

BAB 2

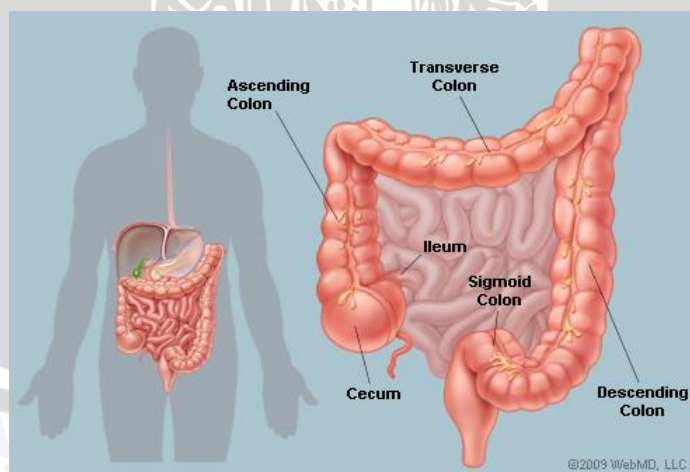
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Kolon

2.1.1 Pengertian Kanker Kolon

Kanker adalah penyakit neoplastik yang perjalanan alaminya bersifat fatal atau mematikan. Berbeda dengan sel-sel tumor benigna, sel kanker memperlihatkan sifat invasi serta metastasis dan sangat anaplastik. Sedangkan definisi dari kolon adalah bagian dari usus besar mulai dari *caecum* hingga *rectum*. Jadi pengertian kanker kolon adalah penyakit neoplastik yang bersifat mematikan pada usus besar mulai dari *caecum* hingga *rectum* (Dorland, 2010).

2.1.2 Anatomi Kolon



Gambar 2.1 Anatomi kolon: kolon ascenden, kolon transversum, kolon descenden, sigmoid, dan rectum (WebMD, 2009)

Kolon merupakan tabung muskular dengan panjang sekitar 1,5 meter dan diameter sekitar 6,5 sentimeter yang dapat dibagi menjadi beberapa bagian,

yaitu kolon ascendens, transversus, descendens, dan sigmoid. Kolon ascendens merupakan bagian yang memanjang ke atas di bagian kanan tubuh. Batas inferior dari kolon ascendens adalah sekum dan apendiks, di sekum inilah tempat usus halus menempel. Sedangkan batas superiornya adalah lengkung hepatic yang menghubungkan kolon ascendens dengan kolon transversus. Kolon transversus merupakan kolon yang diteruskan secara melintang dari kanan ke kiri tubuh. Selanjutnya, kolon diteruskan ke bawah melewati lengkungan yang disebut lengkung splenik. Lanjutan kolon yang turun ke bawah ini dinamakan kolon descendens. Setelah itu, kolon dilanjutkan ke kolon sigmoid dan akhirnya menuju ke rektum. Kolon sigmoid adalah kolon melengkung dan berbentuk huruf S. Diantara rektum dan kolon sigmoid terdapat *rectosigmoid junction* (Lindseth, 2005).

2.1.3 Fungsi Kolon

Kolon memiliki fungsi utama yaitu mengabsorpsi air, vitamin, dan elektrolit dari kimus sehingga terbentuk feses yang bertekstur padat dan sebagai tempat penimbunan feses sampai dapat dikeluarkan. Dari 700-1000 ml cairan usus halus yang diterima kolon, hanya 150-200 ml yang dikeluarkan sebagai feses setiap harinya. Sejumlah bakteri dalam *colon* mampu mencerna sejumlah kecil selulosa dan memproduksi sedikit kalori nutrisi bagi tubuh dalam setiap hari. Bakteri juga memproduksi vitamin K, riboflavin, dan tiamin, dan berbagai gas (Sloane, 2004). Fungsi absorpsi lebih dominan pada setengah proksimal kolon, sedangkan bagian distalnya berhubungan dengan fungsi penyimpanan. Untuk memenuhi kedua fungsi tersebut, tidak diperlukan gerakan yang kuat dari dinding otot. Pergerakan yang dihasilkan dari dinding

kolon ini masih serupa dengan gerakan dari usus halus dan dapat dibedakan menjadi 2, yaitu gerakan mencampur dan gerakan mendorong (Pieter, 2005).

2.1.4 Epidemiologi

Kanker kolorektal mencapai urutan ke empat dalam hal kejadian di dunia dengan perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 19,4 dan 15,3 per 100.000 penduduk. Kanker ini merupakan penyebab kematian kedua terbanyak dari seluruh pasien kanker di Amerika Serikat. Ada lebih dari 150.000 kasus baru yang terdiagnosis dalam setiap tahun dengan angka kematian mendekati 60.000 per tahun. Di Amerika Serikat, rata-rata usia pasien kanker kolorektal adalah 67 tahun dan lebih dari 50 persen kematian terjadi pada pasien dengan usia diatas 55 tahun (Abdullah, 2009).

