BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks merupakan suatu kondisi ketika terjadi pertumbuhan sel-sel abnormal pada leher rahim. Kanker serviks menempati urutan ke-8 angka kejadian kanker terbanyak di dunia dan menempati urutan ke-9 penyebab kematian akibat kanker di dunia.¹ Insiden kasus baru kanker serviks pada 2022 tercatat 661.004 kasus dan 348.186 angka kematian akibat kanker serviks.¹ Angka kejadian kanker serviks tertinggi berada pada negara dengan penghasilan kecil hingga menengah.²

Kanker serviks termasuk salah satu kanker dengan angka kejadian terbanyak setelah kanker paru-paru dan kanker payudara di Indonesia.³ Berdasarkan data dari International Agency for Research on Cancer (IARC) pada tahun 2022 ditemukan 36.964 kasus kanker serviks yang setara dengan 16.8% dari seluruh kasus kanker pada wanita. Angka mortalitas kanker serviks juga tinggi, yakni 20.708 kematian atau 18.1% dari seluruh angka kematian akibat kanker pada wanita.⁴ Tingginya angka mortalitas pada kanker serviks disebabkan karena terlambat terdeteksi. Sekitar 70% wanita terdeteksi sudah stadium lanjut, sehingga kurang efektif dilakukan pengobatan dan menyebabkan sekitar 50% wanita meninggal karena hal tersebut.⁵ Padang dan Solok menjadi daerah penyumbang terbanyak angka kejadian kanker serviks yakni 0.9% kasus. Penyebab utama kanker serviks yakni infeksi persisten *Human Papillomavirus* (HPV) tipe *high risk*.⁶⁻⁸

Infeksi HPV merupakan infeksi virus yang paling umum terjadi pada saluran reproduksi dan penyebab utama infeksi menular seksual di dunia. Sekitar 80% wanita dan pria yang aktif dalam berhubungan seksual berkemungkinan akan terinfeksi HPV setidaknya sekali dalam seumur hidupnya.⁹ Berdasarkan data CDC, prevalensi infeksi genital karena HPV terjadi pada 45.2% laki-laki dan 39.9% wanita di usia 18 hingga 59 tahun. Infeksi HPV yang persisten merupakan penyebab terbanyak kasus kanker serviks. Sekitar 99.7% kasus kanker serviks disebabkan oleh infeksi HPV.¹⁰ *Human Papillomavirus* merupakan jenis virus yang dapat menginfeksi epitel kulit dan mukosa tubuh seperti saluran genital dan pernapasan atas. Pada kanker serviks, penularan HPV melalui hubungan seksual. Infeksi HPV berkaitan dengan 5% kasus kanker di dunia. Setiap tahunnya, ditemukan sekitar

625.600 wanita dan 69.4000 pria terkena kanker yang berkaitan dengan HPV.¹¹ *Human Papillomavirus* tidak memiliki membran lipid, berdiameter 55 nm dan merupakan anggota *Papoviridae* famili. Sampai saat ini, terdapat sekitar 225 jenis HPV yang diklasifikasikan berdasarkan *sequence* DNA yang menunjukkan perbedaan genom.¹² Berdasarkan kemampuannya untuk menyebabkan keganasan, HPV diklasifikasikan menjadi 3 tipe, yakni tipe *low risk hpv*, *putative high risk hpv*, dan *high risk hpv*. *Human papillomavirus* tipe *low risk* biasanya menyebabkan kutil kelamin, *putative high risk* HPV diasosiasikan dapat menyebabkan kanker, akan tetapi masih perlu penelitian lebih lanjut agar dapat digolongkan ke dalam tipe *high risk* HPV. *Human papillomavirus* tipe *high risk*, merupakan tipe hpv yang dapat menyebabkan kanker. Sekitar 70% kasus kanker serviks di dunia disebabkan oleh infeksi yang persisten dari HPV tipe *high risk*, yakni HPV tipe 16 dan 18.¹³

