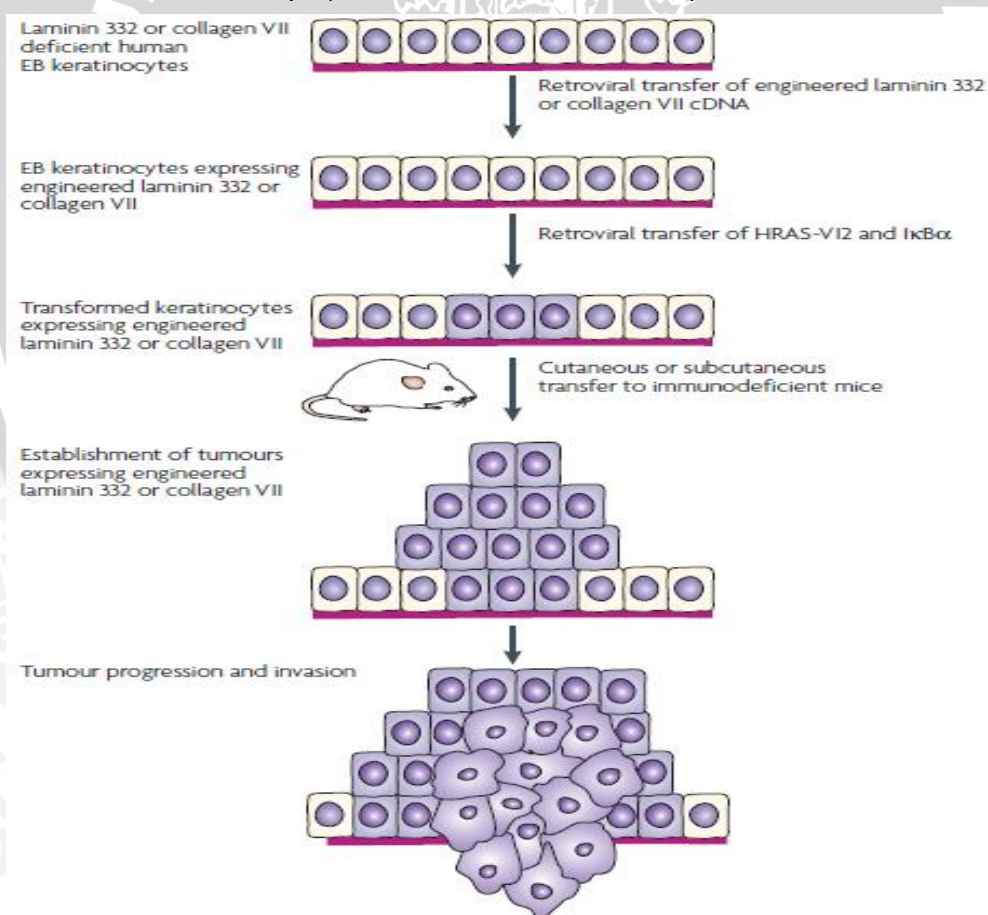


Gambar 2.10 Mekanisme Laminin 5 dalam Migrasi dan Adhesi sel
(Marinkovich, M. Peter, 2007).

2.4.2.3 Pembelahan Laminin5- γ 2 dan Peran Invasif Sel

Beberapa enzim ECM seperti matrix metalloproteinases (MMPs) lalu mTLD telah terbukti berperan dalam proses pematangan dan pembelahan laminin 5. Proses pembelahan tersebut mengakibatkan stimulasi sel untuk bermigrasi baik sel normal dan sel kanker terutama kanker serviks (SCC). Stimulasi ini diawali dari domain 3 pada laminin5- γ 2 (rantai γ 2) dapat berinteraksi langsung dengan reseptor pertumbuhan epitel atau *Epidermal Growth Factor Receptor* EGFR. Pembelahan laminin5- γ 2 membuat adanya aktivasi sinyal pada EGFR sehingga terjadi adanya migrasi sel dan aktivasi jalur lainnya seperti RHOA atau RAC1 yang mengakibatkan adanya penempelan sel oleh laminin5- γ 2. Enzim pembelahan