Di Indonesia, Insiden dan angka kematian kanker kolon cukup tinggi. Pada tahun 2002 kanker kolon menduduki peringkat kedua pada kasus kanker yang terdapat pada pria, sedangkan pada wanita kanker kolorektal menduduki peringkat ketiga dari semua kasus kanker (Syamsuhidajat, 2004). Berdasarkan laporan registrasi kanker nasional yang dikeluarkan oleh Direktorat Pelayanan Medik Departemen Kesehatan yang bekerja sama dengan Perhimpunan Patologi Anatomi Indonesia, terdapat kecenderungan usia yang lebih muda pada pasien kanker kolorektal dibandingkan dengan laporan dari negara barat, yaitu dengan usia sekitar 40 tahun (Abdullah, 2009)

2.1.5 Faktor yang mempengaruhi

2.1.5.1. Faktor lingkungan

Resiko terkena kanker kolorektal meningkat pada masyarakat yang bermigrasi dari wilayah dengan insiden kanker kolorektal rendah ke wilayah dengan insiden kanker kolorektal tinggi, sehingga menambah bukti bahwa lingkungan dan perbedaan pola makan berpengaruh pada karsinogenesis (Abdullah, 2009).

2.1.5.2. Faktor makanan

Faktor-faktor makanan yang berperan terhadap karsinogenesis antara lain adalah konsumsi diet lemak tinggi, konsumsi diet lemak rendah, bir dan konsumsi alkohol, dan diet rendah selenium. Sedangkan faktor makanan yang bersifat protektif terhadap kanker kolon yaitu konsumsi serat tinggi (*wheat bran*, *cellulose*, *lignin*) dan diet kalsium. Penelitian menunjukkan bahwa lemak hewani, terutama yang bersumber dari daging merah, dapat meningkatkan proliferasi kolonosit dan pembentukan tumor. Terlalu sering minum alkohol dapat meningkatkan 2 sampai 3 kali lipat kejadian kanker kolon, sebaliknya masyarakat yang mengonsumsi ikan laut dan diet folat tinggi memiliki insiden lebih rendah.

Meskipun antioksidan seperti vitamin A, C, dan E dianggap dapat menurunkan resiko kanker, namun sebuah penelitian prospektif gagal membuktikan penurunan insiden polip pada kelompok yang mendapat suplemen vitamin tersebut (Abdullah, 2009). Dikatakan bahwa serat makanan terutama yang terdiri dari selulosa, hemiselulosa, dan lignin sebagian besar tidak dapat dihancurkan oleh enzim-enzim dan bakteri di dalam tractus digestivus. Serat makanan ini akan menyerap air di dalam

kolon, sehingga volume feses menjadi lebih besar dan akan merangsang syaraf pada rektum sehingga menimbulkan keinginan untuk defekasi. Dengan demikian tinja yang mengandung serat akan lebih mudah dieliminir atau dengan kata lain *transit time* yaitu kurun waktu antara masuknya makanan dan dikeluarkannya sebagai sisa makanan yang tidak dibutuhkan tubuh menjadi lebih singkat. Waktu transit yang pendek, menyebabkan kontak antara zat-zat iritatif dengan mukosa kolorektal menjadi singkat sehingga dapat mencegah terjadinya penyakit di kolon dan rektum. Disamping menyerap air, serat makanan juga menyerap asam empedu sehingga hanya sedikit asam empedu yang dapat merangsang mukosa kolorektal sehingga timbulnya karsinoma kolorektal dapat dicegah (Sari, 2010).

2.1.5.2 Faktor genetik

Kerusakan genetik pada lokus yang mengontrol pertumbuhan merupakan penyebab terjadinya kanker kolorektal. Perubahan dari kolonosit normal menjadi jaringan adenomatosa dan akhirnya karsinoma kolon melibatkan sejumlah mutasi yang mempercepat pertumbuhan sel. Ada 2 mekanisme yang menimbulkan instabilitas genom dan berujung pada kanker kolorektal, yaitu instabilitas kromosom (*Cromosomal instability* atau CIN) dan instabilitas mikrosatelit (*Microsatelite instability* atau MIN).

2.1.5.3 Faktor usia

Kanker kolon lebih sering terjadi pada usia tua. Lebih dari 90% penyakit ini menimpa penderita di atas usia 40 tahun, dengan insidensi puncak pada usia 60- 70 tahun (lansia). Kanker kolon ditemukan

di bawah usia 40 tahun yaitu pada orang yang memiliki riwayat colitis ulseratif atau polyposis familial (Lindseth, 2006).

2.1.6 Gambaran klinis

Gejala yang timbul pada kanker kolorektum tidak timbul selama bertahun-tahun, gejalanya timbul secara perlahan, dan sering telah ada sejak lama sebelum kanker kolorektal terdiagnosis. (Abdullah, 2009).

Karsinoma kolon dan rektum dapat menyebabkan ulserasi, atau perdarahan, menimbulkan obstruksi bila membesar, atau menembus (invasi) keseluruhan dinding usus dan kelenjar-kelenjar regional. Kadang-kadang bisa terjadi perforasi dan menimbulkan abses di peritonium. Keluhan dan gejala tergantung juga dari lokasi dan besarnya tumor.

