

**BAB 1**  
**PENDAHULUAN**

**1.1 Latar Belakang**

Kanker buli adalah salah satu kanker yang paling sering terjadi dan merupakan salah satu penyebab mortalitas tertinggi di seluruh dunia (Babjuk 2017). Sebanyak 430.000 kasus baru dan 165.000 mortalitas terjadi di seluruh dunia pada tahun 2012 (Antoni *et al .* 2017). Di Indonesia, pada tahun 2012, terdapat 10.000 pasien dengan kanker buli dan jumlahnya meningkat hingga 15% setiap tahunnya (Umbas *et al .* 2015).

Sebagian besar kanker buli merupakan kanker urothelial. Sekitar 75% kasus kanker buli merupakan NMIBC dan 25% sisanya adalah MIBC atau metastasis. Sebanyak 50% dari kasus NMIBC adalah kanker low grade, sedangkan sebagian besar dari MIBC atau metastasis adalah kanker high grade (Kamat *et al .* 2016). Tatalaksana kanker buli dibagi menjadi dua kelompok, kelompok *Non-Muscle Invasive Bladder Cancer* (NMIBC) yang diterapi dengan menggunakan terapi instilasi intravesika, dan kelompok *Muscle Invasive Bladder Cancer* (MIBC) diterapi dengan menggunakan radioterapi, kemoterapi hingga radikal sistektomi (Stenzl *et al .* 2011; Leow *et al .* 2014; Babjuk *et al .* 2017). Standar baku pengobatan yang dilakukan pada kasus kanker buli adalah *transurethral resection of bladder tumor* (TURB), yang diikuti dengan instilasi intravesika untuk kasus NMIBC, atau radikal sistektomi maupun kemoterapi dan radiasi untuk kasus MIBC. Namun demikian, masih sering ditemukan rekurensi maupun progresivitas kanker. (Stemberg *et al .*, 2012; Serretta *et al .*, 2010)

*Mesenchymal stem cell* (MSC) merupakan *stem cell* yang memiliki kemampuan multipotensial dan *self-renewal* yang sangat menjanjikan sebagai terapi regeneratif (Mok, Leong, and Cheong 2013). Dalam beberapa tahun terakhir, MSC mendapatkan perhatian yang lebih karena sel-sel ini memiliki sifat intrinsik yaitu dapat bermigrasi spesifik menuju tempat tumor dan dapat digunakan sebagai vektor tumor-tropik untuk menghantarkan terapi anti-kanker (Z. Li, Fan, and Xiong 2015; Xiang *et al.* . 2017). Di antara berbagai jenis MSC, MSC yang berasal jaringan adiposa manusia merupakan salah satu penghantar agen terapeutik yang paling baik dalam aplikasi klinis karena tersedia dalam jumlah besar, mudah diisolasi dan dikembangkan dengan prosedur minimal invasif, terlepas dari permasalahan etika dan, yang paling penting memenuhi syarat untuk transplantasi secara autolog (S. A. Choi *et al.* . 2011; Seung Ah Choi *et al.* . 2012; Maj *et al.* . 2018). Selain itu, *stem cell* sendiri diketahui memiliki kemampuan dalam menginduksi apoptosis dan penurunan proliferasi pada beberapa jenis sel kanker. Berbagai sitokin yang dihasilkan oleh *stem cell* diketahui memiliki kemampuan sebagai protein regulator pada berbagai jenis sel disekitarnya. Penggunaan *conditioned medium* (media terkondisi) dari *stem cell* yang di biakan dalam situasi tertentu membuktikan adanya ekspresi dari sitokin anti-proliferatif yang terakumulasi. Selain itu, pertumbuhan *stem cell* pada kondisi tertentu juga dapat mengakibatkan terjadinya modifikasi gen tertentu yang berujung pada terjadinya ekspresi protein spesifik pada *stem cell* sendiri.

Meskipun berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa MSC dapat menunjukkan efek terapi yang baik pada berbagai jenis keganasan seperti glioma (C. Yang *et al.* . 2014; Seung Ah Choi *et al.* . 2012), melanoma (Ahn *et al.* . 2015),

hepatocellular carcinoma (Seyhoun *et al* . 2019), kanker pankreas (Cousin *et al* . 2009), mesothelioma pleura (Cortes-Dericks *et al* . 2016), *Squamous cell carcinoma* (SCC) nasofaring (Elias *et al* . 2016), dan kanker paru (L. Li *et al* . 2011).

Sejumlah penelitian lain menyebutkan sebaliknya bahwa MSC menginduksi proliferasi sel tumor pada glioblastoma multiformis (Akimoto *et al* . 2013) dan kanker endometrium (A. H. Klopp *et al* . 2012) serta menginduksi metastasis pada kanker payudara (Schweizer *et al* . 2015).

Sampai saat ini belum dilakukan penelitian tentang pengaruh MSC terhadap sel kanker buli khususnya pada sel kanker urothelial. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti apakah efek MSC terhadap proliferasi dan apoptosis pada sel kanker buli.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1.2.1 Apakah terdapat peningkatan apoptosis pada sel kanker buli urothelial yang terpapar *conditioned* media human adipose mesenchymal *stem cell* dibandingkan dengan kontrol ?

1.2.2 Apakah terdapat peningkatan apoptosis antar kelompok sel kanker buli urothelial yang terpapar *conditioned* media human adipose mesenchymal *stem cell* dengan konsentrasi yang berbeda ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui efek paparan *conditioned media human adipose mesenchymal stem cell* pada sel kanker buli urothelial.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1.3.2.1 Mengukur perbedaan apoptosis antar kelompok sel kanker buli urothelial yang terpapar *conditioned media human adipose mesenchymal stem cell* dibandingkan kontrol.

1.3.2.2 Mengukur perbedaan apoptosis antar kelompok sel kanker buli urothelial yang terpapar *conditioned media human adipose mesenchymal stem cell* dengan konsentrasi yang berbeda.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Memberikan pemahaman ilmiah mengenai efek paparan *conditioned media human adipose mesenchymal stem cell* pada sel kanker buli urothelial.

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Memberikan terapi alternatif baru untuk kasus kanker buli yang lebih efektif, aman, murah, dan terjangkau