Laminin5- γ 2 ini diantara lain adalah Matrix metalloproteinase 2 (MMP2), MMP14, astacin dan mTLD dimana pembelahan enzim ini dapat dihambat dengan enzim inhibitor yakni TIMP. Kemudian peran laminin5- γ 2 dalam sel kanker epitel skuamosa (SCC) telah mengaktifkan HRAS-V12 atau KRAS sehingga menyebabkan adanya transformasi control siklus sel. Hal ini menyebabkan adanya peningkatan proliferasi tumor dan overekspresi senyawa seperti laminin5- γ 2 serta integrin-integrin lainnya. Kemudian peningkatan ini akan menjadikan sifat invasive pada sel normal disekitarnya. Sehingga kanker model ini dapat dihambat dengan cara memblokade proses peningkatan dan pembelahan Laminin5- γ 2 (Marinkovich ,M. Peter,2007).

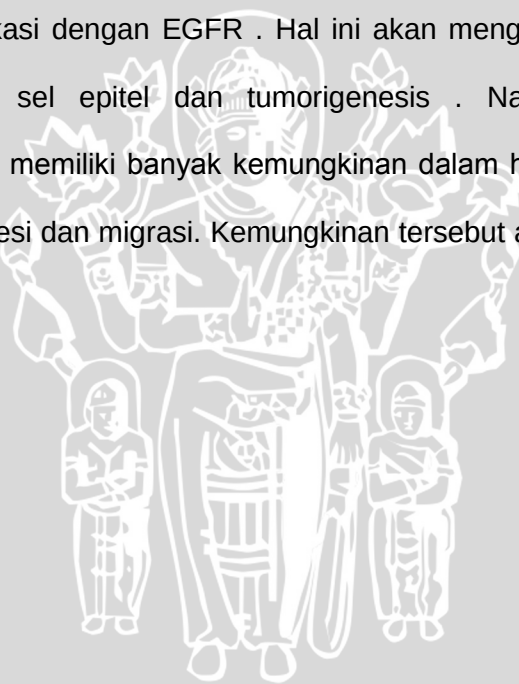


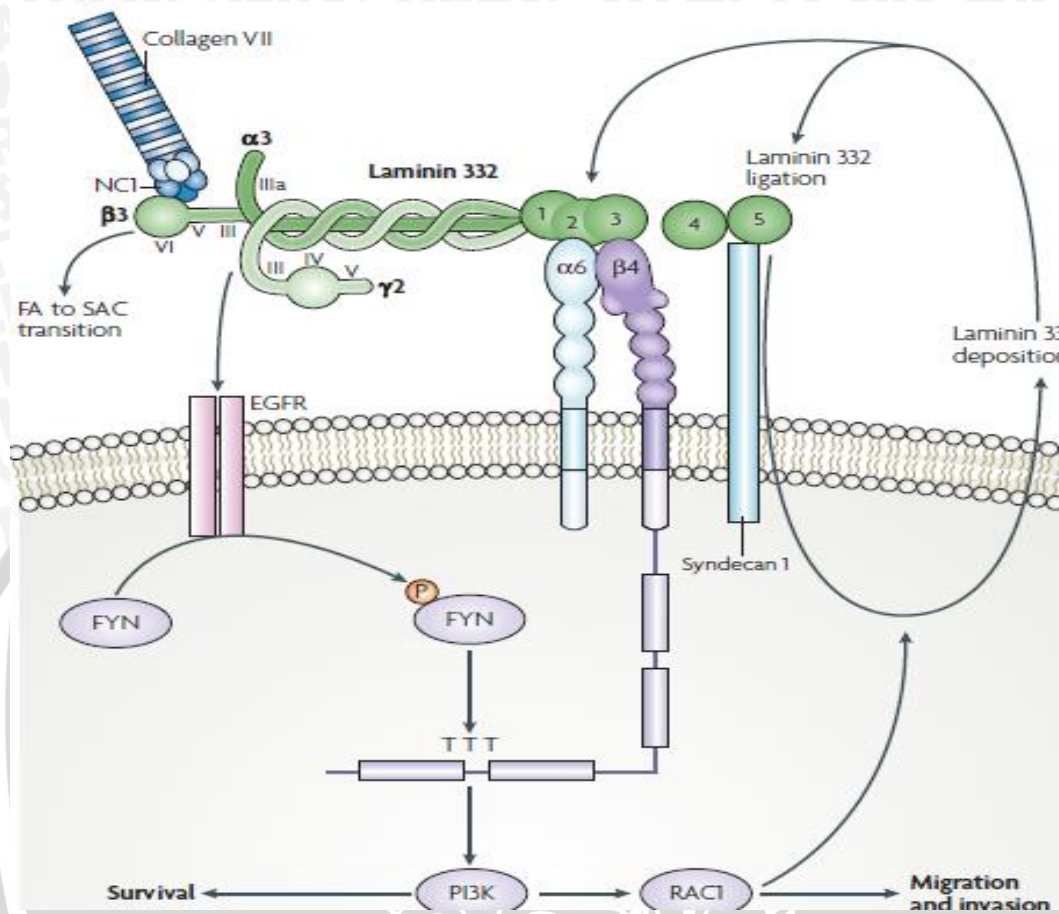
Gambar 2.11 Laminin5- γ 2 dalam Perkembangan Tumor Invasi sel

