

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker serviks merupakan penyakit yang dapat ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan juga ditandai dengan penyebaran sel yang abnormal (Herlana dkk., 2017). Kanker serviks merupakan penyebab kematian terbesar pada wanita di negara-negara berkembang. Secara global terdapat sebanyak 600.000 kasus baru dan sebanyak 300.000 kematian pada setiap tahunnya. Kanker serviks menempati posisi kedua kanker terbanyak pada wanita di dunia serta menempati urutan pertama di negara berkembang (Nurlelawati dkk., 2018). Angka kejadian kanker serviks di Indonesia telah mencapai sebesar 0,8% atau sebesar 98.692 jiwa (Kementrian Kesehatan RI, 2015).

Sel HeLa merupakan sel kanker serviks yang disebabkan oleh infeksi *Human papilloma virus* (HPV) sehingga sel ini mempunyai sifat yang berbeda dengan sel serviks normal. Sel HeLa yang diinfeksi oleh HPV telah diketahui mengekspresikan dua onkogen diantaranya yaitu E6 dan E7. Protein E6 dan E7 dari HPV dapat memodulasi protein seluler yang mengatur daur sel. Protein E6 akan berikatan dengan tumor suppressor protein p53 dan akan mempercepat degradasi p53 yang diperantarai oleh ubiquitin. Selain itu, protein E6 dapat menstimulasi aktivitas enzim telomerase. Sedangkan protein E7 dapat mengikat bentuk aktif terhipofosforilasi dari p105Rb dan anggota lain dari famili Rb. Adanya ikatan ini dapat menyebabkan destabilisasi Rb dan

pecahnya kompleks Rb/E2F yang berperan menekan proses transkripsi gen yang diperlukan untuk *cell cycle progression*. Sebagian besar sel HeLa mempunyai gen p53 dan p105Rb dalam bentuk *wild type*, akan tetapi aktivitasnya dihambat oleh ekspresi protein E6 dan E7 dari HPV (Goodwin dan DiMaio, 2000).

Sel HeLa dapat mengekspresikan berbagai jenis sitokin proinflamasi (Plotkin *et al.*, 2018). Sitokin ini memiliki banyak macam fungsi, tidak hanya mengatur respon imun dan inflamasi, tetapi juga berkontribusi dalam hematopoiesis, penyembuhan luka dan proses lainnya (Lu dan Stark, 2004). Sitokin yang diproduksi oleh sel kanker berfungsi untuk kelangsungan hidup (*survival cell*) dan dapat berperan dalam metastasis, angiogenesis dan invasi pada kanker. Ekspresi berlebih dari produksi sitokin pada sel kanker dapat mengaktifkan *Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of Activated B Cells* (NF- $\kappa$ B). Adanya aktivasi dari NF- $\kappa$ B ini menginduksi regulator negatif apoptosis seperti *B Cell Lymphoma-2* (Bcl-2), sehingga sel kanker dapat lolos dari proses apoptosis (Balkwill, 2006).

Secara global, kanker telah menjadi beban serius bagi masyarakat (Zhang *et al.*, 2018). Pada sebagian besar kanker, mutasi genetik merupakan ciri umum penyebab terjadinya kanker (Rosell dan Karachaliou, 2015). Salah satu akibat terjadinya mutasi genetik yaitu penghambatan apoptosis. Sel kanker akan lolos dari apoptosis, terus berkembang dan mengganggu organ atau jaringan normal serta dapat menyebabkan kerusakan tubuh bahkan dapat menyebabkan kematian. Oleh karena itu, menginduksi apoptosis selalu menjadi salah satu cara yang tepat untuk menghambat kanker (Milisav

*et al.*, 2017). Proses apoptosis berguna bagi tubuh untuk menghilangkan sel-sel yang rusak atau berbahaya (Park *et al.*, 2014). Apoptosis melibatkan mekanisme yang kompleks dan rumit (Sari, 2018). Kematian sel yang disebabkan oleh apoptosis dapat ditandai dengan fragmentasi DNA yang terjadi pada nukleus, hilangnya adhesi ekstraseluler serta penyusutan sel. Setelah itu akan terjadi perubahan biokimia seperti fosfatidilserin dan aktivasi dari sistem aspartil protease yang dapat disebut dengan caspase yang nantinya menyebabkan kematian sel. Proses apoptosis ini dapat melibatkan dua jalur pensinyalan yaitu jalur intrinsik (mitokondria) dan jalur ekstrinsik (kematian). Kedua jalur tersebut dapat secara langsung menyebabkan aktivasi caspase untuk mengarahkan peran pro-apoptosis melalui pensinyalan protein keluarga Bcl-2 (Ludwig-Galezowska *et al.*, 2011). Selain itu, proses apoptosis tidak hanya melibatkan dua jalur intrinsik dan ekstrinsik, akan tetapi juga dapat melalui jalur lain secara tidak langsung, seperti jalur *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK), *Phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K/AKT) dan jalur NF- $\kappa$ B. Jalur tersebut dapat mengatur gen terkait apoptosis dan pada akhirnya dapat merangsang mitokondria dan reseptor kematian untuk mengaktifkan caspase sehingga terjadi proses apoptosis (Rohlenova *et al.*, 2016).

