

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal (KKR) adalah keganasan yang berkembang di usus besar, termasuk sekum, kolon asenden, kolon transversal, kolon desenden, kolon sigmoid, dan rektum.^[1] Berdasarkan data epidemiologi terbaru tahun 2020, didapatkan 1,9 juta kasus baru kanker kolorektal dan 935.000 kematian, menduduki peringkat ketiga ditinjau dari insiden dan tingkat kedua ditinjau dari mortalitas diantara semua keganasan.^{[2],[3]} Di Tiongkok, menurut data yang diterbitkan pada tahun 2020, tingkat morbiditas dan mortalitas menempati urutan ketiga dan kelima, di antara tumor ganas. Di Indonesia sendiri, berdasarkan data GLOBOCAN pada tahun 2020, kejadian KKR di Indonesia menduduki peringkat kedua pada pria dan peringkat keempat pada pria dan wanita.^{[4],[5]}

Risiko kejadian kanker kolorektal dipengaruhi oleh banyak faktor, utamanya faktor lingkungan, dan genetik, dimana 10-15% kasus KKR yang bersifat hereditas. Faktor risiko KKR digolongkan menjadi faktor risiko yang dapat dan tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah konsumsi alkohol, merokok, obesitas, pola hidup dan diet yang tidak sehat, dan stres. Sedangkan yang termasuk dalam faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah umur lanjut, jenis kelamin pria, predisposisi genetik, riwayat KKR dalam keluarga, radiasi abdominopelvik, riwayat penyakit (IBD, polip kolon, kolesistektomi), dan mikrobiota usus.^[6]

Kanker kolorektal yang tumbuh ke dinding usus besar atau rektum dapat menembus pembuluh darah atau limfatik, memungkinkan metastasis ke organ jauh melalui darah atau ke kelenjar limfa terdekat. Tingkat invasi menentukan stadium dan prognosisnya.^[7] Ada empat tahap dalam perkembangan karsinogenesis KKR, yaitu

inisiasi, promosi, progresivitas, dan metastasis. Hati adalah lokasi metastasis yang paling umum, diikuti oleh paru dan tulang.^[8] Sekitar 25% pasien dengan KKR telah mengalami metastasis jauh pada mereka saat kunjungan pertama di rumah sakit, yang merupakan penyebab utama kematian mereka. Metastasis paling sering terjadi di hati, diikuti oleh paru dan tulang.^[9]

Mekanisme metastasis pada kanker kolorektal dimulai dari pelepasan sel kanker dari tumor primer yang ditandai dengan penurunan ekspresi molekul adhesi antar sel, khususnya E-cadherin, sehingga memungkinkan disosiasi sel kanker dari satu sama lain dan jaringan normal sekitarnya. Selanjutnya, terjadi invasi lokal dan migrasi sel kanker yang menembus membran basal serta matriks ekstraseluler (MEC) dengan bantuan enzim proteolitik, terutama matrix metalloproteinases (MMPs), yang berperan dalam degradasi jaringan sekitar. Migrasi sel kanker dapat berlangsung secara individual melalui mekanisme mesenkimal yang melibatkan tahapan berurutan seperti protrusi lamellipodia, adhesi fokal, degradasi MEC, kontraksi sitoskeleton, dan translokasi sel; atau secara kolektif di mana sel-sel bergerak bersama dalam kelompok. Selain itu, faktor mekanis seperti kekakuan matriks dan sinyal molekuler dari faktor pertumbuhan, termasuk TGF- β dan CXCL12, turut mengatur arah dan efisiensi migrasi sel kanker selama proses metastasis.^[10]

Intravasasi sel kanker masuk ke dalam pembuluh darah atau sistem limfatik yang dibantu oleh proses angiogenesis di sekitar tumor (pembentukan pembuluh darah baru). Sel kanker yang telah berada dalam aliran darah atau sistem limfatik itulah yang disebut *circulating tumor cells* (CTC). Perjalanan dalam Sirkulasi, CTC yang bertahan dalam darah dengan cara berinteraksi dengan trombosit dan leukosit, membentuk klaster yang membantu melindungi mereka dari tekanan mekanik dan kematian akibat hilangnya kontak dengan MEC. Klaster CTC memiliki kemampuan metastasis yang lebih tinggi dibanding sel tunggal. Ekstravasasi CTC mencapai organ target (misalnya hati), mereka menempel pada endotel pembuluh darah, menembus dinding pembuluh, dan memasuki jaringan parenkim organ baru. Proses ini bisa melibatkan adhesi dan migrasi kembali ke jenis migrasi mesenkimal. Kolonisasi dan pertumbuhan metastatik.

Sel tumor kemudian berkembang di lokasi sekunder, menciptakan metastasis dengan dukungan *microenvironment* lokal dan pembentukan vaskularisasi baru (angiogenesis).^{[11],[12]}

Faktor-faktor kolonisasi dan pertumbuhan metastatik kanker kolorektal dipengaruhi oleh sifat intrinsik sel kanker, *microenvironment* tumor yang melibatkan sel imun dan fibroblas, serta modifikasi matriks ekstraseluler, ditambah peran mikrobiota yang berkontribusi pada inflamasi kronis, gangguan imun, dan pembentukan niche metastasis. Mikrobiota usus memiliki peran penting dalam modulasi proses migrasi dan metastasis KKR melalui interaksi dengan sistem imun dan tumor serta penciptaan lingkungan yang mendukung penyebaran dan kolonisasi sel kanker ke organ jarak jauh seperti hati.^[13]

Mikrobiota usus berperan penting dalam modulasi proses migrasi dan metastasis kanker kolorektal melalui berbagai mekanisme yang melibatkan interaksi dengan sistem imun dan *microenvironment* tumor. Ketidakseimbangan mikrobiota (disbiosis) dapat memicu peradangan kronis di saluran cerna, mengganggu fungsi sawar usus, serta memungkinkan translokasi mikroba atau produk metaboliknya ke organ jarak jauh, seperti hati. Beberapa mikroorganisme patogen, seperti *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, dan *Escherichia coli* patogenik, mampu memodulasi mikro-lingkungan tumor dengan mendorong akumulasi sel imun supresif, termasuk makrofag M2, *myeloid-derived suppressor cells* (MDSCs), dan sel T regulator (Tregs), yang berperan menekan respons imun antitumor.^[13]

Penelitian mengenai peran mikrobiota usus dalam kanker kolorektal semakin berkembang pesat. Berbagai studi menunjukkan bahwa mikrobiota memiliki kontribusi penting dalam tahap perkembangan, progresi, hingga metastasis kanker kolorektal. Ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus (disbiosis) dapat memicu inflamasi kronis dan meningkatkan produksi mediator proinflamasi, seperti IL-6, IL-17, dan TNF- α . Kondisi ini berperan dalam mengaktivasi jalur pensinyalan karsinogenik, termasuk Wnt/ β -catenin, yang secara langsung mendukung proliferasi, kelangsungan

hidup (survival), dan invasi sel kanker. Selain itu, peningkatan jumlah spesies tertentu seperti *Fusobacterium nucleatum* dan *Bacteroides fragilis* sering ditemukan pada pasien KKR. Kedua bakteri ini telah dikaitkan dengan resistensi terhadap kemoterapi, penurunan respons imun antitumor, serta peningkatan kemampuan metastasis sel kanker.^{[14],[15]}

Disbiosis usus merupakan perubahan komposisi dan fungsi yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara mikroba simbiotik dan oportunistik. Disbiosis dikategorikan menjadi tiga jenis, yaitu penurunan jumlah mikroba yang bermanfaat, peningkatan jumlah mikroba patogen, dan penurunan keragaman mikroba. Dalam situasi normal, dominasi bakteri seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, dan *Eubacterium* berperan protektif. Pada disbiosis, seperti *Fusobacterium nucleatum* dan *Bacteroides fragilis* mengalami peningkatan yang mengakibatkan inflamasi kronik, kerusakan epitel, serta aktivasi sinyal onkogenik. Penelitian menunjukkan bahwa mikrobiota usus pasien KKR berbeda dari mikrobiota subjek sehat, dengan jumlah bakteri komensal yang jauh lebih rendah dibandingkan bakteri prokarsinogenik.^{[14],[16]}

Laporan beberapa penelitian menunjukkan bahwa disbiosis mikrobiota memengaruhi perjalanan dan prognosis KKR antara lain Coker dkk. melaporkan dominasi *Fusobacterium* dan *Bacteroides* pada stadium lanjut, sementara Wu dkk. menemukan bahwa kehilangan bakteri sehat secara progresif terjadi seiring peningkatan stadium dan adanya metastasis. Penelitian lain menyoroti pentingnya pendekatan medis berbasis personalisasi mikrobiota demi meningkatkan harapan hidup pasien KKR.^{[17],[18]}

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :
“Apakah ada perbedaan pola mikrobiota pada pasien kanker kolorektal metastasis dan tanpa metastasis?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Diketuinya pola mikrobiota kanker kolorektal metastasis dan tanpa metastasis.