(Marinkovich ,M. Peter,2007).

2.4.3. Mekanisme Laminin5- γ 2 dalam Transduksi Sinyal Invasi, Adhesi dan Migrasi pada Sel Kanker Skuamosa (SCC)

Laminin5- γ 2 memiliki beberapa koordinasi untuk berperan dalam proses perkembangan sel kanker. Pertama adanya mekanisme penempelan sel SACs dengan ditandai adanya interaksi antara domain 1-3 dengan α 6 β 4 yang menyebabkan adanya aktivasi RAC1 dan P13K . Hal ini mengakibatkan adanya migrasi dan invasi sel kanker serta adanya despoisi dari laminin tersebut. Lalu adanya ikatan NC1 (Non Kolagen) dengan β 3 sehingga membuat rantai γ 2 laminin dapat berinteraksi dengan EGFR . Hal ini akan mengakibatkan adanya aktivasi pertumbuhan sel epitel dan tumorigenesis . Namun mekanisme Laminin5- γ 2 ini masih memiliki banyak kemungkinan dalam hal perkembangan tumor baik invasi , adhesi dan migrasi. Kemungkinan tersebut ada 3 sesuai pada Gambar berikut .





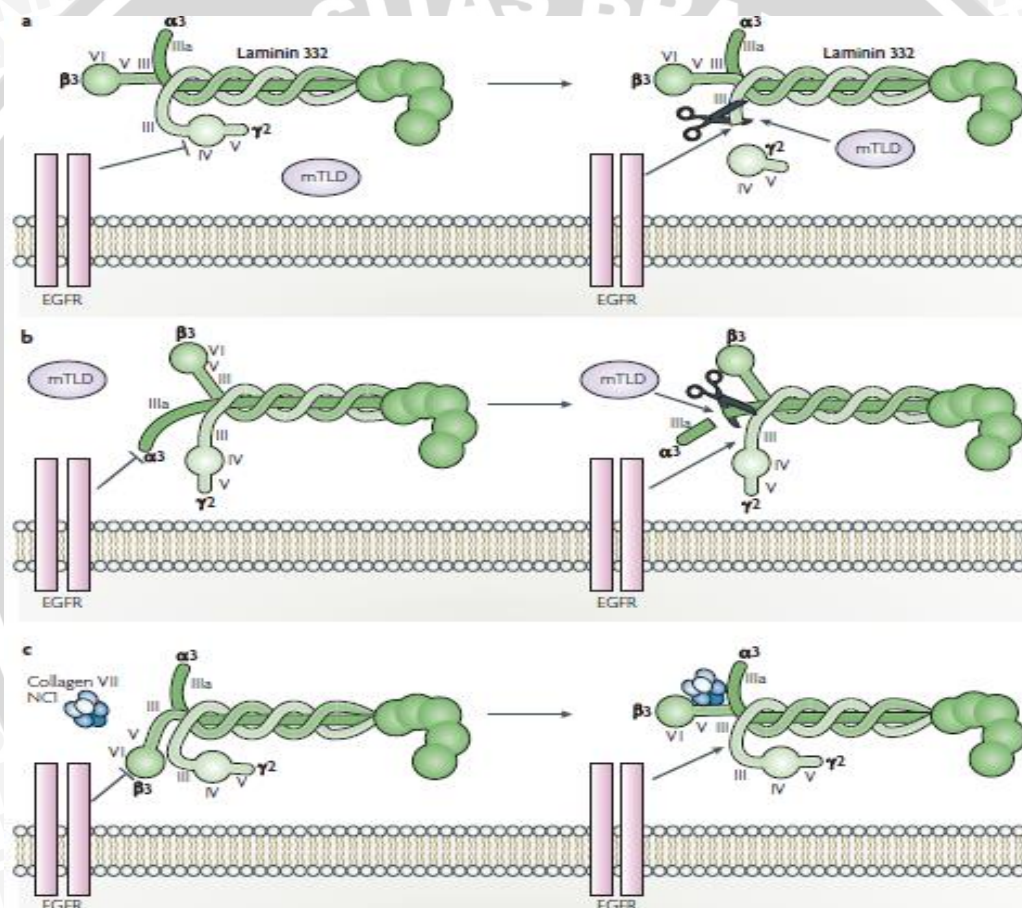
Gambar 2.12 Transduksi Sinyal Laminin5- γ 2 dalam Proses IAM pada Sel Kanker Skuamosa (SCC) (Marinkovich ,M. Peter,2007).

Mekanisme Laminin5- γ 2 dalam berinteraksi dengan reseptor memiliki tiga jenis kemungkinan , antara lain :

1. Domain 4 dan 5 dapat menghambat interaksi Laminin5- γ 2 dengan EGFR namun hal tersebut digagalkan oleh enzim proteolisis mTLD yang membelah Laminin5- γ 2 sehingga dapat berinteraksi dengan EGFR
2. Domain 3a pada laminin5- α 3 dapat menghambat adanya pengikatan antara rantai γ 2 dengan EGFR . Namun Hal ini diganggu oleh enzim

proteolisis mTLD yang memotong dan memindahkan rantai $\alpha 3$ sehingga menyebabkan rantai $\gamma 2$ bisa mengaktifasi EGFR.

3. Domain 3-4 pada laminin rantai $\beta 3$ dapat memblokir interaksi rantai $\gamma 2$ dengan EGFR. Namun interaksi kolagen VII non kolagen (NC1) dengan laminin rantai $\beta 3$ domain 3-4 menyebabkan adanya perpindahan posisi sehingga rantai $\gamma 2$ dapat memiliki peluang untuk berikatan dengan EGFR.



Gambar 2.13 Mekanisme Interaksi Laminin-5- $\gamma 2$ dengan Reseptor Epidermal Growth Factor (EGFR) (Marinkovich ,M. Peter,2007)

