

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan masalah serius di berbagai negara di dunia, termasuk di Indonesia terkait sosial, morbiditas, mortalitas dan ekonomi yang selalu meningkat. Pada tahun 2022 *International Agency for Research on Cancer* (IARC) mencatat sekitar 20 juta kasus kanker baru, dan 9.7 juta kematian terkait kanker di dunia. Lebih jauh prevalensi kanker diperkirakan akan terus meningkat hingga 23,8 juta kasus baru per tahun dan 13,0 juta kematian per tahun yang diprediksikan akan terjadi pada tahun 2030. Kanker kolorektal (KKR) merupakan jenis kanker dengan prevalensi terbanyak ketiga di seluruh dunia dan penyebab kematian terkait kanker tertinggi kedua di dunia. Pada tahun 2020 tercatat 1,9 juta kasus baru (10% kasus baru seluruh kanker) dan 0,9 juta kematian terkait KKR. Insidensi KKR diketahui lebih tinggi 33% pada pria dibandingkan wanita yaitu 41,5 dan 31,2 per 100.000 populasi (Bray et al., 2024; Roshandel et al., 2024; Sung et al., 2021).

Di Indonesia, data Globocan, 2022 menunjukkan KKR merupakan kanker dengan prevalensi tertinggi keempat di Indonesia dengan insidensi kasus baru mencapai 12,1 per 100.000 populasi, dan mortalitas mencapai 6.6% dari seluruh kasus kanker (Bray et al., 2024). Berdasarkan data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2023, prevalensi kanker (permil) mencapai 1.2 dari seluruh diagnosis penyakit pada penduduk semua umur dengan prevalensi tertinggi

di Provinsi DI Yogyakarta sebesar 3.6% diikuti DKI Jakarta (2.4%), dan Sumatera Barat (2,27)

Patogenesis KKR sangat kompleks dan beragam. Proses ini melibatkan serangkaian perubahan genetik dan epigenetik yang menyebabkan gangguan regulasi sel, penghambatan apoptosis, dan peningkatan respon inflamasi yang mendukung pertumbuhan sel tumor. Dalam proses karsinogenesis ini, secara umum proses ini dimulai oleh faktor karsinogenik, yang menyebabkan perubahan struktural pada DNA, yang mengarah pada transformasi sel menjadi kanker (Duan *et al.*, 2022). Studi epidemiologis dan observasi klinis menunjukkan bahwa faktor penyebab lingkungan dan faktor risiko kanker sering berhubungan dengan berbagai bentuk inflamasi kronik (Agraib *et al.*, 2020).

Seiring dengan peningkatan insiden, penanganan kanker kolorektal juga terus berkembang dengan pesat baik dari teknik pembedahan, demikian juga terapi adjuvan seperti kemoterapi, radiasi dan imunoterapi. Terapi ini banyak memberikan efek yang bermanfaat namun dibatasi oleh keamanan dan toksisitasnya (Kahouli *et al.*, 2013). Tatalaksana KKR harus melibatkan pendekatan multidisiplin yang meliputi pembedahan, kemoterapi, radioterapi, serta terapi target molekuler. Pembedahan masih menjadi modalitas utama dalam pengobatan kanker kolorektal, dikombinasikan dengan kemoterapi adjuvan atau neoadjuvant untuk mengurangi risiko kekambuhan dan mengendalikan metastasis. (Dicostanzo2000, n.d.; Kolinsky *et al.*, 2009).

Regulasi faktor pro-apoptosis dan anti-apoptosis merupakan hal penting dalam mempelajari mekanisme kerja antikanker. Dalam keadaan normal, aktivitas biologi molekuler terjadi keseimbangan antara gen apoptosis (supresi) dan gen

onkogen. Penggunaan teori tersebut, bertujuan untuk menguji anti kanker yang dapat menekan fungsi gen onkogen sekaligus menginduksi apoptosis. Keseimbangan gen *supresi* diwakili oleh ekspresi *caspase 3*, sedangkan gen *onkogen* diwakili oleh ekspresi *cyclin D1*. Gen *supresi* akan mengakibatkan apoptosis, sehingga ekspresi *caspase 3* meningkat. Sebaliknya, aktivitas *cyclin D 1* menurun sehingga ekspresi gennya berkurang. Hal tersebut seperti yang dilaporkan oleh Aggarwal BB bahwa *Nf-KB* dapat menghambat apoptosis melalui penghambatan *caspase 3*.

