

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Komite Penanggulangan Kanker Nasional dalam Panduan Penatalaksanaan Kanker Paru menyebutkan bahwa pengobatan kanker paru-paru meliputi pembedahan, radiasi, kemoterapi, dan terapi target (*targeted therapy*) (Kemenkes RI, 2017). Terapi target merupakan terapi dengan jenis obat yang dapat menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel kanker dengan melakukan intervensi terhadap target molekuler spesifik yang terlibat dalam pertumbuhan, progresivitas, dan penyebaran dari sel kanker (Tsimberidou, 2015). Berbeda dengan kemoterapi, terapi target bekerja pada target molekuler yang spesifik sedangkan kemoterapi bekerja pada semua sel yang membelah diri dengan cepat baik sel kanker maupun sel normal. Terapi target bersifat *cytostatic* yaitu dapat menghambat proliferasi sel tumor, sedangkan kemoterapi bersifat *cytotoxic* yaitu membunuh sel tumor (Cooper *et al.*, 2013).

Terapi target pada kanker paru terdiri dari *Epidermal Growth Factor-Tyrosine Kinase Inhibitor* (EGFR-TKI), *Anaplastic lymphoma kinase* (ALK), dan antibodi monoklonal yang menghambat *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) (Sculier *et al.*, 2015). Namun, saat ini telah muncul resistensi terhadap *Epidermal Growth Factor-Tyrosine Kinase Inhibitor* (EGFR-TKI) yang dapat menyebabkan progresi penyakit. Resistensi ini terjadi karena adanya mutasi T790M yang mengakibatkan terjadinya peningkatan afinitas

terhadap adenosin trifosfat (ATP) dan menurunkan kemampuan EGFR-TKI. (Westover D *et al.*, 2018).

Data WHO (*World Health Organization*) dalam *Global Health Estimates* 2016 menyebutkan bahwa kanker adalah penyakit utama yang menjadi beban kesehatan di seluruh dunia (Mattiuzzi *and* Lippi, 2019). Di seluruh dunia kanker merupakan penyakit terbesar kedua penyebab kematian. Kanker tidak hanya diderita oleh orang dewasa, anak-anak juga berpotensi menderita kanker. Sebanyak 9,6 juta penduduk dunia meninggal karena kanker (Bray *et al.*, 2018). Berdasarkan data *Global Burden of Cancer Study (GLOBOCAN)* 2018 kanker paru-paru merupakan jenis kanker dengan insidensi terbanyak (11,6% dari total kasus kanker di dunia). Kanker paru-paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia (18,4% dari kasus kematian akibat kanker) (Bray *et al.*, 2018). Pada kedua jenis kelamin baik pria maupun wanita, kanker paru-paru merupakan jenis kanker paling sering terjadi dan penyebab kematian terbesar akibat kanker (Torre *et al.*, 2015).

Menurut data *GLOBOCAN* 2018, sebanyak 8,6% atau setara dengan 30.023 penduduk Indonesia menderita kanker paru-paru pada tahun 2018. Kanker paru-paru menempati posisi ketiga penyakit kanker terbesar di Indonesia setelah kanker payudara dan kanker serviks. Pada tahun 2018, sebanyak 26.095 penduduk Indonesia meninggal karena kanker paru-paru. Jumlah kasus kanker yang dialami oleh usia tua diperkirakan akan meningkat dua kali lipat pada tahun 2035 dan terus

meningkat tiga kali lipat pada tahun 2050 (Pilleron *et al.*, 2020). Peningkatan kasus kanker tersebut lebih tinggi di negara-negara berkembang (Pilleron *et al.*, 2020). Resistensi terhadap obat kemoterapi merupakan salah satu penyebab peningkatan kanker paru-paru (Pu *et al.*, 2018).

Kanker paru dapat diklasifikasikan berdasarkan gambaran histologi kanker tersebut. Terdapat dua kelompok kanker paru yaitu *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) dengan prevalensi 85% dan *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) dengan prevalensi 15% (Duma *et al.*, 2019). WHO mengategorikan NSCLC menjadi tiga tipe, yaitu: *adenocarcinoma* (40%), *squamous cell carcinoma* (30%), dan *large cell carcinoma* (15%) (Schabath and Cote, 2019). Tingkat kelangsungan hidup pasien dengan NSCLC adalah sebesar 11% persen selama 5 tahun (Ni *et al.*, 2020). Oleh karena angka kematian tinggi, angka insidensi yang terus meningkat, dan tingkat kelangsungan hidup yang rendah, maka perlu adanya pengembangan obat sebagai terapi kanker paru-paru.

