

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal merupakan keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus) dan atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus).

Menurut *American Cancer Society*, kanker kolorektal (KKR) adalah kanker ketiga terbanyak yang merupakan penyebab kematian kedua tertinggi pada pria dan wanita di Amerika Serikat. Telah diprediksi bahwa pada tahun 2016 akan ada 95.270 kasus baru kanker kolon dan 39.220 kasus kanker rectum (Kemeskes, 2017).

Pada tahun 2017 *American Cancer Society* memprediksi jumlah kasus kanker kolon di United States sebanyak 95.520 kasus baru dan 39.910 kasus baru pada kanker rectal.

Sedangkan di Indonesia sendiri, pada tahun 2012, menurut GLOBOCAN (IARC) pada 12.1% kasus baru kanker kolon adalah merupakan urutan keenam dan urutan keempat, sebagai faktor kematian akibat kanker dengan angka 8.9% kematian.

Prevalensi antara laki-laki dan wanita di Indonesia menurut GLOBOCAN (IARC) pada tahun 2012 adalah pada laki-laki ditemukan $\pm 21\%$ kasus baru dan 10% kematian penderita kanker kolon, sedangkan pada wanita ditemukan $\pm 7.5\%$ kasus baru dan $\pm 5.5\%$ kematian masyarakat dengan penderita kanker kolon (Depkes, 2015).

Salah satu terapi dari kanker kolon yaitu terapi ajuvan 5-FU atau 5-fluorourasil. Secara kimia, fluorourasil suatu *fluorinated pyrimidine*, adalah 5-fluoro-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione. 5-Fluorourasil (5-FU) merupakan obat kemoterapi golongan antimetabolit pirimidin dengan mekanisme kerja menghambat enzim timidilat sintase, terjadi defisiensi timin sehingga menghambat sintesis asam deoksiribonukleat (DNA), dan dalam tingkat yang lebih kecil dapat menghambat pembentukan asam ribonukleat (RNA). DNA dan RNA ini penting dalam pembelahan dan pertumbuhan sel, dan efek dari 5-FU dapat membuat defisiensi timin yang menimbulkan ketidakseimbangan pertumbuhan dan menyebabkan kematian sel. Untuk terjadinya mekanisme penghambatan timidilat sintase tersebut, dibutuhkan kofaktor folat tereduksi agar terjadi ikatan yang kuat antara 5-FdUMP dan timidilat sintase. Kofaktor folat tereduksi didapatkan dari leucovorin (Meyerhardt *and* Mayer, 2005).

5-FU efektif untuk terapi karsinoma kolon, rectum, payudara, gaster dan pancreas. Kontraindikasi pada pasien dengan status nutrisi buruk, depresi sumsum tulang, infeksi berat dan hipersensitif terhadap fluorourasil. Efek samping dari 5-Fu yang ditemukan pada pasien antara lain neutropenia, stomatitis, diare, dan *hand-food syndrome*. Masing-masing efek ini terkait dengan metode pemberian yang diterapkan pada pasien (Meyerhardt *and* Mayer, 2005). Kejadian efek samping 5-FU yang paling parah adalah kardiotoxistas meskipun hal ini jarang ditemui (Hosmas *et al.*, 2004). Dibandingkan dengan agen kemoterapi yang lain, 5-FU memiliki selektivitas yang tinggi pada aktivitas TS dan efek samping yang ditimbulkan relatif ringan. Meskipun demikian, efektivitas 5-FU sebagai agen kemoterapi baru mencapai 15% sehingga diperlukan pengembangan agen kokemoterapi untuk meningkatkan efektivitas terapi dengan 5-FU (Meyerhardt *and* Mayer, 2005).

Cacing tanah mempunyai kandungan gizi yang cukup tinggi, terutama protein yang mencapai 64-76%. Kandungan gizi lainnya adalah lemak 7-10%, kalsium 0,55%, fosfor 1% dan serat kasar 1,08%. Selain itu, cacing tanah mengandung auxin yang merupakan zat perangsang tumbuh untuk tanaman. Selain itu cacing tanah mengandung asam arhidonat yang dapat menurunkan panas tubuh akibat infeksi. Cacing tanah dapat membantu proses daur ulang limbah karena sebagai binatang pengurasi atau perombak bahan organik (Palungun, 1999: 18).

Sphingomyelin adalah *sphingolipid* terbesar pada mamalia sel. Dari beberapa hasil yang ditemukan dikatakan bahwa *sphingomyelin* merupakan *second messengers*, *ceramide*, dan *sphingosine-1-phosphate*. *Sphingomyelin* juga merupakan komponen terbesar dalam *sphingolipid* dan *cholesterol-rich membrane domains (lipid rafts)*. *Lysenin* merupakan suatu *pore-forming toxin* yang berikatan spesifik dengan *sphingomyelin*. Ikatan antara *lysenin* dengan *sphingomyelin* tergantung dari distribusi membrane lipid contohnya racun selektif mengikat *sphingomyelin clusters* (Shogomori, 2007).

hnRNP M4 merupakan suatu reseptor yang terdapat pada kanker kolon yang berikatan spesifik dengan CEAR (*Carcinoembryonic antigen reseptor*) yang dimana merupakan reseptor dari CEA (*Carcinoembryonic antigen*) yang merupakan suatu protein yang mampu melindungi sel kanker kolon dari apoptosis dan mampu menginduksi signal aktivasi induksi (Luciana, 2005).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah *lysenin* berikatan spesifik pada *sphingomyelin* sebagai agen antikanker kolon ?

2. Apakah reseptor hnRNP M4 mampu menjadi jalur untuk kompleks ikatan *lysenin sphingomyelin* sebagai agen kokemoterapi ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui *lysenin* yang terdapat pada *coelomic fluid* cacing tanah *Lumbricus rubellus* berikatan spesifik dengan *sphingomyelin* dan mampu bekerja sebagai agen antikanker.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui mekanisme kerja dari kompleks ikatan *lysenin sphingomyelin* baru terhadap sel kanker colon
2. Mengetahui keefektifan ikatan *lysenin sphingomyelin* terhadap hnRNH M4

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

1. Peneliti dapat mengidentifikasi protein *lysenin coelomic fluid* pada cacing tanah *Lumbricus rubellus*
2. Peneliti dapat mengetahui bahwa ikatan *lysenin* dengan *sphingomyelin* dapat bermanfaat terhadap kanker kolon
3. Peneliti dapat mengetahui bahwa marker *lysenin sphingomyelin* memiliki ikatan yang sama pada 5-FU

1.4.2 Manfaat Bagi Perguruan Tinggi

1. Perguruan tinggi dapat mempublikasikan makalah peneliti
2. Perguruan tinggi sebagai perguruan pertama yang meneliti tentang efek *lysenin* pada *coelomic fluid* cacing tanah *Lumbricus rubellus* yang berikatan dengan *sphingomyelin* sebagai terapi tambahan kanker kolon

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

1. Menambah informasi kepada masyarakat tentang terapi tambahan untuk kanker kolon