BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

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). Penyakit ini ditandai dengan pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal yang tidak terkendali disebabkan oleh adanya gangguan reformasi DNA atau mutasi DNA pada sel (ACS, 2014). Dalam perkembangannya , sel kanker dapat terus tumbuh dan menyebar ke bagian tubuh lainnya sehingga menyebabkan kematian . Salah satu bagian tubuh yang bisa terkena kanker adalah area bawah rahim atau kanker leher rahim yang biasa disebut kanker serviks. Kanker serviks adalah penyakit di mana sel-sel kanker Berada pada jaringan serviks wanita . Hal itu dimulai di sel pada permukaan serviks yang kemudian kanker serviks dapat menyerang lebih luas ke dalam serviks dan jaringan di dekatnya. (Jhingran , 2008)

Secara global , kanker seviks merupakan jenis kanker pada wanita yang menempati urutan kedua terbanyak didunia dan menjadi salah satu penyebab kematian tertinggi akibat kanker pada wanita (IARC,2012). Menurut data yang dikumpulkan Globocan IARC tahun 2012 angka kejadian kanker serviks terdapat 528.000 kasus dan 288.000 diantaranya meninggal setiap tahun diseluruh dunia (IARC,2012). Data epidemiologi 2008, didunia, kanker serviks merupakan peringkat ketiga kanker yang paling sering terjadi setelah kanker

payudara dan kanker kolon.Angka kejadian kanker serviks di dunia sebanyak 529.800 dan terdapat 275.100 kasus kematian karena karena kasus kanker serviks yang tidak terdeteksi dan tertangani dengan baik pada tahun 2008. Lebih dari 85% kasus kanker serviks dan kematian terjadi di negara berkembang. Indonesia merupakan Negara berkembang dengan penyakit kanker serviks ganas yang paling banyak ditemukan. Setiap satu jam perempuan Indonesia meninggal dunia karena kanker dalam tiga dasa warsa terakhir. Tingginya angka kematian itu akibat terlambatnya penanganan, sekitar 70% datang dengan kondisi stadium lanjut. Hampir semua kasus tersebut terkait dengan infeksi persisten *Human Papilloma Virus* (HPV). (Yayasan Kanker Indonesia, 2012)

Hasil studi epidemiologi secara jelas menetapkan bahwa infeksi *Human papilloma virus* (HPV) merupakan penyebab utama pada kanker serviks. Berdasarkan penelitian International Agency for Research on Cancer (IARC) pada 22 negara 99,7% kanker serviks disebabkan oleh HPV (Clifford *et al* , 2003). Terdapat sejumlah bukti yang menunjukkan bahwa Human Papilloma Virus (HPV) sebagai penyebab pada kanker serviks . Hal ini sudah dimulai sejak seseorang terinfeksi HPV yang merupakan faktor inisiator dari kanker serviks yang menyebabkan terjadinya gangguan sel serviks. HPV tipe 6 dan 11 berhubungan erat dengan diplasia ringan yang sering regresi. HPV tipe 16 dan 18 dihubungkan dengan diplasia berat yang jarang regresi dan seringkali progresif menjadi karsinoma insitu. Seorang wanita dengan seksual aktif dapat terinfeksi oleh HPV risiko-tinggi dan 80% akan menjadi transien dan tidak akan berkembang menjadi Kanker serviks dengan interval waktu adalah 15 tahun. Waktu yang panjang ini, di samping terkait dengan infeksi HPV risiko-tinggi

persisten dan faktor imunologi (respons HPV-specific T-cell, presentasi antigen), juga diperlukan untuk terjadinya perubahan genom dari sel yang terinfeksi. Dalam hal, ini faktor Oncoprotein E6 dan E7 yang berasal dari HPV merupakan penyebab terjadinya degenerasi keganasan dan lepas control sel . Disamping itu , lifestyle juga mempengaruhi adanya factor resisko kanker serviks seperti merokok , perilaku mitra seksual , dan adanya koeinfeksi Clamydia trachomatis serta virus HSV2 (Rasjidi , 2009).

Kondisi penyakit Kanker serviks ini di Indonesia memilki angka yang cukup tinggi sehingga masalah ini membuat para professional kesehatan tertarik akan melakukan usaha pencegahan dan deteksi dini . Hal tersebut dikarenakan kondisi kanker serviks tidak memiliki gejala yang terlalu spesifik dan rendahnya kesadaran wanita untuk memriksakan kesehatan dirinya terutama terkait organ wanita . Deteksi dini dilakukan secara berkala dengan tujuan mengurangi resiko angka keparahan dan kematian , semakin banyak wanita terbiasa melakukan deteksi dini maka semakin bisa ditangani (Septiyaningsih,2010). Penelitian yang dilakukan Ni Made Sri Dewi,et al (2013) saat ini hanya 30% (21 wanita) dari 70 wanita yang mau melakukan deteksi dini kanker serviks,disebabkan kurangnya kesadaran wanita yang sudah menikah atau sudah pernah melakukan hubungan seksual untuk melakukan deteksi dini. Pada wanita , upaya deteksi dini pencegahan kanker serviks dengann mengikuti program screening seperti pap smear, inspeksi visual asam asetat (IVA), tes HPV DNA, dan tes molekuler (Nurwijaya dkk, 2010). Terapi umum penderita kanker serviks saat ini meliputi vaksinasi, kemoterapi, radioterapi, dan operasi (Hanik Maysaroh, 2013). Namun terapi tersebut belum menyelesaikan masalah yang ada karena mempunyai efek samping yang tidak diinginkan sementara vaksinasi tidak dapat diterapkan

diseluruh negara karena jumlah yang terbatas dan mahal. Preventif vaksinasi HPV dalam lingkup internasional sensitive terhadap biaya (Goldie et al, 2005 ; N Engl J Med, 2006)