Genom HPV terbagi dalam 3 *region*, yakni *Early region* (E) yang mengandung 6 protein (E1, E2, E4, E5, E6, E7), *Late region* (L) yang mengkode protein kapsid (L1, L2), dan *Long Control Region* (LCR) yang mengandung promoter untuk memulai replikasi dan kontrol transkripsi. Pada HPV tipe *high risk*, terjadi ekspresi berlebih dari onkoprotein E6. Onkoprotein E6 menghambat aktivasi interferon yang dapat membatalkan respon awal sistem imun tubuh terhadap infeksi HPV. E6 juga berkaitan dengan protein supresor p53 dan Aurora Kinase A (AurA) yang akan mengganggu siklus sel yang terinfeksi pada fase S dan fase *mitotic*, menghindari apoptosis, sehingga proses kematian sel menjadi terhambat, sel akan tetap berproliferasi dan berujung terjadi pengembangan sel kanker.¹⁴⁻¹⁶

Sel HeLa merupakan sel adenokarsinoma serviks akibat infeksi HPV sub tipe 18. HeLa *cell lines* merupakan *cell lines* manusia tertua dan yang paling sering digunakan. Sel HeLa berasal dari sel serviks seorang wanita yang menderita adenokarsinoma serviks, bernama Henrietta Lack. Berbeda dengan sel normal yang pada umumnya dapat membelah 40-50 kali sebelum sel tersebut mati, sel HeLa dapat membelah tanpa batas dan bersifat immortal. Sel HeLa dapat berproliferasi secara *in vitro* dua kali lebih cepat daripada sel normal. Pembelahan sel HeLa yang terjadi secara terus menerus dikaitkan dengan infeksi HPV 18. *Human papillomavirus* memiliki onkoprotein E6 yang menyebabkan terjadinya inaktivasi

protein supresor tumor p53 dan pRb yang berfungsi dalam apoptosis serta regulasi siklus sel sehingga terjadi pembelahan sel di luar kendali.^{17,18}

Penggunaan bahan-bahan alam banyak dikembangkan sebagai alternatif terapi penunjang kanker yang aman. Sejumlah fitokimia yang diisolasi dari bahan alam mampu menghambat proses karsinogenesis yang dapat digunakan untuk pengembangan terapi kanker.¹⁹ Salah satu contoh senyawa fitokimia tersebut yakni katekin.²⁰ Katekin dapat ditemukan di berbagai buah-buahan dan minuman seperti kokoa, apel, ceri, teh hitam, dan teh hijau.²¹

Katekin merupakan senyawa fitokimia yang dapat menangkal radikal bebas dan merupakan antioksidan yang sangat kuat. Katekin memiliki tingkat toksisitas yang paling rendah dibandingkan senyawa turunannya, seperti epigalokatekin galat dan galokatekin. Katekin memiliki nama lain flavan-3-ols yang memiliki 2 gugus fenol (cincin-A dan-B) dan satu gugus dihidropiran (cincin-C). Katekin memiliki gugus hidroksil yang mudah berikatan dengan bahan lain yang bertanggung jawab dalam aktivitas antioksidan langsung katekin. Aktivitas antioksidan tersebut dapat mencegah terbentuknya ROS sehingga proliferasi dan angiogenesis serta pembentukan kanker dapat dicegah. Katekin juga dapat meningkatkan aktivitas gen supresor tumor p53 yang berperan dalam proses apoptosis.^{20,22-24}