2.5 Yogurt dan Supernatant Yogurt

Yogurt merupakan produk yang diperoleh dari fermentasi susu menggunakan bakteri asam laktat. *Short-Chain Fatty Acids* (SCFAs) seperti butirate, asetat, dan laktat merupakan hasil metabolit terbesar pada yogurt *Lactobacillus bulgaricus*, *acidophilus* dan *Streptococcus thermophilus* (LBA-ST). Metabolit tersebut dapat memberikan efek antimutagenik, antioxidative, antikarsinogenik, dan memodulasi sistem imun (Wollowaaki *et al*, 2001). El-Ghany *et al* (2009) mengemukakan metabolit hasil fermentasi bakteri lactobacilli dan streptococci dapat menghambat peroksidasi lipid, scavenger ROS, mencegah mutasi DNA, dan meningkatkan kadar GSH. Didukung oleh Perdigo *et al* (2002) metabolit probiotik tersebut dapat memodulasi respon imun IFN- γ , TNF- α , NF- κ B, dan IL-10 yang berperan penting pada mekanisme apoptosis dan aktivitas antiproliferasi kanker (Hara dan Fergus, 2007).

Yogurt juga memiliki efek pencegahan pada infeksi urogenital seperti kandidiasis vulvovaginal (Reid *et al*, 2009), kemudian juga agen probiotik digunakan dalam pencegahan infeksi oleh virus urogenital wanita yakni HPV dan penyakit infeksi menular lainnya. Penelitian yang sudah dibuktikan pada agen probiotik yogurt ini adalah dapat mencegah pertumbuhan tumor dan terapi pada kanker sel epitel skuamosa salah satunya adalah kanker kolon. Hal ini telah lama dikenal sebagai produk minuman susu yang sehat dengan kandungan nutrisi yang tinggi serta mempunyai banyak manfaat untuk kesehatan (Mishra *et al*, 2008).

Supernatan yogurt merupakan lapisan teratas pada bagian yogurt yang merupakan hasil dari sebuah pemisahan melalui metode sentrifugasi. Bagian

