

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal atau *colorectal cancer* (CRC) merupakan neoplasma ganas ketiga yang paling sering didiagnosis dan menjadi penyebab kematian kedua akibat kanker di seluruh dunia, menimbulkan beban kesehatan dan ekonomi yang besar.^{1,2} Insiden CRC meningkat sekitar 10% dalam dua dekade terakhir dan diperkirakan akan terus meningkat. Pada tahun 2017, tercatat 1,8 juta kasus CRC dengan 896.000 kematian.³ Pada tahun 2019, insiden kanker kolorektal meningkat menjadi 1,9 juta kasus dan menyebabkan 0,9 juta kematian di seluruh dunia. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat mencapai 3,2 juta kasus baru pada tahun 2040. Insiden CRC lebih tinggi di negara-negara maju, dan meningkat di negara-negara berpendapatan menengah dan rendah akibat westernisasi.⁴ Hal yang sama juga terlihat di Indonesia, angka kejadian kanker kolorektal di Indonesia mencapai 12,8 per 100.000 penduduk usia dewasa dan menjadi penyebab 9,5% kematian akibat kanker.⁵ Diketahui bahwa risiko kematian akibat CRC meningkat seiring bertambahnya usia.⁶ Kanker kolorektal umumnya bersifat asimtomatik. Saat gejala CRC muncul, meliputi pendarahan rektal, anemia, atau nyeri perut, sebagian besar pasien sudah berada pada stadium lanjut dimana kanker bersifat agresif, ganas, dan sudah mengalami metastasis. Penegakan diagnosa pada stadium lanjut merupakan salah satu faktor penentu disparitas kelangsungan hidup dan sejumlah besar kematian CRC di seluruh dunia.⁴

Berbagai faktor risiko CRC telah diidentifikasi, meliputi riwayat keluarga dengan kanker kolorektal, *inflammatory bowel disease* (IBD), *sedentary life*, merokok, peningkatan indeks massa tubuh (IMT), diabetes, dan pola makan yang buruk.⁷ Risiko CRC diketahui hampir dua kali lipat pada pasien dengan IBD dibandingkan dengan populasi umum. Hal ini terkait dengan durasi dan tingkat perahan penyakit, luasnya kolitis, adanya kolangitis sklerosis primer yang menyertai, dan riwayat keluarga CRC. Kolitis ulserativa atau *ulcerative colitis* (UC) merupakan IBD kronis yang disebabkan oleh berbagai perubahan imunologis pada usus besar.⁶

Kondisi kolitis ulseratif menyebabkan epitel kolon mengalami siklus inflamasi dan perbaikan jaringan yang berulang, mengakibatkan akumulasi *reactive oxidative species* yang dapat menyebabkan kerusakan epitel lebih lanjut dan menyebabkan displasia. Karsinogenesis kolorektal terkait kolitis atau *colitis-associated colorectal cancer* (CAC) melibatkan transisi dari *low grade* menjadi *high grade dysplasia* dan melibatkan berbagai perubahan gen. Mutasi p53 ditemukan di area mukosa yang mengalami inflamasi, menunjukkan bahwa inflamasi kronis mungkin bersifat mutagenik.⁸

Perubahan pada mikrobiota usus dapat mengganggu barier epitel usus dan meningkatkan inflamasi. Ketidakseimbangan dalam mikrobiota usus mendorong karsinogenesis kolorektal melalui berbagai mekanisme, meliputi inflamasi, modulasi imun, aktivasi karsinogen, genotoksitas, dan kerusakan DNA *host*. Sebagai mikroorganisme usus yang bermanfaat, probiotik telah mendapat lebih banyak perhatian dalam mencegah dan menghambat perkembangan CRC dalam beberapa tahun terakhir, dan mekanisme kerjanya telah dipelajari secara bertahap. Probiotik dan metabolitnya juga menawarkan peluang baru sebagai tatalaksana CRC.⁹

Dadih merupakan makanan tradisional yang berasal dari Provinsi Sumatera Barat, Indonesia. Dadih merupakan produk susu kerbau yang difermentasi secara alami dalam wadah bambu pada suhu kamar selama 24-48 jam. Dadih diketahui mengandung bakteri asam laktat yang poten sebagai probiotik.¹⁰ *Lactococcus lactis subspesies lactis* dan *Lactococcus lactis subspesies cremoris* merupakan kelompok bakteri asam laktat yang penting dalam fermentasi susu.¹¹