Pada sel kanker, katekin dapat memengaruhi berbagai *molecular pathway*, seperti angiogenesis, merusak matriks ekstraseluler, kematian sel, hingga sensitivitas terhadap pengobatan kemoterapi. Berdasarkan beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya, terdapat pengaruh antara katekin terhadap perkembangan sel kanker. Pada penelitian secara *in vitro* dengan sel glioma yang dilakukan oleh Seng tahun 2020, katekin dapat menekan pertumbuhan sel dan meningkatkan apoptosis sel dengan memengaruhi proses autofagi dan MAPK/ERK *signalling pathway*.²⁵ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Amal dkk secara *in vitro* menggunakan SiHa *cell line* dan MCF-7, katekin dapat menekan pertumbuhan kanker serviks dan kanker payudara dengan cara meningkatkan ekspresi gen-gen protein yang terkait dengan apoptosis, seperti p53, caspase-3, caspase-8, dan caspase-9.^{26,27} Katekin juga dapat digunakan sebagai agen sensitisasi yang membuat sel kanker dapat lebih sensitif terhadap obat-obatan kemoterapi atau terapi lainnya yang terbukti pada penelitian secara *in vitro* pada sel pankreas,

katekin dapat meningkatkan keefektifan dari elektroporasi menggunakan cisplatin. Pada sel kanker paru-paru, pemberian katekin bersamaan dengan fototerapi juga dapat meningkatkan kematian sel kanker yang dipicu dengan kerusakan DNA^{25,28,29}

Dari berbagai penelitian tersebut, dapat disimpulkan katekin berpotensi dalam pengobatan HPV tipe *high risk* sebelum terbentuknya lesi pre-kanker serta sebagai terapi penunjang dalam pengobatan kanker. Penelitian sebelumnya telah pernah dilakukan mengenai pengaruh senyawa turunan katekin, yakni epigallocatekin galat (EGCG) terhadap ekspresi gen E6 HPV oleh Qiao dkk dan Yap dkk, tetapi terdapat perbedaan hasil penelitian. Penelitian yang dilakukan oleh Qiao dkk menyatakan bahwa EGCG dapat menyebabkan penurunan ekspresi gen E6 HPV, sedangkan penelitian yang dilakukan Yap dkk melaporkan bahwa EGCG tidak memengaruhi ekspresi gen E6 HPV. Dikarenakan inkonsistensi hasil penelitian yang dilakukan Qiao dan Yap, serta belum pernah dilakukan penelitian mengenai pengaruh katekin murni terhadap ekspresi gen E6 HPV, maka perlu diteliti lebih lanjut mengenai pengaruh katekin terhadap Ekspresi Gen E6 HPV pada sel HeLa secara *in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian katekin terhadap ekspresi gen E6 HPV pada sel HeLa?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian katekin terhadap ekspresi gen E6 HPV pada sel HeLa.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui viabilitas dan morfologi sel HeLa yang diberi katekin.
2. Mengetahui tingkat sitotoksitas katekin terhadap sel HeLa.
3. Mengetahui perbedaan ekspresi gen E6 HPV pada sel HeLa yang diberi katekin dan tanpa diberi katekin.

1.4 1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat terhadap Peneliti

Bagi peneliti, penelitian ini sebagai wujud penerapan disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti, terutama mengenai HPV dan katekin. Selain itu, penelitian ini juga dapat menjadi sarana bagi peneliti untuk melatih keterampilan peneliti di laboratorium.

1.4.2 Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan

Bagi ilmu pengetahuan, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah serta referensi yang dapat dikembangkan lebih jauh lagi sesuai dalam perkembangan ilmu pengetahuan, terutama di bidang onkologi, virologi, atau ilmu kedokteran lainnya mengenai pengembangan terapi HPV sebelum terbentuknya lesi prakanker ataupun sebagai terapi adjuvan dalam pengobatan kanker serviks.

1.4.3 Manfaat terhadap Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat menambah sumber data baru mengenai potensi katekin dalam pencegahan kanker serviks pada penderita HPV tipe *high-risk* dan pengobatan sebelum terbentuknya lesi prekanker mengingat di Indonesia belum terdapat pengobatan infeksi HPV tipe *high risk* hingga terbentuknya lesi prekanker yang menyebabkan angka kejadian kanker serviks di Indonesia masih sangat tinggi serta sebagai terapi adjuvan kanker serviks. Hal ini juga dapat berdampak pada efisiensi biaya kesehatan yang mana biaya pengobatan kanker dapat berkurang jika angka kejadian kanker serviks berkurang.