Apabila karsinoma kolon terletak di sebelah kanan, penting untuk diketahui bahwa umumnya pasien dengan karsinoma pada sekum atau pada ascending kolon biasanya memperlihatkan gejala nonspesifik seperti kekurangan zat besi (anemia). Kejadian anemia ini biasanya meningkatkan kemungkinan terjadinya karsinoma kolon yang belum terdeteksi, yang lebih cenderung berada di proksimal daripada di kolon distal. Beberapa tanda gejala yang terlihat yaitu berat badan yang menurun dan sakit perut pada bagian bawah yang relatif sering, tetapi jarang terjadi pendarahan di anus. Pada 50-60% pasien terdapat massa yang teraba di sisi kanan perut (Sari, 2010).

Sedangkan pada karsinoma kolon sebelah kiri, jika karsinoma terletak pada bagian distal, maka kemungkinan besar akan perubahan pola buang air besar, serta adanya pendarahan per anus atau hematokezia (Abdullah, 2009).

Karsinoma sebelah kiri lebih cepat menimbulkan obstruksi, sehingga terjadi obstipasi. Tidak jarang timbul diare paradoksikal, karena tinja yang masih encer dipaksa melewati daerah obstruksi partial.

Pada karsinoma rektum sering terjadi gangguan defekasi, misalnya konstipasi atau diare. Sering terjadi perdarahan yang segar dan sering bercampur lendir dan berat badan menurun. Perlu diketahui bahwa rasa nyeri tidak biasa timbul pada kanker rektum. Kadang-kadang menimbulkan tenesmus dan sering merupakan gejala utama. (Simadibrata, 1997)

2.1.7 Patofisiologi CAC

1. Predisposisi genetik

Genom yang terlibat adalah beberapa lokus pada kromosom 3, 7, 12, dan 16. Pada penemuan terakhir, didapatkan adanya lokus IBD1 di kromosom 16. Produk gen tersebut, NOD2, mengaktifkan faktor nukleus kappa B (NFkB) di makrofag sebagai respon terhadap lipopolisakarida sehingga mungkin berperan mengendalikan respon peradangan imunologik. Kolitis dilaporkan berkaitan dengan alel spesifik kompleks histokompatibilitas mayor kelas II (MHC II) dan HLA-DR2.

2. Faktor imunologik

Banyak bukti yang menunjukkan bahwa kolitis berkaitan dengan gangguan imunitas mukosa yang parah. Bukti paling meyakinkan adalah mencit "knockout" yang gennya untuk sitokin (IL-2, IL-10, TNF), reseptor sitokin (IL-2R α , IL-10R), atau reseptor sel T dihilangkan mengalami peradangan usus yang mirip IBD. Kesimpulannya, berbagai bentuk disregulasi imun dapat menyebabkan peradangan usus.

3. Faktor mikroba

Meskipun tidak ada bukti bahwa penyakit ini disebabkan oleh mikroba, cukup besar kemungkinannya bahwa mikroba merupakan antigen pemicu bagi sistem imun. Konsep ini diperkuat oleh pengamatan bahwa pada model mencit, IBD timbul apabila terdapat flora usus normal, tetapi tidak timbul pada mencit bebas mikroba. (Kumar, *et al.* 2007)

2.1.8 Stadium

Stadium			Deskripsi Histopatologi	Bertahan 5 tahun (%)
Dukes	TNM	Derajat		
A	T1N0M0	I	Keterbatasan pada mukosa / submukosa	> 90
B1	T2N0M0	II	Kanker mencapai muskularis	85
B2	T3N0M0	III	Kanker cenderung masuk atau melewati lapisan serosa	70-80
C	TxN1M0	IV	Tumor melibatkan KGB regional	35-65
D	TxNxM1	V	Metastasis	5

Tabel 2.1 Sistem staging kanker Dukes

2.1.9 Diagnosis

1. Pemeriksaan klinis

Bila ditemukan adanya tanda-tanda seperti perdarahan perrektal (merupakan gejala yang paling sering terjadi pada pasien (60%), perubahan pola defekasi seperti perubahan bentuk feses, tenesmus, dan rasa tidak puas setelah buang air besar, nyeri abdomen (didapatkan pada sekitar 20% kasus), malaise (9% kasus), anemia mikrositik, hematokezia, berat badan turun (Kurniawan, 2009).

2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik dilakukan untuk mencari kemungkinan metastase seperti pembesaran kelenjar getah bening atau hepatomegali. Dari pemeriksaan

colok dubur dapat diketahui adanya tumor rektum, lokasi dan jarak dari anus, posisi tumor, melingkar atau menumbat lumen, perlekatan dengan jaringan sekitar, dan dapat dilakukan biopsi cubit (Kurniawan, 2009).

2. Laboratorium

Terdapat darah samar pada feses dan ditemukan anemia defisiensi Fe.