Berbagai terapi kanker paru yang ada di Indonesia merupakan tatalaksana penanggulangan kanker yang dianjurkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, namun terapi tersebut mempunyai beberapa efek negatif. Efek samping dari pengobatan radiasi adalah pneumonitis, esofagitis, spinal, dan oligometastasis (Dunne *et al.*, 2018). Pengobatan dengan radiokemoterapi memiliki efek jangka pendek yaitu sitopenia dan neuropati saraf perifer serta efek jangka panjang yaitu disfungsi

neurokognitif (Glatzer *et al.*, 2016). Efek samping yang ditimbulkan cisplatin dapat berupa toksisitas gastrointestinal, sedangkan karboplatin dapat menimbulkan hemotoksitas. Obat-obatan tidak berbasis platinum dapat menimbulkan demam neutropenia, hiponatremia, toksisitas ginjal, neuropati perifer (Kemenkes RI, 2017).

Obat kemoterapi dapat menyebabkan tromboembolisme dan perforasi gastrointestinal (Tewari *et al.*, 2019). Selain itu, obat-obatan kemoterapi juga berbahaya terhadap sel normal karena obat tersebut tidak hanya membunuh sel kanker yang sedang membelah diri tetapi juga dapat membunuh sel normal termasuk sel-sel imun tubuh sehingga menyebabkan penurunan imunitas tubuh yang semakin memperparah kondisi penderita kanker (Galluzzi *et al.*, 2015). Efek samping tersebut merugikan sehingga perlu dicari bahan lain untuk pengobatan alternatif.

Meskipun untuk mendapatkan obat alternatif antikanker itu bukanlah sesuatu hal mudah, kita sebagai umat manusia tetap harus berusaha karena dalam sebuah hadist Rasulullah SAW pernah bersabda :

إِنَّ اللَّهَ لَمْ يَنْزِلْ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً، عِلْمُهُ مَنْ عِلْمُهُ وَجَهْلُهُ مَنْ
جَهْلُهُ

Artinya: “*Sesungguhnya Allah tidaklah menurunkan sebuah penyakit melainkan menurunkan pula obatnya. Obat itu diketahui oleh orang yang*

bisa mengetahuinya dan tidak diketahui oleh orang yang tidak bisa mengetahuinya.” (HR. Ahmad, Ibnu Majah, dan Al-Hakim, beliau menshahihkannya dan disepakati oleh Adz-Dzahabi. Al-Bushiri menshahihkan hadits ini dalam Zawa`id-nya.

Pada hadist di atas dapat diketahui bahwasannya semua penyakit akan ada obatnya, dan obat tersebut hanya akan ditemukan oleh orang-orang yang berusaha mengetahuinya. Salah satu cara untuk mengetahuinya yaitu dengan melakukan berbagai penelitian. Penelitian untuk memperoleh senyawa antikanker difokuskan pada bahan alam. Senyawa antikanker dari bahan alam dapat diperoleh dari tumbuhan, hewan, dan mikroorganisme. Mikroorganisme menjadi pilihan utama dibandingkan dengan bahan lain karena dapat memproduksi senyawa aktif dalam waktu yang cepat dan tidak memerlukan tempat yang luas dalam perkembangbiakannya. Virus dan bakteri merupakan mikroorganisme yang dapat dijadikan pilihan. Akan tetapi, menggunakan virus sebagai zat antikanker memiliki banyak kelemahan yaitu waktu paruh yang pendek, terbatasnya tropisme untuk sel penyaji antigen, resistensi yang tinggi, dan *neutralizing antibody* pada protein mantel virus yang berkembang cepat. Hal ini menyebabkan penggunaan bakteri lebih menjadi pilihan (Nallar *et al.*, 2017). Pendekatan baru dengan bakterioterapi baik digunakan sendiri maupun dalam kombinasi dengan metode konvensional telah menunjukkan efek positif pada penghambatan metastasis sel tumor (Sedighi *et al.*, 2019). Hal ini

menunjukkan bahwa bakteri mempunyai potensi untuk digunakan sebagai antikanker.

Salah satu bakteri yang berpotensi menjadi obat antikanker adalah bakteri *Lactococcus lactis*. Bakteri tersebut mudah ditemukan dan melimpah dalam kehidupan sehari-hari, misalnya pada produk susu, keju, yogurt, dan limbah tahu. Bakteri *Lactococcus lactis* mengandung zat antibakteri yaitu nisin. Nisin adalah satu-satunya bakteriosin yang telah mendapat persetujuan dari *Food and Drug Administration* (FDA) untuk aplikasi sebagai 5 pengawet makanan, yang diproduksi oleh *Lactococcus lactis* (Juturu and Wu, 2018). Nisin dapat memperlambat metastasis dan meningkatkan apoptosis dengan mengaktifkan protein CHAC1. CHAC1 (*Glutathione specific gamma-glutamylcyclotransferase 1*) adalah gen pro-apoptosis 4 yang berperan dalam respon antitumor dan dalam pengaturan kadar *glutathione* serta keseimbangan oksidatif dalam sel (Shin *et al.*, 2016).

