

## **BAB I. PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Kanker adalah penyakit terbesar kedua penyebab kematian di seluruh dunia. Sebesar 9,6 juta penduduk dunia meninggal karena kanker. Salah satu jenisnya yaitu kanker paru-paru. Kanker paru-paru merupakan jenis kanker dengan insidensi terbanyak (11,6% dari total kasus kanker) dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker (18,4% dari kasus kematian akibat kanker) (Bray *et al.*, 2018). Pada tahun 2035 jumlah kasus kanker terutama yang dialami oleh usia tua diperkirakan akan meningkat dua kali lipat. Peningkatan kasus kanker lebih tinggi di negara-negara berkembang (Pilleron *et al.*, 2019). Salah satu penyebab peningkatan kanker paru-paru karena resistensi terhadap obat kemoterapi (Pu *et al.*, 2018). Hal tersebut menunjukkan adanya urgensi perlu dikembangkan jenis pengobatan terutama terapi obat pada kanker paru-paru.

Menurut Komite Penanggulangan Kanker Nasional dalam Panduan Penatalaksanaan Kanker Paru, pengobatan kanker paru-paru meliputi pembedahan, radiasi, kemoterapi, dan terapi target. Kemoterapi pada kanker paru-paru terbagi menjadi beberapa lini. Lini pertama menggunakan obat berbasis platinum dan tidak berbasis platinum. Cisplatin dan karboplatin menjadi pilihan utama obat berbasis platinum. Sedangkan obat tidak berbasis platinum yaitu etoposid, gemitabin, paklitaksel, dan vinorelbin. Terapi target yang direkomendasikan oleh Komite Penanggulangan Kanker Nasional untuk tatalaksana kanker paru yaitu terapi

EGFR-TKI menggunakan terapi gefitinib, erlotinib, dan alfatnib (Kemenkes, 2017).

Meskipun 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. Pengobatan dengan radio kemoterapi memiliki efek jangka pendek yaitu sitopenia dan neuropati saraf perifer serta efek jangka panjang yaitu disfungsi neurokognitif (Glatzer *et al.*, 2016). Pengobatan radiasi dapat memberikan efek samping pneumonitis, esofagitis, spinal dan oligometastasis (Dunne, Fraser *and* Liu, 2018).

Cisplatin dapat menimbulkan efek samping berupa toksisitas gastrointestinal, sedangkan karboplatin dapat menimbulkan hemotoksitas. Obat-obatan tidak berbasis platinum dapat menimbulkan demam neutropenia, hiponatremia, toksisitas ginjal, dan neuropati perifer. Secara garis besar obat kemoterapi dapat menyebabkan tromboemboli dan perforasi gastrointestinal (Tewari, Rawat *and* Singh, 2019). 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.

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 dibanding bahan lain karena dapat memproduksi senyawa aktif dalam waktu yang cepat dan tidak memerlukan tempat yang luas dalam perkembangbiakannya. Mikroorganisme adalah organisme hidup yang berukuran sangat kecil (mikron atau lebih kecil lagi). Organisme ini merupakan ciptaan Allah SWT sebagaimana firman Allah SWT dalam Q.S. Yunus ayat 61 sebagai berikut:

وَمَا تَكُونُ فِي شَأْنٍ وَمَا تَتْلُوا مِنْهُ مِنْ قُرْءَانٍ وَلَا تَعْمَلُونَ مِنْ عَمَلٍ إِلَّا كُنَّا عَلَيْكُمْ شُهُودًا إِذْ تُفِيضُونَ فِيهِ وَمَا يَعْزُبُ عَنْ رَبِّكَ مِنْ مِثْقَالِ ذَرَّةٍ فِي الْأَرْضِ وَلَا فِي السَّمَاءِ وَلَا أَصْغَرَ مِنْ ذَلِكَ وَلَا أَكْبَرَ إِلَّا فِي كِتَابٍ مُبِينٍ



Artinya: Dan tidaklah engkau (Muhammad) berada dalam suatu urusan, dan tidak membaca suatu ayat Al-Quran serta tidak pula kamu melakukan suatu pekerjaan, melainkan kami menjadi saksi atasmu ketika kamu melakukannya. Tidak lengah sedikit pun dari pengetahuan Tuhanmu biarpun sebesar zarah, baik di bumi ataupun di langit. Tidak ada sesuatu yang lebih kecil dan yang lebih besar daripada itu, melainkan semua tercatat dalam Kitab yang nyata (Lauh Mahfuz).