3. CT Scan abdomen

4. Kolonoskopi

Kolonoskopi adalah prosedur dengan menggunakan tabung fleksibel yang panjang dengan tujuan memeriksa seluruh bagian *rectum* dan usus besar. *Colonoscopy* umumnya dianggap lebih akurat daripada barium enema, terutama dalam mendeteksi polip kecil. Jika ditemukan polip pada usus besar, maka biasanya diangkat dengan menggunakan *colonoscope* dan dikirim ke ahli patologi untuk kemudian diperiksa jenis kankernya (Lee, 2005).

5. Evaluasi histologi (Abdullah, 2009)

6. Pemeriksaan CEA (*carcinoembryonic antigen*)

Kadar yang dianggap normal adalah 2,5-5 ngr/ml. Peranan penting dari CEA adalah bila diagnosis karsinoma *colorectal* sudah ditegakkan dan ternyata CEA meninggi yang kemudian menurun setelah operasi maka CEA penting untuk tindak lanjut (Simadibrata, 1997).

7. Fungsi hati dan ginjal

8. *Transrectal ultrasonography* (TRUS)

9. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)

10. Pemeriksaan FOBT (*Fecal Occult Bleeding Test*)

11. *Double contrast barium enema*

Pemeriksaan dengan barium enema dapat dilakukan dengan *single kontras procedure* (barium saja) atau *double kontras procedure* (udara dan barium). Kombinasi udara dan barium menghasilkan visualisasi mukosa yang lebih detail. Akan tetapi barium enema hanya bisa mendeteksi lesi yang signifikan (lebih dari 1 cm). DCBE memiliki spesifisitas untuk adenoma yang besar 96% dengan nilai prediksi negatif 98%. Metode ini kurang efektif untuk mendeteksi polips di *rectosigmoid-colon*. Angka kejadian perforasi pada DCBE 1/25.000 sedangkan pada Single Kontras Barium Enema (SCBE) 1/10.000 (Heiken, 2006).

2.1.10 Pencegahan

1. Prevensi primer

Pencegahan primer ialah usaha untuk mencegah timbulnya kanker dengan menghilangkan dan/atau melindungi tubuh dari kontak dengan karsinogen dan faktor-faktor lain yang dapat menimbulkan kanker. Beberapa cara yang dapat dilakukan dalam pencegahan primer kanker *colorectal* yaitu :

- a. Menghentikan atau mengubah kebiasaan hidup yang memperbesar risiko terjadinya kanker *colorectal* seperti menghindari makan makanan yang tinggi lemak (khususnya lemak hewan) dan rendah kalsium, folat, mengonsumsi makanan berserat dengan jumlah cukup dan mengurangi konsumsi daging merah. Kebalikan dengan daging merah/daging olahan, konsumsi ikan dapat menurunkan risiko. Untuk mengurangi konsumsi daging merah,

para ahli menganjurkan mengkonsumsi daging unggas (ayam, bebek, dsb) dan ikan (Sukardja, 2000).

- b. Mengubah kebiasaan mengkonsumsi alkohol karena selain merusak hepar, konsumsi minuman beralkohol juga berhubungan dengan peningkatan risiko kanker *colorectal* (sukardja, 2000).

2. Pencegahan sekunder

Pencegahan sekunder dapat dilakukan dengan skrining. Strategi skrining pada orang yang tidak memperlihatkan gejala dianjurkan yaitu laki-laki dan perempuan berusia lebih dari 40 tahun harus menjalani pemeriksaan rektal digital (*rectal toucher*) setiap tahun dan orang yang berusia diatas 50 tahun harus menjalani pemeriksaan darah samar feses (*occult blood test*) setiap tahun dan pemeriksaan *sigmoidoskopi* setiap 3 hingga 5 tahun setelah 2 kali pemeriksaan awal yang berjeda setahun. Orang yang beresiko tinggi karena memiliki riwayat keluarga terkena kanker kolorektal harus dipantau ketat untuk melakukan skrining secara teratur (Lindseth, 2006).

2.1.11 Pengobatan

1. Kemoprevensi

Obat antiinflamatori nonsteroid (OAIN) termasuk aspirin dianggap berhubungan dengan penurunan mortalitas kanker kolorektal. Beberapa OAIN seperti *sulindac* dan *celecoxib* telah terbukti secara efektif menurunkan insiden berulangnya adenoma pada pasien dengan FAP (*Familial Adenomatous Polyposis*). Data epidemiologi menunjukkan adanya penurunan risiko kanker dikalangan pemakai OAIN namun

bukti yang mendukung manfaat pemberian aspirin dan OAIN lainnya untuk mencegah kanker kolorektal sporadik masih lemah (Abdullah, 2007).

2. Endoskopi dan operasi

Polip adenomentasi dapat diangkat dengan tindakan polipektomi. Tetapi bila ukurannya kurang dari 5 mm maka pengangkatan cukup dengan biopsi atau elektrokoagulasi bipolar. Untuk tumor di sekum, kolon ascendens, kolon transversum tetapi lesi di fleksura lienalis, dan kolon descendens dengan tindakan hemilektomi. Tumor di sigmoid dan rektum proksimal dapat diangkat dengan tindakan Low Anterior Resection (LAR) (Abdullah 2009).