Hingga saat ini berdasar jurnal *review* belum ditemukan data mengenai penggunaan bakteri *Lactococcus lactis* sebagai antikanker paru-paru terutama uji potensi antikanker *Lactococcus lactis* terhadap *cell line* kanker paru HTB-179. Hasil penelitian ini akan sangat bermanfaat untuk menambah data ilmiah terkait penggunaan ekstrak *Lactococcus lactis* sebagai antikanker paru-paru.

Penelitian ini mencari pengaruh antiproliferasi dari ekstrak bakteri *Lactococcus lactis* dengan melihat waktu yang sel kanker butuhkan untuk

membelah (*doubling time*) (CCRC, 2017). Sebelum dilakukan uji antiproliferasi, terlebih dahulu dilakukan uji sitotoksitas untuk mengetahui ada tidaknya efek toksik dalam senyawa terhadap sel kanker. Uji antiproliferasi menggunakan seri kadar yang didapatkan dari nilai IC₅₀ pada uji sitotoksitas (Dona *et al.*, 2016). Sel yang digunakan adalah sel yang berada pada fase aktif membelah. Sel diamati pada jam ke 0, 24, 48, dan 72 setelah pemberian ekstrak bakteri *Lactococcus lactis* dan ditentukan jumlah sel yang hidup. Setelah diinkubasi, penghitungan dilakukan pada jumlah sel yang hidup menggunakan metode MTT (CCRC, 2017).

Uji MTT adalah salah satu uji untuk mengukur aktivitas mitokondria suatu sel yang kemudian akan didapatkan kemampuan sel hidup. Uji MTT merupakan metode kolorimetrik yang kuantitatif, terpercaya, dan sensitif untuk mengukur proliferasi, dan aktivitas sel, sehingga dapat diketahui seberapa besar penghambatan yang ditimbulkan ekstrak bakteri *Lactococcus lactis* (Wati *et al.*, 2016).

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya aktivitas antiproliferasi ekstrak bakteri *Lactococcus lactis* pada kultur sel kanker paru HTB-179. Penelitian ini dapat menjadi penelitian awal mengenai efek antiproliferasi bakteri *Lactococcus lactis* pada kultur sel kanker paru, sehingga diharapkan dapat dikembangkan menjadi obat alternatif antikanker.

B. Rumusan Masalah

Apakah senyawa ekstrak bakteri *Lactococcus lactis* terbukti mempunyai efek antiproliferasi terhadap kultur sel kanker paru HTB-179?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan bahwa senyawa ekstrak bakteri *Lactococcus lactis* memiliki efek antiproliferasi terhadap kultur sel kanker paru HTB-179 dengan mengetahui nilai *doubling time* dalam uji yang dilakukan secara *in vitro*.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini antara lain :

1. Bagi Penelitian

Hasil dari penelitian ini dapat dikembangkan lebih lanjut sehingga dapat digunakan sebagai alternatif obat antikanker paru-paru terutama yang didasarkan pada adanya efek antiproliferasi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan yang berpotensi menjadi sumber terapi yang aman, minim efek samping, dan mudah ditemukan sehingga bisa didapatkan dengan harga yang lebih terjangkau.

2. Bagi Subjek Penelitian dan Masyarakat

Penelitian ini dapat menghasilkan informasi ilmiah tentang manfaat bakteri *Lactococcus lactis* sebagai alternatif obat antikanker paru-paru.

3. **Bagi Ilmu Pengetahuan dan Institusi**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangsih ilmu pengetahuan baru yang dapat dimanfaatkan pada industri kesehatan dan juga dapat menjadi sumber informasi secara ilmiah bagi para peneliti terapi alternatif kanker paru-paru.