supernatant ini memiliki kandungan tinggi Short metabolit yakni SCFA sedangkan high metabolit berada pada bagian pellet dari hasil pemisahan yogurt oleh metode sentrifugasi.(Beshkova *et al*,2010). SCFA atau short metabolit lebih memiliki manfaat dalam kesehatan termasuk dalam memberikan efek antimutagenik, antioxidative, antikarsinogenik, dan memodulasi sistem imun (Wollowaaki *et al*, 2001 ; El-Ghany *et al* ,2009).

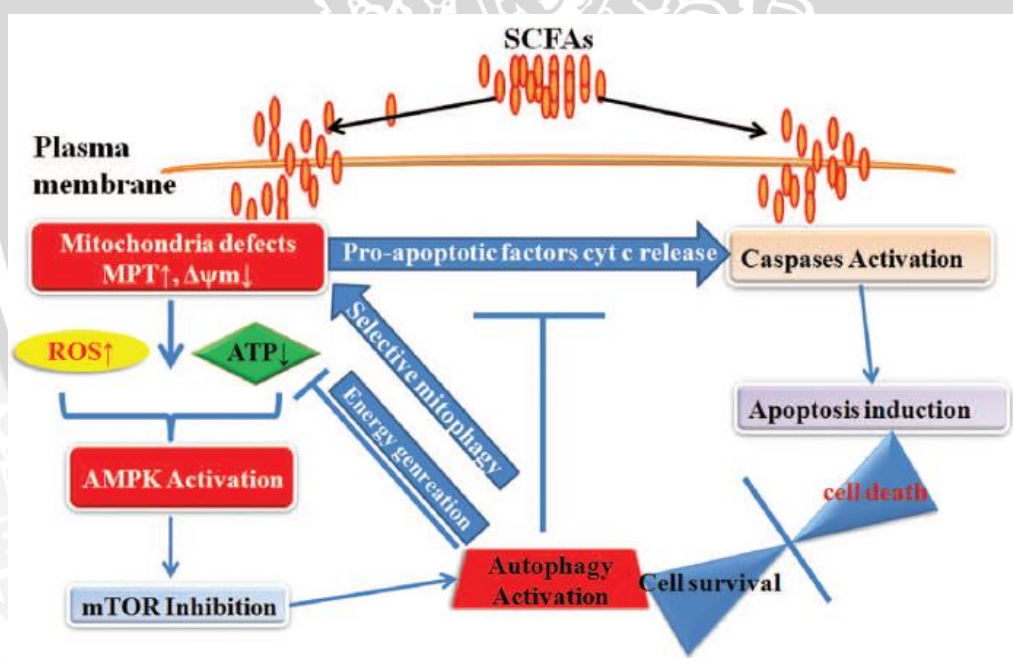
SCFA merupakan suatu metabolit hasil fermentasi serat dan starch oleh bakteri spesifik yakni bakteri LAB seperti *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacillus* and *Streptococcus*. Metabolit ini merupakan senyawa siklik carbon yang memiliki rantai alifatik, terdiri dari komponen 5 atau 6 molekul karbon dan termasuk bagian dari asam lemak jenuh meliputi acetate, propionate, butyrate, pentanoic (valeric) acid, and hexanoic (caproic) acid. Sehingga SCFA ini merupakan bagian metabolit fermentasi yogurt dengan tingkat molekuler rendah . SCFA menurut penelitian terakhir menunjukkan adanya manfaat yang baik dalam kesehatan terutama acetate, propionate, dan butyrate yang memiliki efek pada fungsi seluler dan level molekuler. Kandungan SCFA yang kurang pada fisiologis manusia akan memberikan efek pada kesehatan dan penyakit diantaranya penyakit pada saraf , metabolisme , imun hingga penyakit kanker. SCFA ini merupakan senyawa yang secara alami diproduksi pada tubuh manusia seperti hepar dan organ pencernaan yang dibantu oleh kolonisasi bakteri pencernaan. Namun, produksi SCFA terbanyak berada pada daerah organ usus yang mana merupakan metabolit hasil fermentasi diet serat dan starch oleh bakteri asam laktat (LAB) seperti *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacillus* dan *Streptococcus*. Sebuah Departemen penelitian dan kesehatan dunia