3. Terapi ajuvan

Tujuan terapi ini adalah untuk menurunkan tingkat rekurensi dari kanker kolorektum setelah operasi. Irinotecan (CPT 11) inhibitor topoisomer dapat memperpanjang masa harapan hidup. Oxaliplatin analog platinum juga memperbaiki respon setelah diberikan 5FU dan leucovorin. Manajemen kanker kolorektum yang non-reseksibel antara lain Nd-YAG foto koagulasi laser dan self expanding metal endoluminal stent (Abdullah, 2009). Kemoterapi diberikan apabila ada metastasis ke kelenjar regional (Dukes C), tumor telah menembus muskularis propria (Dukes B), atau tumor setelah dioperasi kemudian residif kembali (Simadibrata, 1997).

4. Kemoterapi

Kemoterapi yang biasa diberikan pada penderita kanker kolorektal adalah kemoterapi ajuvan. Seperti pasien yang menjalani operasi kuratif akan mengalami rekurensi. Kemoterapi

ajuvan dimaksudkan untuk menurunkan tingkat rekurensi kanker *colorectal* setelah operasi. Pasien Dukes A jarang mengalami rekurensi sehingga tidak perlu terapi ajuvan. Pasien kanker kolorektal Dukes C yang mendapat levamisol dan 5 FU secara signifikan meningkatkan harapan hidup dan masa interval bebas tumor (*disease free interval*). Kemoterapi ajuvan tidak berpengaruh pada kanker kolorektal Dukes B (Abdullah, 2007).

5. Terapi herbal

Sampai saat ini, terapi herbal yang telah ditemukan dan dikembangkan antara lain dari ekstrak kedelai (*Glycine max* (L.) Merrill), daun meniran (*Phyllanthus niruri* Linn), dan rimpang temu kunci (*Boesenbergia pandurata*). Penelitian mengenai benalu mangga untuk pengobatan kanker kolon masih terlalu sedikit dibandingkan dengan pengobatan herbal lain.

2.2 Mekanisme karsinogenesis kanker kolon pada tingkat gen

Karsinogenesis dari ca colon sekarang dipercayai melalui dua jalur yang berbeda. Pada dasarnya keduanya sama-sama melibatkan akumulasi terhadap mutasi, namun gen yang terlibat dan mekanisme timbulnya mutasi berbeda.

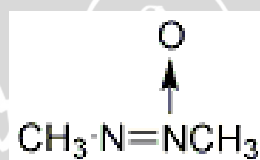
Jalur pertama atau biasa disebut juga jalur APC / β -katenin, ditandai dengan instabilitas kromosom yang menyebabkan akumulasi mutasi serangkaian onkogen dan gen penyebab tumor secara bertahap. Evolusi molecular yang terjadi sepanjang jalur ini akan melalui serangkaian stadium yang secara morfologis dapat dibedakan. Proses tersebut yaitu dimulai

dengan pembentukan adenoma kecil yang lama kelamaan akan membesar secara progresif, menjadi lebih displastik, dan akhirnya berkembang menjadi kanker invasif. Hal inilah yang kemudian disebut sebagai sekuensi adenoma-karsinoma. Proses-proses yang terjadi secara genetis pada jalur ini secara garis besar meliputi hilangnya gen penekan tumor APC, mutasi gen K-RAS, delesi dari kromosom 18q21, dan hilangnya gen TP53 sebagai gen penekan tumor. Sekuensi adenoma-karsinoma ini terjadi pada 80% kasus ca colon sporadic. Pada delesi dari kromosom 18q21, ada 3 gen yang diketahui terletak di lokasi kromosom ini, yaitu DCC, DPC4/SMAD4, dan SMAD2. DCC mengkode suatu molekul perekat sel yang disebut netrin-1, yang berperan dalam fungsi akson. DPC/SMAD4 dan SMAD2 mengkode komponen-komponen jalur sinyal TGF- β . Karena sinyal TGF- β biasanya menghambat siklus sel, hilangnya gen ini memungkinkan sel tumbuh tak terkendali (Robbins et al, 2007)

Jalur kedua dari karsinogenesis ca colon ditandai dengan lesi pada DNA *mismatch repair gene* (gen untuk memperbaiki ketidakcocokan DNA). Hampir sama seperti yang terjadi pada sekuensi adenoma-karsinoma dimana terjadi akumulasi mutasi, hanya saja gen yang terlibat berbeda dan tidak ada perubahan yang nyata secara morfologik. Hilangnya gen perbaikan ketidakcocokan ini akan menyebabkan sebuah keadaan hypermutable pada sekuensi DNA yang disebut mikrosatelit dan menyebabkannya menjadi tidak stabil selama proses replikasi DNA. Instabilitas mikrosatelit (MSI) inilah yang nantinya akan bertindak sebagai footprint pada proses gangguan molecular, sehingga jalur ini sering disebut juga sebagai jalur MSI. Sebenarnya sebagian besar sekuensi mikrosatelit ini terletak pada daerah non-coding sehingga tidak

berbahaya, namun terkadang kesalahan ini bisa terjadi pada daerah coding atau gen promotor yang berperan dalam pengendalian pertumbuhan sel. Gangguan pada gen perbaikan DNA dan gen pengatur pertumbuhan inilah yang kemudian memuncak dan berakumulasi pada timbulnya ca colon. Secara umum, tumor ini memiliki prognosis lebih baik daripada tumor yang berasal dari jalur APC / β -katenin pada stadium yang sepadan. (Robbins et al, 2007).