1.3.2 Tujuan khusus

- a. Diketuinya pola filum mikrobiota pada kanker kolorektal metastasis dan tanpa metastasis
- b. Diketuinya pola genus mikrobiota pada kanker kolorektal metastasis dan tanpa metastasis
- c. Diketuinya pola spesies mikrobiota pada kanker kolorektal metastasis dan tanpa metastasis

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah :

1. Menambah bukti empiris mengenai peran mikrobiota usus terhadap perkembangan kanker kolorektal, baik pada kasus metastasis maupun tanpa metastasis.
2. Mendorong pemanfaatan mikrobiota sebagai parameter dalam penelitian faktor risiko, biomarker diagnosis, serta sebagai sasaran dalam tatalaksana kanker kolorektal.
3. Membuka peluang intervensi terapeutik terhadap mikrobiota usus sebagai strategi pendukung dalam pengelolaan dan pencegahan progresi kanker kolorektal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Kanker kolorektal adalah tumor maligna yang muncul dari jaringan epitel kolon atau rektum akibat pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Kanker ini biasanya dimulai sebagai polip kecil yang tidak berbahaya di dinding usus, yang seiring waktu berubah menjadi kanker. Proses ini biasanya berkembang perlahan, dimana pada tahap awal sering kali tidak menunjukkan gejala. Etiologi KKR masih belum diketahui sepenuhnya, namun KKR terjadi sebagai konsekuensi adanya akumulasi dari instabilitas genetik dan epigenetik yang mengubah sel epitel mukosa kolon normal menjadi sel kanker.^[6]

Berdasarkan data *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) tahun 2023, KKR adalah kanker yang paling sering didiagnosis ketiga pada laki-laki dan yang kedua pada wanita di dunia, dengan jumlah kasus dan kematian jauh lebih tinggi pada laki-laki. Tingkat kejadian tertinggi di Australia, Selandia Baru, Eropa, dan Amerika Utara, dan tingkat terendah ditemukan di Afrika dan Asia Selatan-Tengah. Setiap tahun, lebih dari 52.500 orang meninggal karena KKR di Amerika Serikat (AS). Di Indonesia, data tahun 2022 KKR menempati urutan kedua pada laki-laki dan urutan keempat pada wanita dengan 35.676 kasus.^{[2],[5]}

Sekitar 25% pasien dengan KKR telah mengalami metastasis jauh pada mereka saat kunjungan pertama di rumah sakit, yang merupakan penyebab utama kematian mereka, dan sekitar 50% berkembang menjadi metastasis seiring dengan perkembangan penyakit. Metastasis paling sering terjadi di hati, diikuti oleh paru dan tulang.^[9]

Faktor risiko utama kanker kolorektal mencakup usia lanjut, riwayat keluarga dengan kanker kolorektal, penyakit radang usus kronik (seperti kolitis ulseratif dan Crohn), diet rendah serat dan tinggi lemak hewani, obesitas, konsumsi alkohol, merokok, serta pola hidup sedentari. Selain itu, faktor genetik seperti sindrom Lynch

dan poliposis adenomatosa familial juga berperan signifikan. Perubahan pola makan dan gaya hidup modern berkontribusi pada meningkatnya angka kejadian kanker kolorektal, baik global maupun di Indonesia.^[19]

2.1 Faktor Risiko KKR

Faktor risiko KKR dapat dibagi menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi.^[6]

2.1.1 Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

A. Konsumsi Alkohol

Berbagai laporan dari populasi yang berbeda menunjukkan adanya hubungan positif antara konsumsi alkohol dan peningkatan risiko kanker kolorektal (KKR). Cai dkk. menemukan hubungan yang berbanding lurus antara konsumsi alkohol dan risiko KKR, dengan risiko tertinggi pada peminum alkohol yang mengonsumsi etanol ≥ 50 g/hari. Dalam sebuah studi kohort yang dilakukan oleh Zhou dkk., dilaporkan bahwa konsumsi alkohol secara langsung berkorelasi dengan peningkatan risiko KKR, dengan odd ratio sebesar 1,79 (95% CI: 1,23–2,61). Temuan penelitian ini menegaskan bahwa efek patogenik alkohol pada KKR diduga melalui mekanisme metilasi DNA yang mengatur ekspresi gen tertentu.^[20]

B. Merokok

Hubungan langsung antara merokok dan peningkatan risiko kanker kolorektal telah dilaporkan banyak studi pada berbagai populasi, dan juga menunjukkan bahwa risiko KKR menurun setelah berhenti merokok. Saat merokok, zat kimia beracun yang dihirup menyebabkan paparan sel-sel mukosa kolorektal terhadap karsinogen, seperti nitrosamin, *heterocyclic amine*, *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH), dan benzena. Paparan jangka panjang terhadap karsinogen tersebut dapat memicu perubahan genetik dan molekuler pada sel kolorektal, yang bila terus menumpuk, akhirnya berkontribusi pada perkembangan dan kemunculan kanker kolorektal.^[6]

C. Obesitas

Laporan beberapa penelitian, termasuk penelitian kohort berskala besar, menyebutkan adanya hubungan antara obesitas dan KKR. Hubungan antara obesitas dan KKR dan perkembangan KKR dapat dijelaskan dengan beberapa mekanisme yang berbeda, utamanya dipengaruhi oleh sitokin pro inflamasi (seperti, interleukin-6 dan tumor necrosis factor alpha) dan insulin *atau insuli-like growth factor* yang menyebabkan proliferasi sel tumor pada individu obes. Tingginya kadar asam empedu pada individu obes menyebabkan peningkatan proses inflamasi didahului proses rusaknya sel epitel kolorektal, yang menyebabkan progresi dari KKR.^[6]

D. Diet dan gaya hidup tidak sehat

Dari 45 meta analisis menunjukkan adanya hubungan antara kebiasaan makan dan risiko kanker kolorektal. Konsumsi tinggi daging merah dan daging olahan secara konsisten dilaporkan sebagai faktor risiko untuk insiden KKR. Setiap peningkatan 100 g/hari dalam konsumsi daging merah dan setiap peningkatan 50 g/hari dalam konsumsi daging olahan dapat meningkatkan risiko KKR masing-masing besar 0,10–0,16 dan 0,16–0,22. Pengolahan daging, terutama pada suhu tinggi (misalnya, memanggang atau membakar), dapat menghasilkan berbagai karsinogen, termasuk amina aromatik heterosiklik dan hidrokarbon aromatik polikiklik. Selain itu, pengolahan daging (misalnya, pengasapan atau pengasinan) dapat menyebabkan pembentukan karsinogen berbeda, seperti senyawa N-nitroso dan hidrokarbon aromatik polikiklik. Diet tinggi daging merah dan olahan akan membuat mukosa kolorektal terpapar dengan karsinogen ini, sehingga meningkatkan risiko KKR.^[21]

Telah terbukti bahwa konsumsi makanan tinggi serat makanan dapat mengurangi risiko perkembangan kanker kolorektal hingga 50%. Namun, hasil studi epidemiologi yang tersedia saat ini tidak secara tegas mendukung efek proteksi serat terhadap kanker kolorektal, dan mekanisme pasti aksi antikanker

serat belum ditetapkan dengan jelas. Mekanisme potensial efek perlindungan konsumsi serat terhadap perkembangan KKR meliputi: (i) pengurangan waktu transit feses melalui kolon dan, sebagai akibatnya, pengurangan kontak antara zat karsinogenik potensial dan epitel kolon, (ii) peningkatan jumlah air dalam isi feses dan sehingga pengenceran karsinogen dan prokarzinogen yang terdapat dalam feses, (iii) pengikatan sterol dan metabolit asam empedu, yang mungkin terlibat dalam karsinogenesis, dan (iv) stimulasi pertumbuhan mikrobiota usus yang bermanfaat, yang pada gilirannya memfermentasi serat dan menghasilkan asam lemak rantai pendek, substansi yang dilaporkan memiliki efek supresif terhadap tumor.^[22]

