

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Bersasarkan statistik Kanker Global 2020, kanker kolorektal merupakan bentuk keganasan yang paling umum ketiga pada pria dan wanita, dengan 1,9 juta angka kasus baru dan 935.000 kematian. Insiden kanker kolorektal empat kali lebih tinggi di negara-negara maju dibandingkan dengan negara berkembang. Kanker kolorektal lebih sering terjadi di Eropa, Oseania, dan Amerika Utara, sementara insiden cenderung lebih rendah di sebagian besar wilayah Afrika dan Asia. Penyakit radang usus juga mengalami peningkatan. Diagnosis kanker kolorektal pada pasien dengan *inflammatory bowel disease* (IBD) terjadi lebih awal dalam hidup, dengan risiko kematian yang lebih tinggi. Dari 390.614 pasien dengan kanker kolorektal, 1,3% di antaranya memiliki IBD, dengan sebagian besar adalah kolitis ulserativa.^{1,2} Pada tahun 2020, kejadian kanker kolorektal di Indonesia meningkat menjadi 34.189 kasus (8,6%).³ Angka kejadian penderita kanker kolorektal masih cukup tinggi serta masih sangat terbatasnya data profil dan kesintasan di Sumatera Barat.⁴

Kanker kolorektal merupakan penyakit yang kompleks dan multifaktorial, dan patogenesisnya melibatkan berbagai jalur, termasuk displasia dan inflamasi. Patogenesis Kanker kolorektal yang terkait dengan IBD merupakan proses yang dikenal sebagai jalur "*inflammation-dysplasia-carcinoma*".⁵ Jalur ini melibatkan perkembangan dari inflamasi kronis menjadi displasia dan pada akhirnya menjadi karsinoma. Dalam konteks IBD, studi menunjukkan bahwa IBD-CRC dapat terjadi dan berkembang melalui jalur tumorigenesis yang berbeda dibandingkan dengan jalur sporadis.⁶ Penggunaan model hewan coba, seperti

model tikus *Azoxymethane/Dextran Sodium Sulfate* (AOM/DSS) telah terbukti memberikan gambaran penting tentang mekanisme yang mendasari karsinogenesis kolorektal terkait inflamasi.⁷

Lingkungan mikro inflamasi pada IBD menciptakan lingkungan yang mendorong tumorigenesis melalui aktivasi jalur proinflamasi, yang berkontribusi pada inisiasi dan perkembangan kanker kolorektal. Selain itu, respon imun yang tidak teratur dan mekanisme imunologi pada mukosa kolon yang meradang memainkan peran penting dalam karsinogenesis kolon terkait inflamasi. Disregulasi jalur proinflamasi, seperti jalur NF- κ B, telah terlibat dalam patogenesis kanker kolorektal terkait kolitis.⁸

Faktor lingkungan dan genetik merupakan faktor utama penyebab kanker kolorektal yang menginduksi tumoregenesis dalam sel epitel kolon dan rektum. Selain itu, gaya hidup dan diet, merokok memainkan peran utama dalam menyebabkan kanker kolorektal. Di antara faktor risiko lingkungan, mikrobiota usus dilaporkan juga berperan sebagai kontributor terhadap terjadinya kanker kolorektal. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa mikrobiota usus memainkan peran penting dalam inisiasi, perkembangan, dan metastasis kanker kolorektal. Semakin banyak penelitian yang mengkonfirmasi hubungan antara bakteri patogen dan kanker kolorektal. Misalnya, infeksi *Streptococcus* dilaporkan sebagai penanda untuk risiko kejadian kanker kolon.⁹ Telah diidentifikasi juga adanya urutan *Fusobacteria* yang tinggi pada jaringan karsinoma kolorektal menggunakan pengurutan seluruh genom.¹⁰ Pada penelitian yang lain, Enterotoksigenik *Bacteroides fragilis* dan *Fusobacterium nucleatum* diidentifikasi dalam jaringan kanker kolorektal, dengan

Fusobacterium nucleatum terbukti berhubungan dengan adanya *high microsatellite instability*.¹¹ Pada studi lainnya, mikrobiota *E.coli* berkaitan dengan mukosa yang termasuk dalam filogroup B2 ditemukan lebih umum pada jaringan kanker kolorektal, dan diidentifikasi mengkode siklomodulin yang penting untuk mutasi sel epitel kolon.¹² Lebih lanjut, Zhao dkk meneliti sampel feses pasien kanker kolorektal, dan menemukan bahwa *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus*, *Escherichia/Shigella*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, dan *Peptostreptococcus* menunjukkan jumlah yang relatif lebih tinggi pada pasien kanker kolorektal.¹³

Dengan adanya hubungan penting antara mikrobiota dengan kesehatan manusia, sehingga sangat penting untuk menganalisis hubungan antara perubahan mikrobiota usus dan terjadinya penyakit, perkembangan, dan prognosis, serta deteksi dini pada kanker kolorektal. Sehingga dalam studi ini, peneliti akan menganalisis gambaran mikrobiota feses pada tikus yang diinduksi dengan AOM/DSS.

Lactococcus Lactis terbukti memiliki pengaruh potensial terhadap karsinogenesis.¹⁴ Salah satu produk susu yang terkenal di Sumatera Barat adalah dadih, dengan salah satu kandungan mikroorganisme dadih adalah *Lactococcus Lactis D4*.¹⁵ Oleh karena itu, untuk menganalisis gambaran mikrobiota feses pada tikus dengan kanker kolorektal, akan dilakukan penelitian mengenai “Efek Pemberian *Lactococcus Lactis D4* terhadap Disbiosis Mikrobiota pada Kanker Kolorektal terkait Kolitis”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dirumuskan masalah penelitian; bagaimana “Efek Pemberian *L. Lactis D4* terhadap Disbiosis Mikrobiota pada Kanker Kolorektal terkait Kolitis ”.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis Efek Pemberian *L. Lactis D4* terhadap Disbiosis Mikrobiotapada Kanker Kolorektal terkait Kolitis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis Efek Pemberian *L. Lactis D4* terhadap proporsi taksa mikrobiotapada Kanker Kolorektal terkait Kolitis.
2. Menganalisis Efek Pemberian *L. Lactis D4* terhadap keberagaman microbiotadalam komunitas pada Kanker Kolorektal terkait Kolitis.
3. Menganalisis Efek Pemberian *L. Lactis D4* terhadap kesamaan komposimikrobiota pada Kanker Kolorektal terkait Kolitis.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Penulisan ini dilakukan dengan harapan dapat memberi sumbangan terhadap kemajuan ilmu pengetahuan mengenai peran pemeriksaan Disbiosis mikrobiota feses dalam prediksi diagnosis dini kanker kolorektal.

1.4.2. Manfaat Pelayanan

Dengan mengetahui peran pemeriksaan Disbiosis mikrobiota feses dalam diagnosis dini kanker kolorektal diharapkan dapat mempermudah diagnosis dari kanker kolorektal yang terjangkau, mudah dan noninvasif.