Apoptosis sebagai suatu proses kematian sel, terprogram dan berfungsi mengeliminasi sel asing dalam tubuh, sel rusak, sel tua dan sel yang berada bukan pada tempatnya. Jalur kematian sel melalui apoptosis ini, dibagi menjadi dua, yaitu (1) melibatkan interaksi antara *dead receptor* dipermukaan sel dengan ligan (*extrinsic pathway*), (2) melalui jalur yang melibatkan mitokondria (*intrinsic pathway*).²³⁻²⁴ Kedua jalur apoptosis ini, melibatkan sinyal gen melalui jalur *cystein aspartat-specific protease (caspase)* yang melibatkan gen *inisiator caspase* yaitu *caspase 8* dan *caspase 9*, sedangkan gen eksekutor yang terlibat dalam proses apoptosis adalah *caspase 3*, yang teraktivasi oleh *caspase 8* dan *caspase 9*. Lebih jauh, beberapa penelitian menunjukkan peranan penting NF-KB dalam patogenesis kanker kolorektal dimana merupakan faktor transkripsi yang meregulasi sistem imun, respons inflamasi, proliferasi sel, dan apoptosis (Karin & Greten, 2005; Ghosh & Hayden, 2008).

Capecitabine merupakan agen kemoterapi oral yang disetujui oleh FDA sebagai *first line* kemoterapi oral pada KKR. Capecitabine merupakan bentuk pro drug yang akan dimetabolisme menjadi bentuk aktif yaitu 5-Fluoro Uracyl (5-FU).

Capecitabine dipilih karena memiliki efektivitas yang baik dan efek samping sistemik yang rendah. Penggunaan Capecitabine dapat diberikan sebagai single agent atau kombinasi bersama antikanker lain seperti leucovorin dan oxaliplatin. Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan bahwa capecitabine memiliki peranan *anti-inflammatory*, *anti-proliferative* dan *pro-apoptotic* melalui mekanisme penurunan ekspresi TNF-A, NfKb, Cyclin D-1, BCL 2, dan peningkatan ekspresi gen Caspase-3 dan p53 (Ahmed et al., 2024; Jafari et al., 2019; Walko & Lindley, 2005; Zhang et al., 2011).

Pada KKR mikrobiota usus yang abnormal memainkan peranan penting dalam patogenesisnya. Mikrobiota usus dapat dimodulasi oleh beberapa faktor seperti lingkungan, radiasi, pembedahan, obat-obatan, penuaan, diet, gaya hidup dan genetika. Perubahan mikrobiota berperan dalam promosi inflamasi, proliferasi dan progresivitas tumor. Lebih lanjut, mikrobiota usus pada manusia bisa dimanipulasi untuk mengontrol hal tersebut dengan terapi. Strategi terapi untuk memanipulasi mikrobiota usus dapat dilakukan melalui intervensi diet (prebiotik), transplantasi feses dan pemberian *strain* bakteri (probiotik) (Gagliani et al., 2014; Zaharuddin *et al.*, 2019). Hal ini memberi peluang kepada modalitas terapi menggunakan probiotik untuk bersama-sama dalam tatalaksana sehingga meningkatkan kualitas hidup penderita kanker kolorektal.

Probiotik, khususnya Bakteri Asam Laktat (BAL), berperan dalam menjaga kesehatan saluran cerna melalui modulasi sistem imun, penghambatan patogen, dan netralisasi senyawa karsinogenik. Beberapa BAL seperti *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, dan *Lactococcus* diketahui menghasilkan senyawa antimutagenik yang efektif melawan zat karsinogen seperti 1,2-dimethylhydrazine (DMH).

Lactococcus lactis diketahui sebagai salah satu BAL yang memiliki potensi sebagai antikanker dengan memproduksi nisin, metabolit dengan efek anti-proliferasi melalui penurunan ekspresi gen onkogenik (Cyclin D1) dan peningkatan gen pro-apoptosis (p53, Bax, Caspase-3). Bakteri ini juga menekan jalur inflamasi yang berperan dalam pertumbuhan kanker, seperti TNF- α , COX-2, dan NF- κ B. Di Indonesia, *Lactococcus lactis* ditemukan dalam dadih, susu fermentasi tradisional Sumatera Barat. (Rivai et al., 2024).