E. Mikrobiota Usus

Mikrobiota usus adalah kumpulan mikroorganisme yang hidup di saluran pencernaan, yang memiliki peran penting dalam metabolisme, sistem kekebalan tubuh, dan keseimbangan mikroekologi. Disbiosis telah terbukti berkontribusi pada perkembangan kanker kolorektal melalui mekanisme inflamasi kronis, produksi metabolit karsinogenik, dan perubahan pada *microenvironment* tumor. Komposisi mikrobiota dapat dipengaruhi oleh pola makan, gaya hidup, penggunaan obat (seperti antibiotik), serta suplemen seperti probiotik dan prebiotik. Modifikasi diet dan gaya hidup dapat mengubah mikrobiota usus, sehingga dapat menurunkan risiko berkembangnya kanker kolorektal.^[23]

2.1.2 Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

A. Umur

Hubungan antara umur dengan KKR telah menjadi fokus penelitian penting dalam lima tahun terakhir. Secara tradisional, risiko KKR meningkat seiring bertambahnya usia, dengan insiden tertinggi pada populasi usia di atas 50 tahun. Data epidemiologi menunjukkan bahwa kelompok usia >50 tahun tetap menyumbang proporsi terbesar kasus dan kematian akibat KKR di seluruh dunia, sehingga skrining dan deteksi dini difokuskan pada kelompok ini.

Namun, perkembangan terbaru menunjukkan peningkatan signifikan insiden KKR pada usia muda (<50 tahun). Beberapa penelitian di Amerika Serikat, Eropa, Australia, dan Asia menemukan bahwa insiden KKR pada orang berusia 20–49 tahun naik dua hingga tiga kali lipat dalam dua dekade terakhir.^{[24], [25]}

B. Jenis Kelamin

Laki-laki memiliki insiden KKR lebih tinggi dibanding perempuan. Angka kejadian KKR pada pria juga 1,5 kali lebih tinggi dibanding wanita, mungkin karena faktor protektif hormon estrogen pada perempuan sebelum menopause. Insiden ini juga berlaku baik untuk KKR metastasis maupun non metastasis, dengan angka lebih jelas pada kelompok usia di atas 50 tahun.^[26]

C. Predisposisi genetik

Bentuk paling umum dari KKR terkait hereditas adalah mutasi *germline* pada gen APC (adenomatous polyposis coli) dan mutasi *germline* pada *DNA mismatch repair gene* (sindrom Lynch). Meskipun individu dengan mutasi *germline* memiliki risiko KKR yang lebih tinggi, namun mereka hanya menyumbang 5% dari kasus KKR. Proporsi sindrom hereditas EOCRC (early onset colorectal cancer) tertinggi yang dilaporkan saat ini sebesar 16%. *Genome-wide association studies* (GWAS) mengidentifikasi adanya hubungan varian genetik baru dengan risiko KKR.^[6]

D. Riwayat KKR dalam keluarga

Sebuah jumlah besar penelitian pada berbagai populasi dengan desain dan metodologi yang berbeda melaporkan risiko KKR lebih tinggi pada kerabat tingkat pertama pasien KKR, dengan rasio risiko antara 2 sampai 4. Riwayat KKR atau polip kolon adenomatosa pada kerabat tingkat pertama, menjadi pertimbangan penting dalam menentukan kelompok berisiko tinggi dalam program dan pedoman pengendalian KKR.^[6]

E. Radiasi abdominopelvik

Paparan terapi radiasi abdominopelvik pada penderita kanker yang telah

sembuh (misalnya, mereka yang memiliki riwayat kanker prostat) dianggap sebagai faktor risiko untuk terjadinya kanker gastrointestinal, terutama kanker kolorektal. Beberapa pedoman menyarankan skrining KKR pada usia muda atau pada interval tertentu setelah penghentian terapi radiasi.^[6]

F. Riwayat penyakit sebelumnya

Komorbid tertentu dikaitkan sebagai faktor risiko untuk terjadinya kanker kolorektal. Pasien dengan penyakit radang usus besar (IBD), termasuk kolitis ulserativa atau penyakit Crohn, memiliki risiko tinggi terkena KKR. Risiko KKR yang lebih tinggi juga dilaporkan pada pasien dengan komorbid lain, termasuk fibrosis kistik, transplantasi ginjal, pengangkatan kandung empedu, penyakit jantung koroner, infeksi bakteri dan virus (misalnya virus papilloma manusia, *Helicobacter pylori*), penggunaan antibiotik, dan diabetes mellitus serta resistensi insulin. Hubungan antara diabetes tipe 2 dan KKR mungkin terutama disebabkan oleh efek stimulasi insulin (sebagai suatu *growth factor*) pada sel tumor kolon, menunjukkan bahwa intervensi farmakologis atau gaya hidup yang menurunkan kadar insulin dalam sirkulasi dapat bermanfaat dalam pencegahan KKR.^[6]

2.2 Mikrobiota Usus Normal

Mikrobiota usus manusia terdiri dari sekitar 10^{13} hingga 10^{14} mikroba, dengan jumlah sel bakteri yang mencapai sepuluh kali lipat lebih banyak dibandingkan sel manusia, serta mengandung lebih dari seratus kali lipat jumlah gen manusia. Mikrobiota usus yang sehat memiliki peran penting dalam menghasilkan energi, pembentukan epitel usus, perlindungan terhadap patogen, serta menjaga sistem kekebalan tubuh. Sebaliknya, kondisi disbiosis usus dapat mengganggu fungsi fisiologis inang dan berkontribusi pada munculnya berbagai penyakit.^[27]

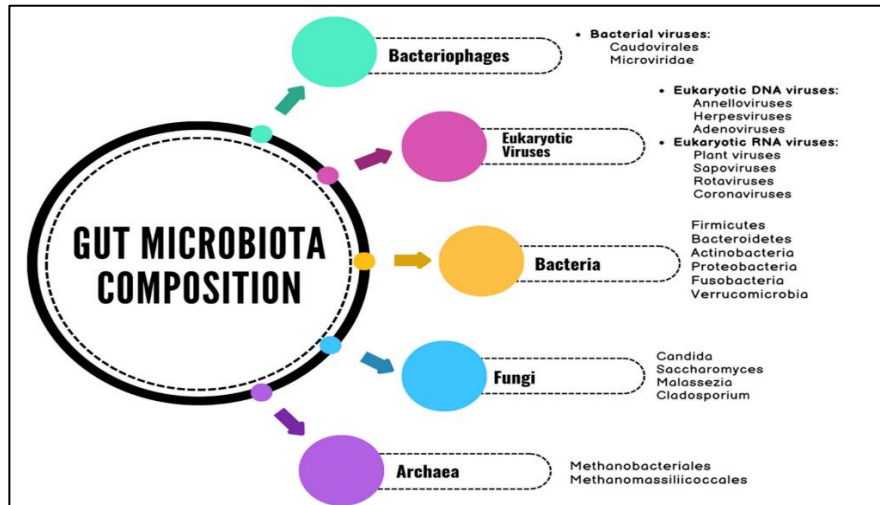
Saluran pencernaan manusia merupakan habitat bagi komunitas mikroba yang sangat beragam dan melimpah. Diperkirakan terdapat lebih dari 100 triliun mikroorganisme yang mewakili lebih dari 2.000 spesies berbeda, menjadikan saluran

pencernaan sebagai salah satu lingkungan mikroba dengan kepadatan tertinggi. Komunitas mikroba ini terdiri dari mikroorganisme simbiotik, komensal, serta patogen. Selain itu, mikrobiota usus manusia mengkodekan sekitar 150 kali lebih banyak gen dibandingkan seluruh genom manusia. Gen-gen ini sebagian besar serupa antar individu, dengan sekitar 99% berasal dari gen bakteri.^[28]

The Human Microbiome Project (HMP) and the Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT) memperkenalkan proyek mikrobiom berskala besar pertama yang mendefinisikan komposisi dan fungsi mikrobiota manusia yang sehat. Upaya ini memberikan pemahaman dasar yang lebih baik tentang fisiologi dan karakteristik fungsional dari populasi mikroba yang berinteraksi dengan inang. Dengan munculnya teknologi baru seperti sekuensing generasi terbaru, sekuensing keseluruhan genom, metabolomik global, dan strategi komputerisasi yang canggih serta hewan coba yang direkayasa dengan sistem organ berbasis manusia, pemahaman tentang mikrobiom semakin berkembang dengan cepat.^[29]