merekomendasikan adanya manfaat dan kebutuhan metabolit SCFA akan kesehatan yakni dengan cara mengonsumsi 20 gram per 1000 kkal pada orang dewasa. Hal ini bisa didapatkan dengan cara mengonsumsi makanan segar 400g per hari dengan buah dan sayuran. (Tan, jian *et al*, 2014). Kemudian penelitian Verhoeven *et al.*, menunjukkan adanya perbedaan pada wanita yang mengalami lesi pada prekanker serviks yang mengonsumsi produk probiotik (mengandung SCFA) secara rutin dibandingkan dengan control. Terbukti pada wanita yang terpapar HPV pada pemeriksaan pap smear mengonsumsi probiotik (mengandung SCFA) rutin selama 6 bulan mempunyai kesempatan dua kali lebih tinggi mengalami perbaikan kelainan sitologi pada lesi pra-kanker serviks dibanding dengan grup kontrol. Efek rendahnya prekursor kanker yang bisa menyebabkan lesi low intraepitelial skuamosa (LSIL) akibat adanya augmentasi imun oleh karena diet probiotik dan SCFA (Patel & Goyal, 2013). Sehingga Metabolit SCFA yang terdapat pada supernatan yogurt LBA-ST memiliki potensi sebagai terapi penyakit pada organ pencernaan , infeksi urogenital dan kanker. (Wollowaaki *et al*, 2001; El-Ghany *et al* 2009).