E. Keaslian Penelitian

Tabel I. Keaslian Penelitian

No	Judul Penelitian	Variabel	Jenis Penelitian	Perbedaan	Hasil
1.	Nisin ZP, a Bacteriocin and Food Preservative, Inhibits Head and Neck Cancer Tumorigenesis and Prolongs Survival (Kamarajan <i>et al.</i> , 2015)	Variable Bebas : senyawa Nisin dari ekstrak bakteri <i>Lactococcus lactis</i> . Variabel terikat : Efek induksi apoptosis dan antiproliferasi secara in vitro dan efek inhibisi tumorigenesis secara in vivo pada kultur sel HNSCC (<i>Head and Neck Squamous Cell Carcinoma</i>) UM-SCC-17B (supraglottis/jaringan lunak leher) dan UM-SCC-14A (dasar mulut).	Kuantitatif desain experimental RCT	Pada penelitian sebelumnya membahas Efek induksi apoptosis dan antiproliferasi secara in vitro dan efek inhibisi tumorigenesis secara in vivo dari ekstrak bakteri <i>Lactococcus lactis</i> pada kultur sel HNSCC (<i>Head and Neck Squamous Cell Carcinoma</i>) UM-SCC-17B (supraglottis/jaringan lunak leher) dan UM-SCC-14A (dasar mulut), sedangkan pada penelitian ini peneliti membahas uji aktivitas antiproliferasi dari ekstrak bakteri <i>Lactococcus lactis</i> terhadap kultur sel kanker paru HTB-179.	Hasil penelitian menunjukkan bahwa Nisin ZP dan Nisin AP secara signifikan mengurangi proliferasi sel HNSCC dengan konsentrasi nisin ZP dan AP dari 400 sampai 800µg / mL. Pengobatan dengan nisin ZP (95%) dan nisin AP (95%) menginduksi peningkatan apoptosis yang signifikan dalam sel HNSCC (UM-SCC-17B dan HSC-3).
2.	TRAIL-Expressing Recombinant <i>Lactococcus lactis</i> Induces Apoptosis In Human Colon Adenocarcinoma SW480 And HCT116 Cells (Bohlul <i>et al.</i> , 2019).	Variabel bebas : <i>Lactococcus lactis</i> strain MG1363 (<i>MoBiTec, Goettingen, Germany</i>) rekombinan. Variabel terikat : efek induksi apoptosis pada kultur sel Adenokarsinoma ma kolon SW480 dan HCT116.	Kuantitatif desain experimental RCT	Pada penelitian sebelumnya membahas efek induksi apoptosis ekstrak <i>Lactococcus lactis</i> strain MG1363 (<i>MoBiTec, Goettingen, Germany</i>) rekombinan pada kultur sel Adenokarsinoma kolon SW480 dan HCT116. Sedangkan pada penelitian ini peneliti membahas uji aktivitas antiproliferasi dari ekstrak bakteri <i>Lactococcus lactis</i> terhadap kultur sel kanker paru HTB-179	Hasil penelitian ini adalah terjadi penurunan viabilitas sel adenokarsinoma kolon SW480 dan HCT116 secara statistik pada semua kelompok dibandingkan dengan sel yang tidak diobati ($P < 0,05$). Terjadi penurunan yang signifikan pada ekspresi Bel-2 dikelompok yang diobati dengan <i>L. lactis</i> rekombinan (bakteri aktif dan supernatan ZnSO4).
3.	Nisin, an apoptogenic bacteriocin and food preservative, attenuates HNSCC tumorigenesis via CHAC1 (Joo <i>et al.</i> , 2012)	Variabel bebas : senyawa Nisin dari ekstrak bakteri <i>Lactococcus lactis</i> . Variabel terikat : efek induksi apoptosis, penghentian siklus sel, dan mengurangi proliferasi sel pada kultur sel HNSCC (<i>Head and Neck Squamous Cell Carcinoma</i>) UM-SCC-17B dan UM-SCC-14A	Kuantitatif desain experimental RCT	Pada penelitian sebelumnya membahas efek induksi apoptosis, penghentian siklus sel, dan mengurangi proliferasi sel senyawa nisin dari ekstrak <i>Lactococcus lactis</i> pada kultur sel HNSCC (<i>Head and Neck Squamous Cell Carcinoma</i>) UM-SCC-17B dan UM-SCC-14A. Sedangkan pada penelitian ini peneliti membahas uji aktivitas antiproliferasi dari ekstrak bakteri <i>Lactococcus lactis</i> terhadap kultur sel kanker paru HTB-179	Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian nisin dengan konsentrasi 5, 10, 20, 40, dan 80 µg / mL dapat menginduksi peningkatan tingkat fragmentasi DNA atau apoptosis setelah 24 jam pemberian. Pemberian nisin dengan 80 µg / mL juga mengurangi proliferasi sel dalam tiga kelompok kultur sel HNSCC dari waktu ke waktu dengan perbedaan yang signifikan yang dicatat setelah 24 jam.