Suatu hasil produk fermentasi sangat direkomendasikan sebagai agen terapi alternative karena dapat memodulasi system kekebalan tubuh inang (Ng S.C dkk, 2008). Bukti ini telah menjadi prinsip bahwa bakteri probiotik dapat digunakan sebagai strategi terapi untuk memperbaiki penyakit manusia termasuk kanker. Jenis efek probiotik tertentu tergantung pada sifat metabolic molekul yang ada dipermukaan atau pada kandungan molekul yang dikeluarkan. Bagian integral dari sel bakteri seperti DNA dan peptidoglikan berperan penting dalam efektivitas probiotik (Oelschlaeger, 2010). Bakteri gram positif bersifat homofermentatif yaitu mengubah 95% gula menjadi asam laktat (WGO, 2008).

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* dan *Streptococcus thermophillus* (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-ɣ, TNF-α, NF-κB, dan IL-10 yang berperan penting pada mekanisme apotosis dan aktivitas antiproliferasi kanker (Hara dan Fergus, 2007). Supernatan yogurt merupakan lapisan teratas pada bagian yogurt yang merupakan hasil dari sebuah pemisahan melalui

metode sentrifugasi. Bagian supernatant ini memilki kandungan tinggi Short metabolit yakni SCFA sedangkan high metabolit berada pada bagian pellet dari hasil pemisahan yogurt oleh metode sentrifugasi.(Beshkova *et al*,2010). Indikator utama pada perkembangan tumor adalah protein pengkode invasi, migrasi, dan adhesi sel tumor, namun hampir semua penelitian terkait hanya berfokus pada keseimbangan proliferasi dan apoptosis tanpa mekanisme yang jelas terhadap penghambatan metastasis sel kanker. Dalam mengidentifikasi marker perkembangan sel kanker terhadap peningkatan invasi, migrasi dan adhesi akan terjadi peningkatan MMP-2, Laminin5-y2, Hsp27, dan TGF-β sebagai *critical role* (Patel *et al*, 2002; Rerole *et al*, 2010; Ingrosso *et al*, 2012)

Laminin adalah komponen ECM (matriks ekstraseluler) yang termasuk kelompok Glikoprotein yang menjadi komponen utama dari semua Basement Membrane (BM) pada sel Laminin memilki 3 jenis yakni alpha (α) , beta(β) dan gamma(γ) .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 Laminin 5 merupakan protein yang berperan penting dalam proses invasi sel kanker dengan cara penempelan pada sel epitel (Marinkovich ,M.Peter,2007). 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 all*,1999). Maka peningkatan Laminin5-γ2 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). Dengan menghubungkan

keterkaitan antar teori, Yogurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophillus* F4 (LBA-ST) sangat berpotensi dikembangkan sebagai agen terapi kanker serviks dengan menghambat invasi, migrasi dna adhesi melalui penurunan ekspresi Laminin5-γ2 berbasis *critical role* secara biomolekuler.

1.2 Rumusan Masalah

1) Apakah Supernatan Yogurt LBA-ST dapat mempengaruhi jalur antikanker Invasi , Adhesi , dan migrasi pada kultur sel HeLa ?
2) Apakah Supernatan Yogurt LBA-ST dapat menurunkan ekspresi Laminin5-y2 pada kultur sel HeLa secara *In-vitro* ?
3) Berapakah dosis efektif Supernatan Yogurt LBA-ST yang dapat menurunkan ekspresi Laminin5-y2 terhadap sel HeLa secara *in-vitro?*

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan Supernatan Yogurt Lactobacillus bulgricus 191R dan Strepcoccus thermophillus F4 (LBA-ST) dapat menurunkan ekspresi protein Laminin5-y2 yang berperen dalam jalur antikanker invasi,adhesi, dan migrasi.

1.3.2 Tujuan khusus

1) Mengetahui pengaruh pemberian supernatant yogurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophillus* F4 (LBA –ST) terhadap sel HeLa (cell line kanker serviks)
2) Mengetahui hubungan antara berbagai dosis Supernatan Yogirt Lactobacillus bulgaricus 191R dan *Streptococcus thermophillus* F4

(LBA-ST) terhadap ekspresi Laminin5-y2 sel HeLa (cell line kanker serviks)

3) Mengetahui dosis efektif Supernatan Yogurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophillus* F4 (LBA-ST) yang menyebabkan penurunan paling signifikan terhadap jumlah sel dan ekspresi Laminin5-y2 terhadap sel HeLa (cell line kanker serviks)

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Sebagai pembelajaran dalam mengembangkan suatu ide penelitian mengenai alternative terapi kanker servik menggunakan produk probiotik khususnya Supernatan Yogurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophillus* F4 (LBA-ST) yang bermanfaat bagi pengembangan profesi . Diharapkan dapat dianjurkan oleh peneliti lain agar dapat diimplementasikan pada manusia, serta menjadi sumber inspirasi untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai dasar teori untuk menambah wawasan dan memberikan penjelasan mengenai Supernatan Yogurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophillus* F4 (LBA-ST) terhadap perubahan ekspresi Laminin5-y2 pada sel HeLa (cell line kanker serviks) sebagai terapi untuk penyakit kanker serviks, dan bagi masyarakat sebagai alternative terapi kanker serviks yang efektif dan aplikatif, sedangkan bagi

pemerintah memperjelas mekanisme Supernatan Yogurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophillus* F4 (LBA-ST) melalui aktivitas senyawa kimia secara molecular dalam terapi kanker serviks.