2.3 AOM dan DSS



Gambar 2.2 Struktur kimia AOM

AOM adalah suatu karsinogen genotoksik kolon yang digunakan untuk menginvestigasi karsinogenesis pada hewan rodensia. DSS merupakan karsinogen polisakarida sulfat sintetis yang menyebabkan inflamasi usus (*ulcerative colitis*) pada hewan rodensia (Suzuki *et al.* 2006). Azoksimetana (AOM) merupakan karsinogen eksogen yang mengalami proses detoksifikasi di hati oleh enzim-enzim mikrosomal. Tahap pertama merupakan aktivasi, yaitu mengkondisikan xenobiotik agar bersifat lebih mudah larut dalam sirkulasi darah sehingga mudah diberi perlakuan pada tahap selanjutnya, pada tahap kedua yaitu tahap konjugasi yang membuat xenobiotik tersebut dapat diekskresikan (Levi, 2000).

Karsinogen azoximethane (AOM), dan dekstran sulfate sodium salt (DSS) banyak dipakai untuk menghasilkan kanker kolorektal

sporadik. Strain mencit yang ditemukan sensitif terhadap karsinogenesis kolon yang diinduksi AOM/DSS yaitu BALB/c, C3H/Hen, C57BL dan DBA/2N. Pengujian sensitivitas AOM/DSS terhadap beberapa strain mencit dilaporkan oleh Suzuki *et al.* (2006). Perlakuan dengan dekstran sodium sulfat memicu perkembangan radang usus pada tikus dan mencit dengan mengikat asam lemak rantai dengan panjang menengah yang terjadi di usus besar dan menginduksi inflamasi. AOM/DSS menginduksi tumor yang sangat mirip dengan kanker kolorektal pada manusia, bahkan pada tingkat molekuler.

Pada tumor yang diinduksi AOM/DSS menunjukkan bukti disregulasi dari jalur APC / β -katenin. Terdapat ekspresi protein yang menyimpang dari APC dan mutasi dan lokalisasi seluler yang berubah dari β -katenin. Selain itu, gen yang ditargetkan oleh jalur APC / β -katenin adalah *cellular myelocytomatosis oncogene (c-Myc)*, *cyclin D1*, dan *cyclin-dependent kinase 4 (Cdk4)*. Sesuai dengan temuan kanker kolorektal pada manusia, pada tumor yang diinduksi oleh AOM/DSS juga terjadi mutasi pada K-Ras dan peningkatan dari enzim-enzim yang terlibat dalam sintesa prostaglandin dan NO (*nitric oxide*), seperti COX-2 (*cyclooxygenase-2*) dan iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) (Mariangela De Robertis *et al.*, 2011).

2.4 Respon imun terhadap kanker kolon

2.4.1 Imunitas humoral

Tubuh akan memberikan beberapa efektor dari sistem imun humoral untuk destruksi tumor, yaitu lisis oleh antibodi dan komplemen, opsonisasi

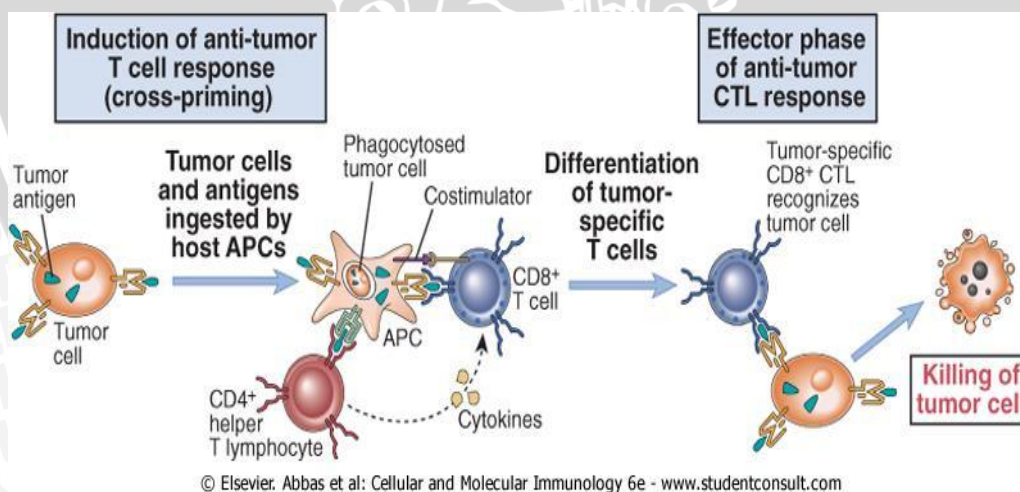
melalui antibodi dan komplemen, dan hilangnya adhesi oleh antibodi. Tubuh membentuk antibodi terhadap antigen tumor yang menghancurkan sel tumor secara langsung ataupun dengan bantuan komplemen atau melalui sel efektor ADCC. Antibodi diduga lebih berperan terhadap sel yang bebas (leukemia, metastase tumor) dibanding tumor padat. Hal tersebut mungkin disebabkan karena antibodi membentuk kompleks imun yang mencegah sitotoksitas sel T (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).