Mikroba usus terdiri dari bakteri, virus, bakteriofag, jamur, dan archaea. Komponen bakteri dari mikroba usus diklasifikasikan ke dalam enam filum dominan: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, dan *Verrucomicrobia*. Di antara filum-filum tersebut, *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* menyumbang 90% komposisi mikrobiota usus. Filum *Firmicutes* terdiri dari lebih dari 200 genus yang berbeda, di antaranya yang paling menonjol adalah *Clostridioides*, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Enterococcus*, dan *Ruminococcus*. Filum *Bacteroidetes* juga mencakup sejumlah besar genus, dengan *Bacteroides* dan *Prevotella* sebagai yang dominan. Filum *Actinobacteria* jumlahnya lebih sedikit diwakili oleh genus *Bifidobacterium*.^[28] Mikrobiota usus yang sehat, dikenal sebagai eubiosis, jika memenuhi syarat : keanekaragaman bakteri mikrobiota usus; keseimbangan antara proinflamasi dan sitokin anti-inflamasi; keseimbangan antara sel-sel imun dan sekresi IgA; dan lapisan sawar mukosa dan mukus yang intak. Pada disbiosis, parameter-

parameter ini tidak seimbang.^[30]



Gambar 1. Komposisi mikrobiota usus^[28]

Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi mikrobiota usus, termasuk diantaranya faktor genetik, diet, umur, penggunaan probiotik dan prebiotik, serta riwayat penggunaan antibiotik.^[31] Dalam keadaan sehat, mikrobiota usus memperlihatkan kestabilan, ketahanan, dan interaksi simbiosis dengan inang. Ada banyak penelitian tentang definisi mikrobiota usus yang “sehat” dan hubungannya dengan fungsi fisiologis inang. Mikrobiota yang sehat sering kali menunjukkan diversitas taksonomi yang tinggi, gen mikroba yang tinggi dan mikrobiota inti yang stabil.^[32]

Studi yang dilakukan oleh Rahayu ES dkk. di Yogyakarta dan Bali pada total 80 orang sehat menemukan bahwa genus yang paling banyak ditemukan adalah *Clostridium* diikuti oleh *Prevotella*, *Atopobium*, *Bifidobacterium*, dan *Bacteroides*. Melihat lebih jauh ke dalam studi tersebut, dilaporkan bahwa individu muda memiliki mikrobiota yang lebih banyak dibandingkan dengan orang tua. Pada tingkat filum, Rahayu ES menemukan bahwa *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, dan *Proteobacteria* merupakan filum yang mendominasi pada individu sehat.^{[33],[34]}

2.3 Disbiosis

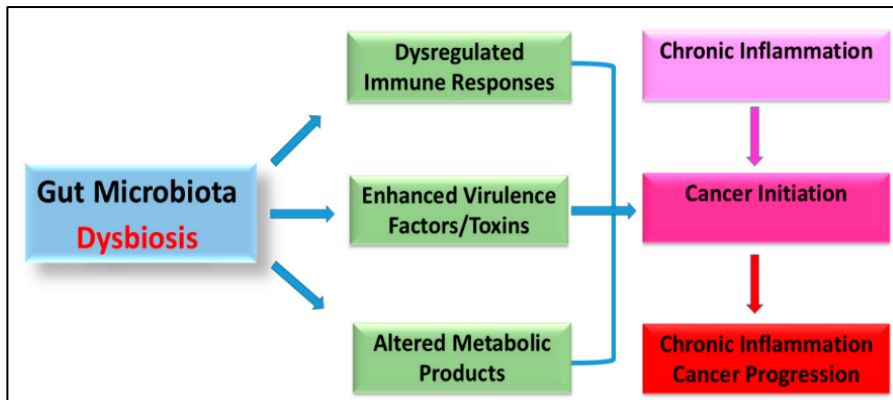
Mikroba usus dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu bakteri bermanfaat dan bakteri oportunistik yang dapat menyebabkan infeksi. Mikroorganisme bermanfaat meliputi genus seperti *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, dan *Propionibacterium*. Sedangkan kelompok oportunistik terdiri dari *Bacteroides*, *Bacilli*, *Clostridia*, *Enterobacteria*, *Actinobacteria*, *Peptococci*, *Staphylococci*, dan *Streptococci*. Menariknya, perubahan pada mikrobiota usus dapat menyebabkan disbiosis, yang dikaitkan dengan radang usus dan kanker kolorektal.^[35]

Disbiosis usus merupakan perubahan komposisi mikrobiota usus yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara mikroorganisme simbiotik dan oportunistik. Kondisi ini ditandai oleh tiga ciri utama: pertumbuhan berlebihan mikroorganisme patogen, hilangnya mikroorganisme bermanfaat, dan penurunan keragaman mikrobiota. Berbagai faktor, termasuk pola makan ala Barat, kurangnya aktivitas fisik, obesitas, merokok, penggunaan antibiotik, dan penuaan, dapat mendorong perubahan profil mikrobiota usus menjadi profil pro-inflamasi. Seiring dengan penuaan, terjadi penurunan jumlah limfosit T CD4⁺ dan perubahan pada mikrobioma usus, yang mengakibatkan berkurangnya kemampuan sel-sel imun untuk menekan inflamasi pada kolon. Selain itu, terdapat penurunan bakteri penghasil butirak, yang menyebabkan peningkatan pH intra kolon-faktor ini bersama dengan disbiosis dan inflamasi kronis, yang berkontribusi pada perkembangan kanker kolorektal.^[28]

Mikroba usus mensintesis zat-zat dengan sifat antiinflamasi dan antioksidan, dan juga dapat menghasilkan senyawa karsinogen. Disbiosis, atau ketidakseimbangan mikroba usus, dapat memicu inflamasi dan kanker melalui disregulasi imun dan produk metabolik dari mikrobiota, yang berkontribusi pada patogenesis kanker kolorektal.^[36]

Hubungan patogenik antara disbiosis usus dan karsinogenesis kolorektal melibatkan beberapa mekanisme, termasuk aktivasi jalur sinyal pro-inflamasi, stres oksidatif, dan modulasi mekanisme pertahanan antioksidan. Selain itu, disbiosis juga berkontribusi pada penghindaran respons antitumor oleh sistem kekebalan, produksi

genotoksin, faktor virulensi, dan metabolit mikrobiota usus, yang lebih lanjut mengaktifkan jalur sinyal pro-onkogenik.^[28]



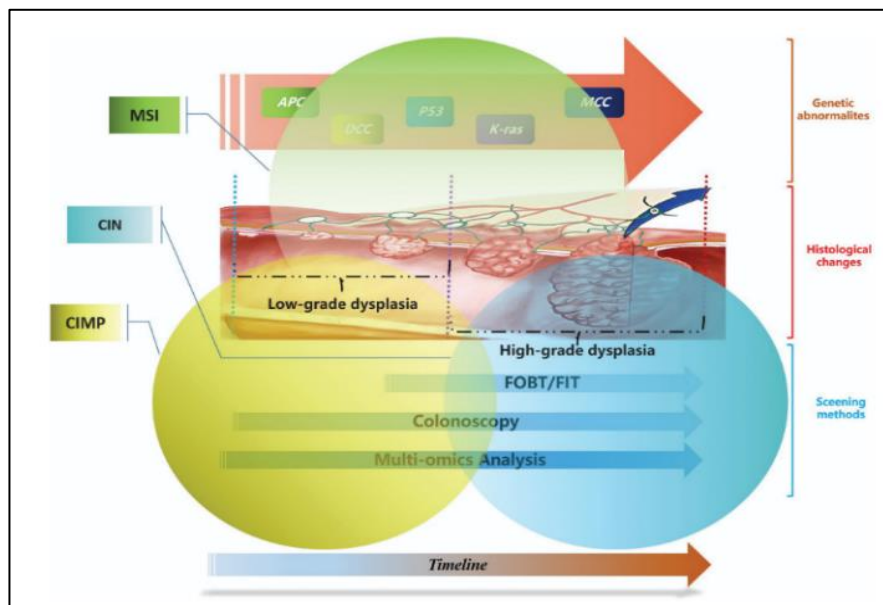
Gambar 2. Disbiosis mikrobiota usus dan hubungannya dengan kanker kolorektal^[36]