Menurut beberapa ahli tafsir Al-Quran, ayat diatas memberikan arti bahwa Allah Maha Mengetahui segala sesuatu termasuk semua makhluk dan benda sebesar “zarah” atau sangat kecil. Salah satu makhluk atau organisme kecil tersebut adalah

mikroorganisme.

Mikroorganisme yang dapat menjadi pilihan adalah virus dan bakteri. 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, Xu and Kalvakolanu, 2017).

Salah satu bakteri yang berpotensi menjadi zat 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 dapat memperlambat metastasis dan meningkatkan apoptosis dengan mengaktifkan protein *Glutathione specific gamma-glutamylcyclotransferase 1* (CHAC1) yang akan menginduksi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) yang berperan dalam proliferasi sel dan menentang apoptosis pada kanker paru-paru (Shin *et al.*, 2016). Selain itu nisin merupakan bakteriosin yang diperbolehkan dan aman digunakan sebagai bahan pengawet makanan oleh *World Health Organization* (WHO) and *US Food and Drug Administration* (FDA) sehingga nisin aman bagi tubuh manusia (Juturu and Wu, 2018).

Berdasarkan tinjauan jurnal (Karpiński and Adamczak, 2018) diketahui bahwa penelitian-penelitian terdahulu telah menguji efek sitotoksitas nisin sebagai

produk metabolit primer bakteri *Lactococcus lactis* terhadap beberapa sel kanker. Penelitian oleh (Paiva *et al.*, 2012) melaporkan efek sitotoksitas nisin terhadap sel kanker payudara MCF-7 sebesar 112.25 µg/ml. Sedangkan (Joo *et al.*, 2012) melaporkan efek sitotoksitas nisin terhadap kanker kepala-leher UM-SCC-17B, UM-SCC-14A, dan HSC-3 pada dosis 20 hingga 80 µg/ml.

Penelitian ekstrak bakteri *Lactococcus lactis* terhadap sel kanker paru HTB-179 belum banyak dilakukan terutama untuk mengukur toksisitasnya. Uji sitotoksitas dilakukan untuk membuktikan ada tidaknya efek toksik dalam suatu senyawa terhadap sel kanker. Pengujian tersebut akan menghasilkan nilai IC<sub>50</sub> (*Inhibition Concentration 50*) yang ditentukan melalui persamaan linear sederhana dari rata-rata absorbansi konsentrasi. IC<sub>50</sub> merupakan nilai yang menunjukkan ketoksikan suatu senyawa dan nilai konsentrasi yang menghasilkan hambatan proliferasi sel sebesar 50%. Metode yang digunakan untuk uji sitotoksitas pada penelitian ini adalah metode MTT. Metode ini merupakan metode kolorimetrik kuantitatif yang didasarkan pada kemampuan sel untuk mereduksi garam tetrazolium sehingga sel hidup dapat menyerap warna. (Bahi *et al.*, 2016).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek sitotoksitas ekstrak bakteri *Lactococcus lactis* terhadap sel kanker paru HTB-179 menggunakan metode MTT Assay dengan melihat nilai IC<sub>50</sub> yang dihasilkan sebagai upaya penelitian awal didapatkannya potensi bahan obat antitumor pada kanker paru HTB-179.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

Apakah senyawa ekstrak *Lactococcus lactis* terbukti memiliki efek sitotoksik terhadap *cell line* kanker paru HTB-179 ?

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan efek sitotoksisitas senyawa ekstrak *Lactococcus lactis* terhadap *cell line* kanker paru HTB-179.

## **D. Manfaat Penelitian**

### 1. Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dikembangkan lebih lanjut sehingga dapat digunakan sebagai bahan potensial kemoterapi farmakologi yang murah, mudah didapat, minim efek samping, dan tersedia melimpah di Indonesia.

### 2. Subyek Penelitian dan Masyarakat

Hasil penelitian diharapkan dapat menghasilkan informasi ilmiah terhadap manfaat ekstrak *Lactococcus lactis* sebagai potensi bahan alami yang dapat membantu terapi pasien dengan diagnosis kanker paru.