2.4.2 Imunitas seluler

Pada pemeriksaan patologi anatomi tumor, sering ditemukan infiltrat dari sel-sel yaitu fagosit mononuklear, limfosit, sedikit sel plasma dan sel mast. Sistem imun dapat langsung menghancurkan sel tumor tanpa sensitasi sebelumnya. Limfosit matur akan mengenal *Tumor-Associated Antigen* (TAA) meskipun TAA merupakan self-protein yang dari gen normal. Bila sel B dan T menjadi matur dalam sumsum tulang dan timus, limfosit yang terpapar dan berikatan dengan self-antigen akan apoptosis. Namun banyak self-antigen yang tidak diekspresikan dalam sumsum tulang atau timus. Oleh karena deletion sentral tidak lengkap dan limfosit sel-reaktif yang mengenal antigen tidak diekspresikan dalam sumsum tulang atau timus, maka sistem imun biasanya tidak responsif terhadap self-antigen oleh karena dalam keadaan anergi.

Limfosit anergik diduga tidak memberikan respon terhadap self-antigen dengan kadar yang diekspresikan pada keadaan normal oleh sel sehat, namun responsif terhadap peningkatan ekspresi antigen pada sel tumor. Efek dari sistem seluler pada destruksi tumor dilakukan oleh CTL/Tc, sel NK, dan

makrofag. CTL biasanya mengenal peptida dari *Tumor Spesific Antigen* yang diikat oleh MHC-I. Respon CTL tidak selalu terjadi pada tumor sehingga respon ini tidak terlalu efisien. Fungsi terpenting sel NK diduga adalah antitumor. Sel NK mengekspresikan FcR yang dapat mengikat sel tumor yang dilapisi antibodi dan dapat membunuh sel sasaran melalui Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) dan pelepasan protease, perforin, dan granzim. Makrofag memiliki enzim yang berfungsi sitotoksik dan melepas mediator oksidatif seperti superoksida dan oksida nitrit. Makrofag juga melepas $\text{TNF-}\alpha$ yang mengawali apoptosis. Makrofag diduga mengenal sel tumor melalui IgG-R yang mengikat antigen tumor. Makrofag dapat memakan dan mencerna sel tumor dan mempresentasikannya ke sel CD4^+ . Jadi fungsi makrofag adalah inisiator dan efektor imun terhadap tumor (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).



Gambar 2.3 Induksi sel T untuk merespon tumor (Abbas, 2007)

2.5 Transforming Growth Factor- β

Transforming growth factor β (TGF- β) adalah protein yang disekresikan oleh semua jenis sel imun, termasuk sel B, sel T, dan sel dendritik serta makrofag untuk meregulasi proliferasi, diferensiasi dan kematian dari berbagai jenis sel (Rifa'i, 2010). Awalnya TGF- β ditemukan memiliki fungsi yang sama dengan faktor pertumbuhan lain, seperti fibroblast yang berperan dalam aktivasi penyembuhan luka. Akan tetapi, TGF- β juga dapat berperan sebagai anti proliferasi. Hal ini dapat dilihat saat TGF- β berperan dalam penurunan regulasi imunitas yang dikatakan sebagai *negative feed-back* regulator. Dalam jalur inflamasi COX-2, beberapa TGF- β juga bisa berfungsi menghambat produksi limfokin dan monokin, serta menghambat ekspresi seluler dari MHC kelas II dan reseptor IL-1. Sedangkan pada kadar yang rendah, TGF- β akan menghambat efek proliferasi dari IL-2 pada sel limfosit T dan sel limfosit B. Seperti halnya IL-1 terhadap limfosit, TGF- β juga akan menghambat antibodi yang tergantung dari sel T (*T-cell dependent antibody*) yang disekresikan oleh sel limfosit B, menghambat reaksi komplemen dari leukosit, mengaktifkan CTL serta menghambat aktivitas sel NK oleh pengaruh IL-2 (Soeroso, 2007).