Dua indikator umum yang sering digunakan dalam banyak studi mikrobioma adalah diversitas alfa dan beta. Diversitas alfa lebih umum untuk mengukur kekayaan spesies, keseragaman, atau keragaman dalam suatu sampel.^[37] Biodiversitas memainkan peran penting dalam menjaga keseimbangan dengan berkontribusi pada stabilitas ekosistem serta fungsinya. Secara umum, diversitas yang tinggi memberikan stabilitas yang kuat pada ekosistem.^[38]

2.4 Patogenesis Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal adalah penyakit multifaktorial. Sel epitel mukosa kolorektal dapat mengalami hiperplasia, hiperplasia atipikal (ringan, sedang, berat), dan adenoma, yang pada akhirnya dapat berkembang menjadi karsinoma. Proses ini biasanya dipicu oleh faktor karsinogenik, yang menyebabkan perubahan struktural pada DNA, sehingga sel-sel mengalami transformasi ganas menjadi kanker. Morfologi meliputi hiperplasia epitel, hiperplasia atipikal, pembentukan adenoma, karsinoma in situ, dan karsinoma invasif. Pada tahun 1990, Fearon dan Vogelstein memperkenalkan model genetik yang menjelaskan rangkaian peristiwa molekuler yang mendasari inisiasi dan progresi kanker kolorektal.^{[39],[40]}

Seiring dengan berkembangnya penelitian, ditetapkan tiga mekanisme molekuler yang terkait dengan terjadinya dan perkembangan KKR : (i) ketidakstabilan kromosom yang terutama terjadi pada FAP (14); (ii) mutasi genetik seperti pada sindrom Lynch dan mutasi MMR sporadis lainnya; dan (iii) hipermetilasi *CPG islands* pada daerah promotor gen tertentu. Proses-proses ini sering kali terkait dengan perubahan abnormal pada berbagai gen seperti APC, DCC, P53, K-ras, c-MYC, MCC, dan gen-gen terkait MMR (hMLH1, hMLH3, hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS1, dan hPMS2). Perlu dicatat, bahwa jalur sinyal molekuler abnormal ini tidak mengesampingkan jalur lain, dan beberapa jalur sinyal molekuler abnormal dapat terjadi bersamaan pada beberapa pasien KKR (gambar 3).^[40]



Gambar 3. Kelainan genetik, perubahan histologis, dan metode skrining dalam proses terjadinya dan perkembangan KKR. CIMP, CpG island methylator phenotype; CIN, chromosomal instability; FIT, fecal immunochemical test; FOBT, fecal occult blood test; MSI, microsatellite instability.^[40]

Pada tahap awal, KKR terbatas pada mukosa usus dan submukosa. Metastasis limfatik biasanya tidak terjadi pada KKR tahap awal. Ketika tumor menembus submukosa, metastasis limfatik terjadi pada sekitar 10% pasien. Jenis makroskopis

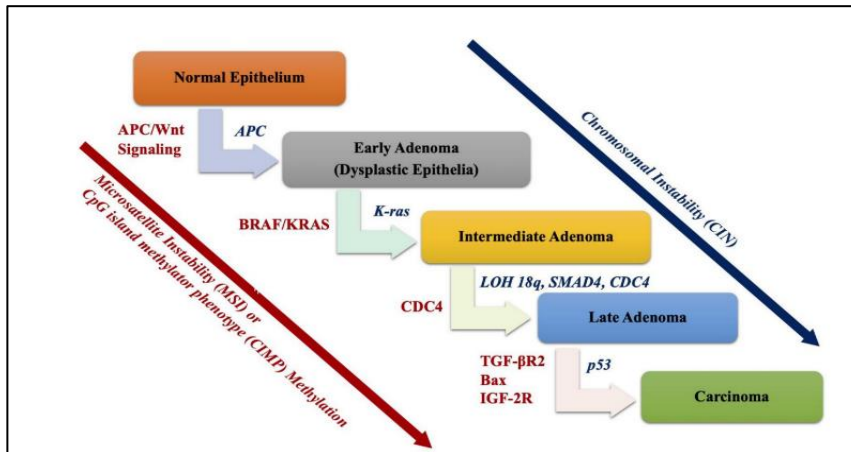
KKR meliputi elevasi, ulserasi, dan infiltrasi. Jenis histologis patologis utama meliputi adenokarsinoma papiler, adenokarsinoma tubular, adenokarsinoma musinosus, karsinoma *signet-ring cell*, karsinoma tidak terdiferensiasi, karsinoma adenoskuamosa, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma karsinoid.^[40]

Adanya mutasi gen *Adenomatous Polyposis Coli* (APC) biasanya merupakan peristiwa yang memicu, diikuti oleh mutasi gen KRAS dan *tumor protein 53* (TP53). Tiga jalur utama yang terlibat adalah jalur *Chromosomal Instability* (CIN), jalur MSI dan *CpG Island Methylator Phenotype* (CIMP). CIN mengakibatkan aktivasi jalur onkogen dan berkurangnya aktivitas gen penekan tumor atau jalur apoptosis. Jalur ini dihasilkan dari mutasi *germline* pada salah satu dari beberapa protein MMR, paling umum MLH1 atau MSH2. Sel dengan kapasitas perbaikan DNA yang kurang, mengakumulasi kesalahan DNA di seluruh genom. "*Footprint*" biologis adalah akumulasi kelainan pada rangkaian pendek basa nukleotida yang berulang puluhan hingga ratusan kali di dalam genom; ini disebut mikrosatelit, dan tumor tersebut digambarkan memiliki tingkat ketidakstabilan mikrosatelit yang tinggi (MSI-H).^{[41],[42]}

Jalur CIMP melibatkan hipermetilasi promotor gen untuk protein MMR. Perubahan epigenetik (misalnya hipometilasi DNA dengan hilangnya pencetakan; hipermetilasi DNA), dapat menghambat ekspresi gen tertentu, termasuk protein MMR. KKR yang memiliki frekuensi metilasi yang sangat tinggi pada CpG (di mana basa sitosin [C] segera diikuti oleh basa guanin [G] yang dihubungkan dengan ikatan fosfodiester [CpG]) disebut sebagai tumor CIMP+. Defek ini dapat menyebabkan hipermetilasi pada daerah promotor protein MMR seperti MLH1 dan menghambat ekspresi gen.^{[41],[42]}

Pada tingkat molekuler, jalur urutan *adenoma-carcinoma* dengan mutasi KRAS dan perubahan jumlah salinan somatik melalui CIN sedangkan mutasi *B-Raf Proto Oncogene* (BRAF) yang diikuti oleh hipermetilasi promotor gen menstimulasi jalur polip bergerigi. Subkelompok KKR sporadis ditandai dengan MSI dan BRAF mutan V600. Ciri patogeniknya adalah *epigenetic silencing* dari protein gen MMR yang dimediasi melalui *CpG sequence hypermethylation*. Sekitar 5% dari KKR metastatik

memiliki reseptor glikoprotein transmembran *Human Epidermal Growth Factor 2* (HER2) dengan fungsi tirosin kinase bawaan yang mengendalikan pertumbuhan sel epitel. Mutasi *germline* atau somatik diperlukan untuk transformasi kanker dan akumulasi mutasi genetik multipel, menentukan perilaku biologis tumor. [43]



Gambar 4. Model genetik multistep perkembangan adenokarsinoma kolorektal. [43]

Mikrobiota usus mempengaruhi karsinogenesis kolorektal melalui berbagai mekanisme : inflamasi, regulasi respon imun dan metabolisme yang dimodifikasi dari komposisi makanan, dan juga dapat menyebabkan dihasilkannya produk yang berasal dari mikroba, seperti metabolit atau genotoksin. Bakteri dapat secara langsung bersifat prokarsinogenik, yang dikenal sebagai *driver bacteria*, atau secara tidak langsung bersifat prokarsinogenik, yang dikenal sebagai *passenger bacteria*. [44], [45]

2.4.1 Inflamasi

Mikroba usus memiliki interaksi yang erat dengan sistem imun inang. Stimulasi bakteri terhadap respons imun dapat menyebabkan inflamasi ringan yang berlangsung kronis, yang berpotensi memicu perkembangan tumor. Sebaliknya, inflamasi tidak dapat memicu kanker kolorektal tanpa adanya mikroba atau senyawa yang dihasilkan oleh bakteri. [27]