2.5.1 Mekanisme Metabolit SCFA Supernatan Yogurt sebagai Antikanker

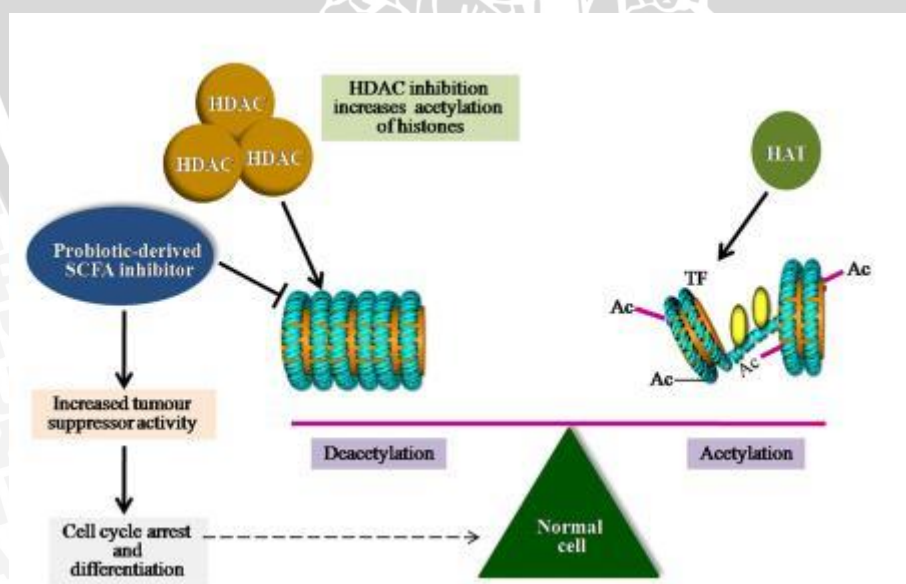
Short-chain fatty acids (SCFA) atau biasa disebut dengan asam lemak rantai pendek merupakan senyawa yang dominan pada produk hasil fermentasi oleh bakteri pencernaan. Komponen SCFAs, meliputi propionate dan butyrate dimana senyawa tersebut memiliki efek dominan dalam menginduksi diferensiasi sel , regulasi pertumbuhan serta apoptosis sel kanker skuamosa (SCC) . Efek antikanker pada SCFA ini telah dilaporkan pada beberapa penelitian sebelumnya dengan kasus kanker kolon (SCC). Kanker sel skuamosa (SCC) disebabkan oleh

beberapa Faktor antara lain adalah bahan-bahan karsinogenik . SCFA dapat menginduksi apoptosis melalui jalur aktivasi sitokin pro apoptosis dengan cara menstimulasi aktivasi caspase sehingga sel akan mendapatkan sinyal apoptosis (kematian sel) . Mekanisme lain juga menyebutkan bahwa SCFA dapat masuk ke dalam plasma membrane sel dan memberikan respon pada fungsi mitokondria. Mitokondria yang mengalami kerusakan akan menstimulasi adanya ROS sebagai respon oksidatif stress dan penurunan energy ATP. Hal ini akan menghambat adanya mTOR (major negative regulator) sehingga proses autophagy akan berlangsung pada sel untuk melakukan regulasi pertumbuhan sel (Tang, 2011)