Pengobatan pada kanker serviks sudah banyak dilakukan dengan menggunakan metode operasi, radioterapi serta kemoterapi. Metode kemoterapi memainkan prinsip apoptosis sel, sehingga dapat menyebabkan kematian pada sel kanker. Pengobatan dengan menggunakan radioterapi dan kemoterapi menimbulkan beberapa efek

samping yaitu muntah, mual, lemas, terjadi kebotakan, menyerang sel-sel yang masih normal, kulit menjadi keriput serta terjadinya kemoresisten pada sel kanker serviks (Gan *et al*, 2020). Adanya kegagalan dari terapi tersebut dikarenakan target obat yang tidak spesifik serta meningkatkan *Multi Drug Resistance* (MDR) yang nantinya akan menimbulkan suatu kerusakan jaringan pada sel normal dan menimbulkan efek samping pada orang yang terpapar kanker (Gottesman *et al.*, 2002). Dalam beberapa tahun terakhir, banyak peneliti telah melakukan penyelidikan potensi sifat antikanker dari produk alami, yang dianggap tidak beracun serta memiliki efek samping yang lebih sedikit dari pada obat sintesis. Dari hal ini banyak peneliti yang ingin mengembangkan pengobatan herbal. Sebanyak 70-80% masyarakat di dunia pada saat ini menggunakan obat herbal yang digunakan sebagai *healthcare* dikarenakan memiliki efek samping yang tidak terlalu tinggi (Al-jumaily *et al.*, 2013). Pengobatan herbal tidak hanya digunakan sebagai pengobatan preventif akan tetapi juga digunakan sebagai pengobatan kuratif. Obat herbal yang digunakan biasanya berasal dari bahan alam, salah satunya dari jenis jamur. Pengobatan dari bahan alam jenis jamur ini dianggap menjadi kandidat antioksidan dan antikanker. Salah satu jenis jamur yang digunakan sebagai pengobatan herbal yaitu *Ganoderma applanatum*.

*G. applanatum* memiliki kemampuan sebagai anti-hipertensi, anti-hepatitis, anti-aging, anti-kanker serta sebagai imunomodulator. Jamur ini memiliki berbagai macam senyawa metabolit sekunder, diantaranya yaitu polisakarida. Menurut penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Zhang *et al.* (2016), menyebutkan bahwa polisakarida

merupakan bahan yang tidak toksik, hal ini sudah dibuktikan pada percobaan terhadap mencit yang diberi polisakarida *G. applanatum* dengan konsentrasi 500 mg/kg tidak mengalami tanda-tanda toksisitas. Menurut Lin *et al.* (2012) senyawa polisakarida memiliki kemampuan meningkatkan antioksidan endogen dan dapat menghambat sitokin pro-inflamasi dengan *down regulation* NF-kB. Selain itu, pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Barbieri *et al.* (2017), polisakarida dari *Ganoderma* dapat menurunkan kadar interleukin-6 dan interleukin-8 pada kanker melanoma dan kanker payudara tripel negatif, penurunan sitokin IL-6 dan IL-8 ini bertujuan untuk menginduksi apoptosis pada sel kanker.

Meskipun ekstrak jamur *G. applanatum* khususnya kandungan polisakarida telah banyak diteliti secara luas secara *in vitro* pada sel kanker lain, akan tetapi penelitian pada sel HeLa masih jarang dilakukan. Dalam penelitian ini, ingin menyelidiki efek antikanker dari ekstrak polisakarida *G. applanatum* yang dilihat dari beberapa parameter, diantaranya yaitu kadar *tumor necrosis factor alpha*, *interferon gamma*, interleukin-2 dan interleukin-12 dengan Sel HeLa sebagai model dari penelitian ini yang dilakukan dengan metode *in vitro*. Penelitian ini merupakan gagasan terbaru tentang farmakologi dari ekstrak *G. applanatum* di bidang farmakologi kanker, dan merupakan penelitian berkelanjutan yang nantinya akan melibatkan proses pre-klinis hingga produksi obat tradisional, sehingga kedepannya diharapkan menjadi upaya penyembuhan bagi para penderita kanker serviks.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak polisakarida *G. applanatum* berbagai dosis berpengaruh terhadap penurunan kadar TNF- $\alpha$  pada sel HeLa?
2. Apakah pemberian ekstrak polisakarida *G. applanatum* berbagai dosis berpengaruh terhadap penurunan kadar IFN- $\gamma$  pada sel HeLa?
3. Apakah pemberian ekstrak polisakarida *G. applanatum* berbagai dosis berpengaruh terhadap penurunan kadar IL-2 pada sel HeLa?
4. Apakah pemberian ekstrak polisakarida *G. applanatum* berbagai dosis berpengaruh terhadap penurunan kadar IL-12 pada sel HeLa?
5. Bagaimana mekanisme pemberian ekstrak polisakarida *G. applanatum* berbagai dosis terhadap penurunan kadar TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2 dan IL-12 pada sel HeLa?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak polisakarida *G. applanatum* berbagai dosis terhadap penurunan kadar TNF- $\alpha$  pada sel HeLa.
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak polisakarida *G. applanatum* berbagai dosis terhadap penurunan kadar IFN- $\gamma$  pada sel HeLa.
3. Mengetahui Pengaruh pemberian ekstrak polisakarida *G. applanatum* berbagai dosis terhadap penurunan kadar IL-2 pada sel HeLa.
4. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak polisakarida *G. applanatum* berbagai dosis terhadap penurunan kadar IL-12 pada sel HeLa.

5. Mengetahui mekanisme pemberian ekstrak polisakarida *G. applanatum* berbagai dosis terhadap penurunan kadar TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2 dan IL-12 pada sel HeLa.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini yaitu untuk menambah wawasan dan informasi mengenai manfaat dari ekstrak polisakarida *G. applanatum* yang berpotensi sebagai obat herbal antikanker di masa yang akan datang.