Secara normal, sawar mukosa usus berfungsi memisahkan mikroba usus dari sel-sel imun. Inang mengenali mikrobiota melalui berbagai pola reseptor

yang disebut *pattern recognition receptors* [PRRs, seperti reseptor *Toll-like receptors* (TLRs)], yang mengatur respons inflamasi terhadap pola molekuler yang terkait dengan mikroorganisme, seperti lipopolisakarida. Bakteri komensal yang menyerang dan komponennya mengaktifkan TLR pada sel mieloid yang menembus tumor setelah aktivasi faktor diferensiasi mieloid 88 (MyD88) yang memediasi produksi sitokin inflamasi, terutama interleukin (IL)-23. IL-23 kemudian mengaktifkan produksi IL-17A, IL-6, dan IL-22, yang pada akhirnya memicu proliferasi sel tumor dengan mengaktifkan jalur sinyal faktor nuklir-kB (NF-kB) dan STAT3. Selain itu, bakteri komensal dan komponennya juga meningkatkan IL-17C pada sel epitel usus yang tertransformasi melalui sinyal TLR/MyD88. Selain itu, bakteri komensal dan komponennya juga meningkatkan ekspresi IL-17C pada sel epitel usus yang telah mengalami transformasi melalui jalur sinyal TLR/MyD88. IL-17C menginduksi ekspresi B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) dan Bcl-x L pada sel epitel usus (IECs) yang secara autokrin untuk memfasilitasi pembentukan dan kelangsungan hidup sel tumor. ^[27]

2.4.2 Bakteri Patogen dan Virulensinya

Beberapa jenis bakteri patogen memainkan peran penting dalam karsinogenesis kolorektal dengan melekat pada permukaan mukosa. Perlekatan bakteri sering kali merupakan langkah awal untuk perkembangan tumor. *F. nucleatum*, bakteri komensal oral, bekerja di tahap awal karsinogenesis kolorektal. Para peneliti menunjukkan bahwa *F. nucleatum* menempel dan menginduksi kanker kolorektal melalui *Fusobacterium adhesin A* (FadA) yang bersifat unik, yang secara selektif mengikat E-cadherin dan mengaktifkan jalur b-catenin, sehingga menginduksi onkogenik dan respon inflamasi. Selain itu, *F. nukleatum* menghambat aktivasi sel T dan sitotoksitas NK sel pembunuh alami melalui permukaan adhesin, Fap2, yang berikatan dengan penghambat reseptor imun imunoglobulin sel T dan domain ITIM. Satu penelitian terbaru menunjukkan bahwa invasi yang bergantung pada Fap2 menginduksi sekresi sitokin proinflamasi, IL-8, dan CXCL1, yang mendorong migrasi sel kanker

kolorektal.^[27]

2.4.3 Genotoksin

Genotoksin yang diproduksi oleh bakteri berkaitan dengan karsinogenesis kolon karena efek merusak DNA-nya. *E. coli* mengandung pulau genomik, sintase poliketida (pks), yang mengkode produksi genotoksin poliketida-peptida, colibactin. *Campylobacter jejuni* memproduksi genotoksin, *cytolethal distending toxin*, yang menyebabkan kerusakan DNA ganda dan mempromosikan tumorigenesis kolorektal. *Salmonella* juga memproduksi genotoksin, toksin tifoid, yang merusak DNA melalui jalur PI3K pada koloni sel epitel.^[27]

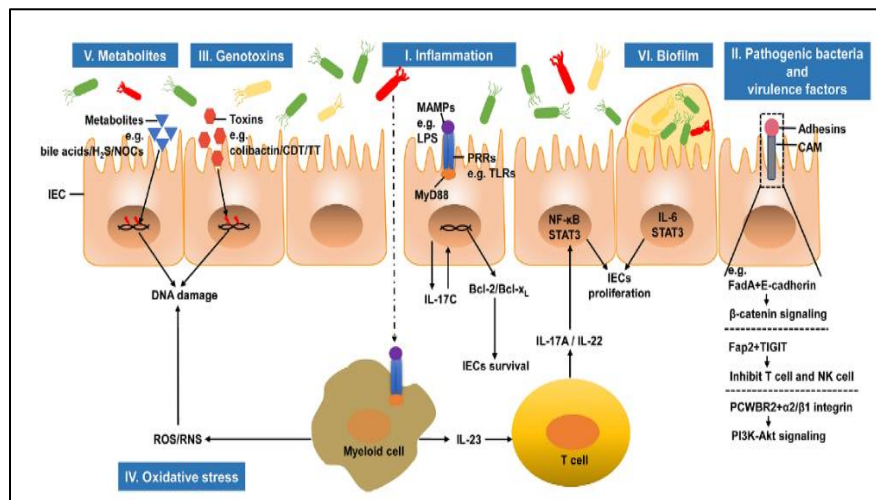
2.4.4 Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara produksi molekul pro-oksidatif (misalnya, spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RNS)) dan efektivitas sistem anti-oksidatif. Stres oksidatif lazim terjadi pada inflamasi kronis oleh mikrobiota usus. Selama paparan inflamasi kronis, sel-sel inflamasi menghasilkan banyak ROS dan RNS, yang dapat menginduksi kerusakan DNA dan selanjutnya mengaktifkan onkogen atau menonaktifkan gen penekan tumor, sehingga meningkatkan perkembangan kanker kolorektal. Mikroba usus dapat menghasilkan ROS secara langsung. Infeksi *E. faecalis* dalam makrofag menginduksi produksi superoksida, yang merusak DNA sel epitel. Secara in vitro dan in vivo menunjukkan bahwa *E. faecalis* dapat menghasilkan hidroksil radikal, yang merupakan mutagen kuat yang menyebabkan kerusakan DNA, mutasi titik, dan ikatan silang protein-DNA, sehingga berkontribusi pada ketidakstabilan kromosom dan risiko kanker kolorektal.^[27]

2.4.5 Biofilm

Biofilm adalah konsep yang sedang berkembang dalam mempelajari hubungan antara mikrobiota usus dan kanker kolorektal. Biofilm, merupakan gabungan berbagai mikroba yang diselubungi oleh matriks polimer, menginvasi

lapisan mukosa kolon dan terjadi kontak langsung dengan mukosa sel epitel. Dejea dkk., melaporkan bahwa biofilm polimikroba bakteri terdeteksi di sebagian besar tumor sisi kanan kolon (89%) tetapi hanya pada 12% didapatkan pada tumor sisi kiri dan disertai dengan berkurangnya IEC E-cadherin, peningkatan permeabilitas epitel, dan peningkatan aktivasi IL-6 dan STAT3. Kelompok IL-6 dan efekturnya, STAT3, memicu kanker kolorektal melalui peningkatan proliferasi epitel dan menurunkan apoptosis. [27],[46]



Gambar 5. Mekanisme mikrobiota terkait dengan karsinogenesis kanker kolorektal^[27]

2.5 Peran Mikrobiota pada Kanker kolorektal

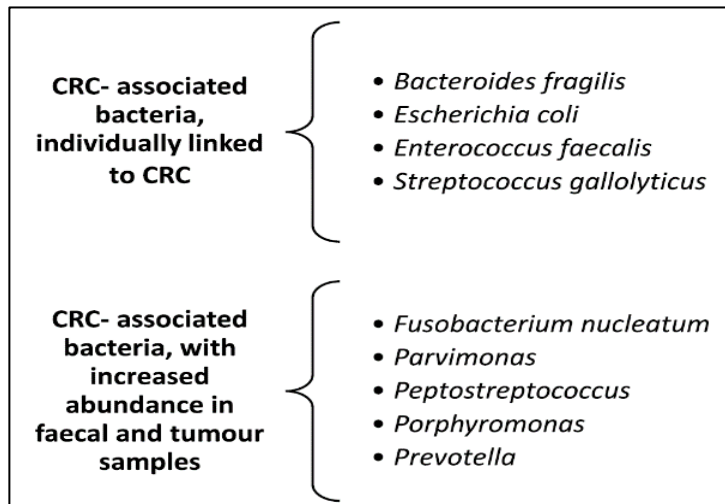
Mikrobiota usus merupakan komunitas mikroorganisme kompleks yang berperan krusial dalam menjaga homeostasis usus dan modulasi kekebalan tubuh. Pada kondisi sehat, mikrobiota usus berkontribusi pada pencernaan makanan, produksi vitamin, dan perlindungan terhadap patogen. Namun, ketidakseimbangan mikrobiota atau disbiosis dapat menyebabkan gangguan fungsi biologis dan menjadi faktor penting dalam perkembangan berbagai penyakit, termasuk kanker kolorektal.^[47]