### 3. Ilmu Kedokteran

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

## E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Penelitian relevan terkait penergunaan *Lactococcus lactis* sebagai teranikanker.

No	Nama	Tahun	Judul	Variabel	Jenis Penelitian	Perbedaan	Hasil
1	Haghabenas, B., Abdullah, N., Nami, Y., Radiah, D., Rosli, R., & Khoeroushahi, A. Y.	2014	Different effects of two newly-isolated probiotic <i>Lactobacillus plantarum</i> 15HN and <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>Lactis</i> 44Lac strains from traditional dairy products on cancer cell lines	Ekstrak <i>plantarum</i> 15HN, Ekstrak <i>L. lactis</i> subsp. <i>Lactis</i> 44Lac, Efek sitotoksik MCF-7 ( <i>human breast cancer cell line</i> ), AGS ( <i>human gastric cancer cell line</i> ), HeLa ( <i>human cervix cancer cell line</i> ), HT29 ( <i>human colon cancer cell</i> ), and HUVEC ( <i>Normal cell</i> ). Efek sitotoksik obat Taxol.	Kuantitatif deskriptif dan eksperimen talRCT.	Pada penelitian sebelumnya membahas efek sitotoksik dari Ekstrak <i>L. plantarum</i> 15HN, Ekstrak <i>L. lactis</i> subsp. <i>Lactis</i> 44Lac terhadap <i>cancer cell lines of breast (MCF-7), cervical (HeLa), gastric (AGS), colorectal (HT-29)</i> dan <i>normal cell line (HUVEC)</i> . Sedangkan peneliti membahas efek sitotoksik Ekstrak <i>Lactococcus lactis</i> terhadap <i>cell line ca paru HTB-179</i> .	<i>Lactococcus lactis</i> strain 44 Lac, menunjukkan bahwa ekstrak <i>Lactococcus lactis</i> dengan konsentrasi 30% (v/v) mempunyai efek sitotoksik yang sama kuatnya dengan obat Taxol setelah diuji ke sel kanker payudara, sel kanker kolon dan sel kanker serviks. Sementara percobaan pada sel normal (HUVEC) terbukti tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.
2	Avand, A., Akbari, V., & Shafiqzadegan, S.	2018	In Vitro Cytotoxic Activity of a <i>Lactococcus lactis</i> Antimicrobial Peptide Against Breast Cancer Cells	Ekstrak <i>Lactococcus lactis</i> sitotoksik cancer cell lines of breast (MCF-7), dan HUVEC (Normal cell).	Kuantitatif deskriptif dan eksperimen talRCT	Pada penelitian sebelumnya membahas efek sitotoksik dari Ekstrak methanol <i>Lactococcus lactis</i> terhadap <i>cancer cell lines of breast (MCF-7)</i> dan <i>normal cell line (HUVEC)</i> . Sedangkan peneliti membahas efek sitotoksik ekstrak <i>Lactococcus lactis</i> terhadap <i>cell line ca paru (HTB-179)</i> .	Hasil penelitian menunjukkan bahwa serwaya nisin memiliki IC50 17 µg mL <sup>-1</sup> terhadap MCF-7 dan 64 µg mL <sup>-1</sup> terhadap sel normal.
3.	Han, K. J., Lee, N.-K., Park, H., & Paik, H.-D.	2015	Anticancer and Anti-Inflammatory Activity of Probiotic <i>Lactococcus lactis</i> NK34	Ekstrak <i>Lactococcus lactis</i> Efek sitotoksik cancer cell lines of breast (MCF-7), lung (SK-MES-1), colon (DLD-1), colon (HT-29), colon (LoVo), gaster (AGS) (AGS)	Kuantitatif deskriptif dan eksperimen talRCT	Pada penelitian sebelumnya membahas Uji Sitotoksik dan Antinflamasi Ekstrak methanol <i>Lactococcus lactis</i> terhadap <i>cancer cell lines of breast (MCF-7), lung (SK-MES-1), colon (DLD-1), colon (HT-29), colon (LoVo), gaster (AGS)</i> , sedangkan peneliti membahas efek sitotoksik ekstrak <i>Lactococcus lactis</i> terhadap <i>cell line ca paru (HTB-179)</i> .	Serwaya nisin dari <i>Lactococcus lactis</i> sebesar 106CFU/well memiliki nilai sitotoksitas >77% (p <0.05).