Penelitian ini meneliti tentang efek pemberian starter *Lactococcus lactis* D4 hasil ekstraksi dadih yang diberikan per rektum terhadap kolitis yang berhubungan dengan kanker kolorektal pada tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi *azoxymethane* (AOM) pada histopatologi kolon dan indeks proliferasi mukosa kolon. Model hewan (tikus *Sprague Dawley*) diberikan senyawa *azoxymethane* (AOM) dan *dextran sulfate sodium* (DSS). AOM digunakan untuk meningkatkan pembentukan tumor kolorektal. AOM diangkut ke hati dan dimetabolisme oleh sitokrom P450 menjadi metilazosimetanol, yang merupakan spesies alkilasi yang sangat reaktif yang menginduksi transisi nukleotida, zat aktif yang kemudian disekresikan dengan

empedu ke dalam epitel kolon, menginduksi mutagenesis. Sedangkan DSS merupakan agen inflamasi yang lebih banyak digunakan untuk memicu kolitis kronis. DSS bertindak sebagai toksin terhadap epitel kolon yang menyebabkan cedera sel epitel, gangguan lapisan monolayer epitel usus mengakibatkan peradangan kolon, mengakibatkan masuknya antigen dan bakteri luminal ke dalam mukosa usus, memungkinkan eksaserbasi inflamasi.¹²

Ki67 secara luas digunakan untuk mengevaluasi proliferasi dan agresivitas sel pada berbagai tumor ganas, namun, nilai prognostiknya pada kanker usus besar masih kontroversial. Pada kanker kolon, beberapa penelitian menemukan bahwa ekspresi Ki67 yang tinggi dikaitkan dengan prognosis yang buruk, sementara penelitian lainnya melaporkan kesimpulan yang sebaliknya.¹³ Selain itu, penelitian yang membahas tentang yang serupa masih terbatas. Hal ini lah yang melatarbelakangi penulis tertarik untuk meneliti tentang efek pemberian *starter Lactococcus lactis* D4 hasil ekstraksi dadih terhadap kolitis yang berhubungan dengan kanker kolorektal pada tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi *azoxymethane* (AOM) pada histopatologi kolon dan indeks proliferasi mukosa kolon.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan sebelumnya, maka dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap histopatologi kolon pada tikus *Sprague Dawley* model kanker kolorektal terkait kolitis yang diinduksi AOM dan DSS?
2. Apakah ada pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap Indeks proliferasi Ki-67 pada tikus *Sprague Dawley* model kanker kolorektal terkait kolitis yang diinduksi AOM dan DSS?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap histopatologi kolon dan indeks proliferasi Ki-67 tikus *Sprague Dawley* model kanker kolorektal terkait kolitis yang diinduksi AOM dan DSS.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis efek pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap ketebalan mukosa kolon tikus *Sprague Dawley* model kanker kolorektal terkait kolitis yang diinduksi AOM dan DSS.
2. Menganalisis efek pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap jumlah sel displasia pada kolon tikus *Sprague Dawley* model kanker kolorektal terkait kolitis yang diinduksi AOM dan DSS.
3. Menganalisis efek pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap jumlah sel radang pada tikus *Sprague Dawley* model kanker kolorektal terkait kolitis yang diinduksi AOM dan DSS.
4. Menganalisis efek pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap indeks proliferasi Ki-67 pada tikus *Sprague Dawley* model kanker kolorektal terkait kolitis yang diinduksi AOM dan DSS.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmu Pengetahuan

Sebagai informasi ilmiah tentang pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap Histopatologi kolon dan terhadap ekspresi Ki-67 pada tikus *Sprague Dawley* model kanker kolorektal terkait kolitis yang diinduksi AOM dan DSS.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menjadi informasi tambahan mengenai pemanfaatan *Lactococcus lactis* D4 pada tatalaksana kanker kolorektal terkait kolitis.
2. Menjadi landasan penelitian lanjutan pemanfaatan *Lactococcus lactis* D4 perrektum pada kanker kolorektal terkait kolitis pada manusia.
3. Memberikan informasi ilmiah tentang peranan *Lactococcus lactis* D4 sebagai probiotik dalam tatalaksana kanker kolorektal terkait kolitis.