Pada pasien kanker kolorektal, terjadi perubahan signifikan dalam komposisi mikrobiota usus dibandingkan dengan individu sehat. Bakteri patogen seperti *Fusobacterium nucleatum* meningkat jumlahnya dan berperan dalam memicu

peradangan kronis, merusak integritas epitel usus, serta mengaktifkan jalur sinyal onkogenik seperti Wnt/ β -catenin yang meningkatkan proliferasi dan menghambat apoptosis sel tumor. Selain itu, mikroorganisme tersebut menghasilkan toksin dan metabolit genotoksik yang dapat menyebabkan kerusakan DNA dan mutasi genetik, memicu inisiasi dan progresi kanker.^[47]

Sebaliknya, mikrobiota menguntungkan seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* memiliki efek protektif dengan menghasilkan metabolit anti-inflamasi, seperti asam lemak rantai pendek (SCFA), yang memperkuat sawar epitel dan mengatur imunitas mukosa serta sistemik. Kehadiran mereka dapat menghambat pertumbuhan sel kanker melalui mekanisme imunomodulasi dan induksi apoptosis. Ketidakseimbangan dalam populasi mikrobiota ini berkontribusi pada lingkungan mikro tumor yang mendukung perkembangan kanker.^[47]

Mikrobiota usus terdiri dari bakteri komensal dan patogen yang tinggal di dalam saluran pencernaan. Empat kelompok utama bakteri dalam mikrobiota usus adalah *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, dan *Proteobacteria*. Mikrobiota usus yang terlibat dalam perkembangan KKR memiliki karakteristik yang berbeda dibandingkan dengan mikrobiota sehat. Strain yang paling banyak dipelajari terkait perkembangan KKR adalah *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, dan *Bacteroides fragilis*. Karakteristik mikrobiota usus juga bervariasi secara geografis, tetapi banyak strain bakteri yang dikaitkan dengan perkembangan KKR. Di antaranya, telah diidentifikasi tujuh strain bakteri yang meningkat pada kasus KKR, yaitu: *Bacteroides fragilis*; empat strain bakteri oral *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Porphyromonas asaccharolytica*, dan *Prevotella intermedia*; *Alistipes finegoldii*; dan *Thermanaerovibrio acidaminovorans*.^[30]



Gambar 6. Bakteri yang terkait dengan KKR^[30]

2.5.1 *Fusobacterium nucleatum*

Fusobacterium nucleatum adalah bakteri anaerob simbiotik yang umum terdapat di rongga mulut. Bakteri ini dapat berinteraksi dengan mikroorganisme lain dalam biofilm melalui adhesin yang beragam. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa *F. nucleatum* memengaruhi berbagai tahap perkembangan kanker kolorektal. *Fusobacterium nucleatum* dapat meningkatkan proliferasi sel kanker melalui dua mekanisme berbeda: 1) Ikatan antara FadA dan E-cadherin memicu aktivasi jalur β -catenin dan Wnt. 2) Aktivasi TLR4 dan NF- κ B meningkatkan ekspresi miR21 karsinogenik. Selain itu, *F. nucleatum* juga dapat mempengaruhi penyebaran atau metastasis. Bakteri ini dapat bersinergi dengan spesies dan genus bakteri lain seperti *Bacteroides*, *Selenomonas*, dan *Prevotella* untuk mendorong metastasis kanker kolorektal.^[48]

2.5.2 *Escherichia coli*

Escherichia coli adalah jenis bakteri simbiotik anaerob gram-negatif, yang menempati saluran pencernaan manusia segera setelah lahir. Namun, beberapa strain *E. coli* yang memiliki patogenisitas yang dapat menginfeksi sistem gastrointestinal manusia dan menyebabkan penyakit. Strain *E. coli* dibagi

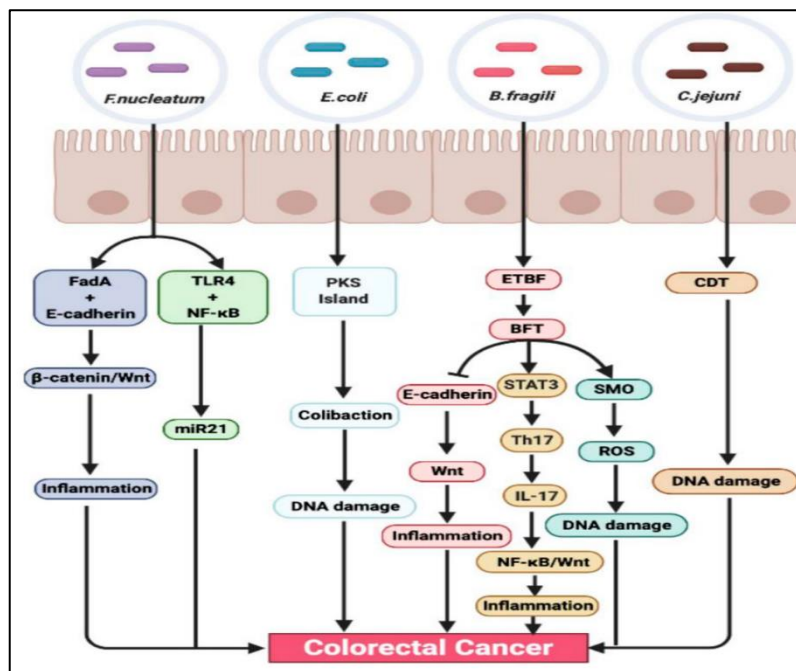
menjadi empat kelompok filogenetik utama: A, B1, B2, dan D. Strain feses sering termasuk dalam kelompok A dan B1, sementara strain patogen yang paling umum masuk dalam kelompok B2 dan D. Beberapa strain patogen pada kelompok B2 dan D dikaitkan dengan IBD, dan IBD merupakan faktor risiko untuk KKR. Colibactin adalah toksin bakteri. Toksin ini terutama diproduksi oleh *E. coli*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa colibactin terkait erat dengan KKR, yang dapat menyebabkan kerusakan rantai ganda DNA, terhentinya siklus sel eukariotik, dan kelainan kromosom, serta menginduksi KKR.^[48]

2.5.3 *Bacteroides fragilis*

Bacteroides fragilis adalah jenis bakteri umum yang terdapat di saluran pencernaan, yang hidup secara simbiosis dengan inang. Sebagian besar bakteri membantu mencerna makanan dan menjaga kesehatan saluran pencernaan. Namun, dalam beberapa kasus, bakteri ini memproduksi toksin yang mengganggu sel-sel pada permukaan usus, sehingga mempercepat perkembangan KKR. Ada dua subtipe *B. fragilis*, yaitu *B. fragilis* non-toksik dan *B. fragilis enterotoksigenik* (ETBF), yang memproduksi toksin *B. fragilis* (BFT). BFT dapat menyebabkan kerusakan pada sawar epitel dan mengurangi E-cadherin. Pada saat yang sama, penguraian E-cadherin dapat mengaktifkan transduksi jalur Wnt, merangsang inflamasi mukosa, dan mendorong pembentukan tumor kolon.^[48]

2.5.4 *Campylobacter jejuni*

Sejak 20 tahun yang lalu, dilaporkan bahwa beberapa *Campylobacter*, termasuk *C. jejuni*, memiliki *cytolethal distending toxin* (CDT). CDT memiliki aktivitas DNase, yang menyebabkan kerusakan rantai ganda DNA. *C. jejuni* memiliki subunit CDTb yang bermutasi, yang membuat bakteri tidak dapat memproduksi CDT, sehingga menghambat karsinogenesis KKR secara *in vivo*.^[48]



Gambar 7. Peran dan mekanisme mikrobiota usus dalam mendorong terjadinya kanker kolorektal.^[48]

2.6 Mikrobiota dan Kaskade Metastasis Kanker Kolorektal

Metastasis adalah penyebaran sel kanker dari tumor primer ke organ atau jaringan tubuh yang jauh. Sel kanker lepas dari tumor primer, menyebar melalui sistem darah atau limfatik, dan membentuk tumor baru di organ atau jaringan tubuh lain dalam proses yang dikenal sebagai kaskade metastasis. Tumor primer dan tumor metastasis baru berasal dari sel yang sama.^[49]