Terdapat berbagai jenis produk yang mengandung bakteri probiotik, salah satunya adalah susu fermentasi. Dadih merupakan salah satu makanan khas tradisional masyarakat Sumatera Barat yang berasal dari fermentasi alami susu kerbau (*yoghurt-like product*) dengan menggunakan tabung bambu oleh mikroorganisme penghasil asam laktat yang secara alami terdapat pada susu kerbau tersebut (Purwati, 2017). Diproduksi di berbagai daerah di Sumatera Barat seperti Batusangkar, Alahan Panjang, Padang Panjang dan Agam, susu fermentasi ini mengandung beberapa bakteri asam laktat terutama *Lactococcus*, *Lactobacillus* dan *Leuconostoc* (Sukma et al., 2017). Penelitian sebelumnya menggunakan probiotik strain *Lactococcus lactis* D4 menunjukkan efek anti-inflamatori, anti-proliferasi dan pro apoptotic melalui mekanisme penurunan ekspresi TNF- α , Nf κ β , Cyclin D-1, BCL 2, dan peningkatan ekspresi gen *Caspase-3* dan p53 (Rivai, 2024).

Berdasarkan uraian diatas, hal ini menarik bagi peneliti dan menjadi landasan melakukan studi untuk mengetahui efek pemberian *Lactococcus lactis* D4 pada tikus model kanker kolorektal yang diberikan capecitabine.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap ekspresi Cyclin D1 pada kanker kolorektal yang diberikan Capecitabine?
2. Apakah terdapat pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap ekspresi Bcl-2 pada kanker kolorektal yang diberikan Capecitabine?
3. Apakah terdapat pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap ekspresi p53 pada kanker kolorektal yang diberikan Capecitabine?
4. Apakah terdapat pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap ekspresi Caspase 3 pada kanker kolorektal yang diberikan Capecitabine?
5. Apakah terdapat pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap ekspresi NF- κ B pada kanker kolorektal yang diberikan Capecitabine?
6. Apakah terdapat pengaruh pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap ekspresi COX-2 pada kanker kolorektal yang diberikan Capecitabine?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis efek pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap pertumbuhan sel kanker pada tikus *Sprague-Dawley* yang diinduksi 1,2-DMH dengan pemberian capecitabine.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis efek pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap penurunan ekspresi Cyclin D1 pada kanker kolorektal yang diberikan capecitabine.

2. Menganalisis efek pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap penurunan ekspresi Bcl-2 pada kanker kolorektal yang diberikan capecitabine.
3. Menganalisis efek pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap peningkatan ekspresi P53 pada kanker kolorektal yang diberikan capecitabine.
4. Menganalisis efek pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap peningkatan ekspresi *Caspase 3* pada kanker kolorektal yang diberikan capecitabine.
5. Menganalisis efek pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap penurunan ekspresi NF- κ B pada kanker kolorektal yang diberikan capecitabine.
6. Menganalisis efek pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap penurunan ekspresi COX-2 pada kanker kolorektal yang diberikan capecitabine.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Akademik

Penelitian ini merupakan langkah penting dalam mengembangkan pengetahuan, keterampilan, dan sikap ilmiah peneliti sebagai bagian dari program pendidikan dokter spesialis. Selain itu, penelitian ini dapat menjadi modal ilmiah bagi peneliti dalam mengeksplorasi potensi terapi kanker kolorektal yang lebih efektif.

1.4.2 Bagi Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada tenaga kesehatan tentang efek pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap pertumbuhan sel kanker kolorektal yang diberikan capecitabine. Jika terbukti efektif, *Lactococcus lactis* D4 dapat dikembangkan sebagai tambahan terapi dalam pencegahan dan pengobatan kanker kolorektal.

1.4.3 Bagi Pengembangan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya terkait efek pemberian *Lactococcus lactis* D4 terhadap marker proliferasi, apoptosis, dan inflamasi pada sel kanker kolorektal yang dilakukan pemberian Capecitabine, serta potensi penggunaannya sebagai terapi adjuvan atau alternatif.