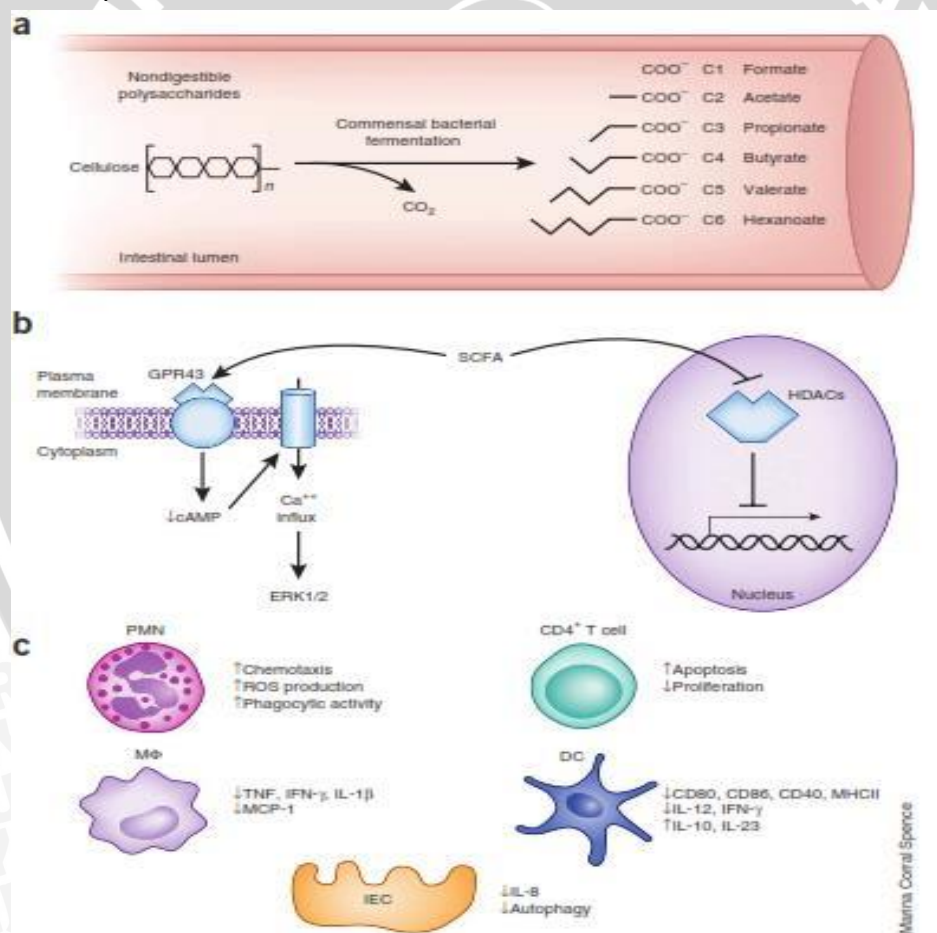
Gambar 2.14 Mekanisme SCFA dalam Induksi Apoptosis Sel Kanker (Tang, 2011)

Kemudian SCFA juga memiliki mekanisme lain dalam menghambat adanya proliferasi sel kanker dengan adanya inhibisi protein HDAC. SCFA dapat juga diajukan sebagai obat epigenetik atau inhibitor dari histone deacetylase (HDAC) inhibitors yang berperan penting dalam role antikanker secara biomolekuler dan memiliki efek antiproliferative terhadap sel tumor (Marks et al,2004;Acharya et al,2005).Proses ini melibatkan asetilasi pada protein lisin dan histone akan menginduksi adanya aktivasi dan ekspresi gen. HDAC memiliki fungsi memindahkan gugus asetil dari protein histon sedangkan inhibisi ekspresi HDAC dapat meningkatkan transkripsi gen melalui peningkatan asetilasi protein histon. SCFAs dapat menghambat aktivitas HDAC sehingga akan menimbulkan eskrpesi protein dan gen melalui peningkatan asetilasi protein histon pada sel. Komponnen SCFAs yang memiliki kemampuan tersebut yang paling baik adalah butrate. Hal ini sudah dibuktikan berdasarkan penelitian yang dilakukan pada sel kanker epitel skuamosa (SCC) diantaranya adalah sel HeLa (sel line kanker serviks) dan kanker kolon.



Gambar 2.15 Mekanisme SCFA sebagai inhibitor dari HDAC dan restorasi ekspresi gen sel tumor (Kumar et.al, 2012).

SCFA juga mempunyai fungsi sebagai anti-inflamasi dengan modulasi kemotaksis dari sel imun dan jalur ROS untuk merilis sitokin. Butirat memiliki mekanisme anti inflamasi melalui inhibisi IL-12 dan menaikkan produksi IL-10 pada sel-sel monosit (Saemann et al., 2000), menekan produksi molekul-molekul pro-inflamasi seperti TNF α , IL-1 β , nitric oxide (Ni et al., 2010), dan mengurangi aktivitas NF- κ B (Ni et al., 2010; Segain et al., 2000). Faktor transkripsi nukleus via sinyal NF- κ B dapat memicu inflamasi dan memicu proliferasi sel yang dapat berkembang menjadi tumor (Tang, Kang, Zeh lii, & Lotze, 2010).



Gambar 2.16 Sintesis SCFA oleh LAB serta mekanisme dan fungsi SCFA dalam regulasi anti-kanker (Brestoff & Artis, 2013)