Kanker kolorektal berpotensi menyebar ke berbagai lokasi, tidak terbatas pada kelenjar getah bening, paru, peritoneum, tulang, limpa, dan hati. Pola metastasis yang berbeda tergantung pada lokasi primer dan jenis kanker. Kanker kolorektal adenokarsinoma paling sering metastasis ke hati (70%), diikuti oleh paru (24%), kelenjar getah bening jauh (16%), dan peritoneum (15%).^[49]

Hubungan antara mikrobiota dan KKR tidak hanya terbatas pada perkembangan tumor primer. Bullman dkk, menunjukkan bahwa *Fusobacterium* dan bakteri anaerob lain ditemukan pada tumor primer kolon maupun pada metastasis di hati yang sama, sehingga diduga bakteri ini ikut bermigrasi bersama sel kanker menuju organ target. Mekanisme mikrobiota memengaruhi metastasis masih kompleks dan baru mulai dipahami, tetapi tampaknya melibatkan interaksi antara tumor dan mikrobiota usus. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa mikrobiota berperan hampir di semua tahap proses metastasis, termasuk penetrasi sawar usus, pembentukan *pre-metastatic niche* (PMN), *Epithelial-mesenchymal transition*, intravasasi, ekstrasvasasi, dan pertumbuhan kembali sel kanker di organ jauh.^[50]

2.6.1 Penetrasi sawar usus

Sawar pembuluh darah di usus adalah sistem yang melindungi tubuh dengan mencegah bakteri dan zat berbahaya dari usus masuk ke dalam darah. Ketika penghalang ini rusak, kuman dari usus bisa menembus masuk ke dalam tubuh, yang menjadi langkah penting dalam penyebaran kanker usus. Salah satu bakteri, *Bacteroides fragilis* yang menghasilkan racun khusus, dapat merusak protein penting di dinding usus (disebut E-cadherin), sehingga membuat penghalang usus menjadi bocor. Hal ini juga mengaktifkan jalur yang membuat sel kanker tumbuh lebih cepat. Penelitian lainnya menunjukkan bahwa tumor primer di usus memiliki dinding yang lebih tipis dan rapuh karena berkurangnya protein pelindung seperti mucin, JAM-A, JAM-B, dan claudin. Akibatnya, produk dari mikrobiota dapat masuk melalui celah-celah yang rusak dan mengaktifkan sel imun tertentu, yang kemudian memicu pelepasan zat bernama IL-23. IL-23 ini membantu tumor tumbuh dengan cara mengaktifkan

sinyal IL-17. Terjadinya peningkatan permeabilitas pada sawar usus memungkinkan translokasi bakteri dari lumen usus menuju hati. Kehadiran bakteri di hati kemudian memicu pembentukan lingkungan pre-metastatik yang mendukung kolonisasi dan perkembangan sel kanker pada organ tersebut.^[51]

2.6.2 *Pre Metastatic Niche* (PMN)

Hati adalah tempat tersering menjadi lokasi penyebaran kanker kolorektal, dan sekitar 50% pasien kanker ini mengalami metastasis ke hati selama perjalanan penyakitnya. Sebelum munculnya metastasis di hati, terbentuklah suatu PMN atau kantung pre metastasis di hati.^[52] PMN (*pre-metastatic niche*) adalah tempat khusus yang terbentuk di organ tubuh dan disiapkan agar sel kanker dari usus bisa menempel dan tumbuh dengan mudah di sana. Tempat ini dibentuk oleh zat-zat yang dilepaskan oleh tumor primer dan juga oleh mikrobiota usus dan tumor itu sendiri. Pada *pre-metastatic niche* (PMN), terjadi berbagai perubahan, antara lain peningkatan permeabilitas vaskular, remodeling jaringan ikat, neovaskularisasi, serta akumulasi sel-sel imun supresor seperti sel T regulator, *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC), dan aktivasi fibroblas, yang bersama-sama berkontribusi terhadap penurunan respons imun tubuh.^[52]

2.6.3 *Epithelial-mesenchymal transition* (EMT) dan migrasi sel kanker

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) merupakan suatu proses biologis di mana sel epitel kehilangan karakteristik polaritas dan adhesi antar sel, dan mengakuisisi sifat mesenkimal yang meningkatkan motilitas dan invasivitas sel. Pada kanker kolorektal, EMT berperan penting dalam fase awal metastasis dengan memungkinkan sel kanker untuk bermigrasi keluar dari tumor primer dan menembus matriks ekstraseluler ke pembuluh darah atau limfa.^[53]

Selama EMT, terjadi penurunan ekspresi protein adhesi epitelium seperti E-cadherin dan peningkatan ekspresi protein mesenkimal seperti vimentin dan N-cadherin. Perubahan fenotip ini memungkinkan sel kanker

menjadi lebih fleksibel dan motil, sehingga memudahkan invasi jaringan sekitar dan intravasasi ke sirkulasi. EMT juga diatur oleh berbagai jalur sinyal molekuler, termasuk TGF- β , Wnt/ β -catenin, Notch, dan NF- κ B, yang berkontribusi pada remodeling mikroenvironment tumor dan resistensi terhadap apoptosis. Dengan demikian, EMT tidak hanya memfasilitasi migrasi sel kanker tetapi juga memperkuat kemampuan bertahan hidup sel kanker di lingkungan metastatik.^[54]

2.6.4 Adhesi Endotelial dan Ekstravasasi

Adhesi endotelial merupakan proses penting dalam mekanisme metastasis kanker, dimana sel kanker yang beredar dalam sirkulasi darah menempel pada dinding endotel di organ target. Proses ini menjadi tahap awal yang penting sebelum terjadinya ekstravasasi sel kanker ke jaringan sekitar. Mikrobiota berperan dalam modulasi mekanisme ini melalui beberapa cara. Pertama, mikroorganisme tertentu, khususnya *Fusobacterium nucleatum*, dapat meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1 dan VCAM-1 pada sel endotelium maupun sel kanker, sehingga memfasilitasi melekatnya sel kanker dan memperkuat interaksi adhesi yang merupakan langkah awal ekstravasasi. Kedua, mikrobiota menghasilkan metabolit dan molekul yang memicu respon inflamasi serta meningkatkan permeabilitas vaskuler, sehingga mempermudah penetrasi sel kanker melalui endotelium menuju jaringan organ target. Ketiga, mikrobiota turut mempengaruhi microenvironment pada organ tujuan dengan menciptakan kondisi yang kondusif terhadap ekstravasasi dan proliferasi sel kanker, melalui regulasi sistem imun lokal dan aktivasi sel stromal, seperti fibroblas. Dengan demikian, modulasi adhesi endotelial dan ekstravasasi yang dipengaruhi oleh mikrobiota memainkan peran penting dalam memfasilitasi proses metastasis kanker.^[55]

2.6.5 Pertumbuhan sel kanker metastatik

Mikrobiota memengaruhi pertumbuhan sel kanker metastatik melalui beberapa mekanisme, yaitu memodulasi sistem imun, produksi metabolit dan molekul bioaktif, serta interaksi dengan sel stroma dan pembuluh darah. Dalam modulasi sistem imun, mikrobiota yang dapat menginduksi perubahan sistem imun, mengatur keseimbangan antara respons imun antitumor dan imun supresif. Misalnya, beberapa bakteri dapat merangsang akumulasi sel imun supresor seperti *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC) dan sel T regulator yang melemahkan respon imun antitumor, sehingga memungkinkan sel kanker metastatik tumbuh tanpa hambatan. Dalam memproduksi metabolit dan molekul bioaktif, mikrobiota menghasilkan metabolit seperti SCFA, lipopolisakarida (LPS), dan faktor proinflamasi lainnya yang dapat memicu sinyal proliferasi dan angiogenesis. Faktor-faktor ini menyediakan nutrisi dan dukungan vaskular yang krusial untuk pertumbuhan tumor di lokasi metastasis. Interaksi dengan sel stroma dan pembuluh darah, mikrobiota berperan dalam remodelasi jaringan stromal dan induksi neovaskularisasi (angiogenesis) yang mendukung suplai oksigen dan nutrisi ke sel kanker metastatik. Aktivasi fibroblas dan peningkatan faktor pertumbuhan seperti VEGF menjadi aspek penting dalam proses ini.^[56]

BAB III

KERANGKA TEORI