2.6 Peran TGF- β pada tumor

Transforming growth factor-beta (TGF-beta) adalah polipeptida regulasi multifungsi yang merupakan anggota prototipikal dari keluarga besar sitokin yang mengontrol banyak aspek dari fungsi seluler, termasuk proliferasi sel, diferensiasi, migrasi, apoptosis, adhesi, angiogenesis, surveilans kekebalan, dan kelangsungan hidup. Tindakan TGF-beta tergantung pada beberapa

faktor termasuk jenis sel, kondisi pertumbuhan, dan adanya faktor pertumbuhan polipeptida lainnya. Salah satu efek biologis TGF-beta adalah inhibisi proliferasi sel epitel normal yang menggunakan mekanisme autokrin, dan ini merupakan peran TGF-beta sebagai penekan tumor. Selain itu, TGF- β juga memiliki efek anti-inflamasi yaitu mencakup deaktivasi dalam produksi makrofag dari oksigen reaktif dan nitrogen intermediates serta menghambat fungsi sel NK dan limfosit sitotoksik disamping menghambat regulasi IFN- γ , TNF- α , dan pengeluaran IL-1 (Condos dan Rom, 2004).

2.7 Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*)

2.7.1 Taksonomi



Gambar 2.4 *Dendrophthoe pentandra* a. buah b. bunga c. daun (Zabadi, 2012)

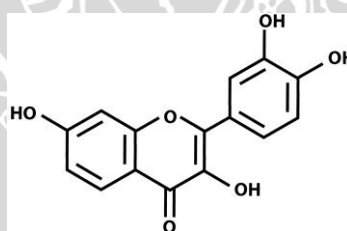
Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Rosidae
Ordo	: Santales

Famili : Loranthaceae
 Genus : Dendrophthoe
 Spesies : *Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq. (Van Steenis,1975)

2.7.2 Kandungan

Kandungan yang terdapat dalam *Dendrophthoe pentandra* adalah flavonoid, tanin, asam amino, karbohidrat, alkaloid, saponin (Siti Rahayu *et al.*, 2010). Diduga senyawa yang dapat digunakan sebagai terapi pencegahan kanker kolon adalah senyawa flavonoid, yaitu kuersetin (Sukpondma *et al.*, 2000).

2.7.3 Flavonoid

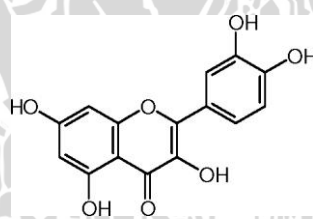


Gambar 2.5 Struktur kimia flavonoid

Flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol terbesar yang ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, dan biru. Sebagian zat warna kuning juga ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan. Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dimana dua cincin benzene (C₆) terikat pada suatu rantai propane (C₃) sehingga membentuk suatu susunan C₆-C₃-C₆. Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. Senyawa-senyawa ini dapat ditemukan pada batang, daun, bunga, dan buah. Flavonoid dalam tubuh manusia

berfungsi sebagai antioksidan sehingga sangat baik untuk pencegahan kanker. Manfaat flavonoid antara lain adalah untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektivitas vitamin C, anti-inflamasi, mencegah keropos tulang dan sebagai antibiotik (Waji dan Sugrani, 2009). Beberapa studi menunjukkan bahwa flavonoid memiliki aktivitas antitumor. Pada beberapa penelitian didapatkan hasil bahwa flavonoid memiliki potensi untuk memodulasi beberapa aktivitas biologis yang berhubungan dengan progresifitas dan perkembangan kanker, seperti proliferasi sel, apoptosis, diferensiasi sel, dan neovaskularisasi (Kanadaswami et al, 2005). Flavonoid memiliki salah satu zat aktif yaitu kuersetin (*Quercetin*).

2.7.4 Kuersetin



Gambar 3.6 Struktur kimia kuersetin

Kuersetin adalah bioflavonoid mayor pada diet manusia (Lamson, 2000). Jumlah kuersetin dan glikosidanya dalam flavonoid mencapai 60-75%. Kuersetin yang termasuk dalam kelompok flavonol ini dapat melindungi tubuh dari beberapa jenis penyakit degeneratif dengan cara mencegah terjadinya proses oksidasi dari Low Density Lipoproteins (LDL) dengan cara menangkap radikal bebas dan menghelat ion logam transisi. Perbandingan aktivitas antioksidan antara vitamin C dengan kuersetin adalah 1 berbanding 4,7 (Waji dan Sugrani, 2009). Kandungan kuersetin paling banyak terisolasi dalam

benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) yaitu sebesar 39,8 mg/g (Saifillah, 2010). Kuersetin dapat menjadi agen antikanker yang potensial melalui regulasi siklus sel, interaksi dengan *esterogen binding sites* tipe II, dan menghambat enzim tirosin kinase. Pada beberapa penelitian *in vitro* mengindikasikan kuersetin mampu menghambat pertumbuhan tumor (Lamson, 2000).

2.7.5 Hubungan Kuersetin dalam benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) dengan TGF- β sebagai anti tumor

Dikatakan dalam penelitian sebelumnya oleh Ikawati et al. (2008) bahwa benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) mengandung berbagai zat yang salah satunya adalah flavonoid. Benalu mangga mengandung salah satu zat aktif dalam flavonoid yaitu kuersetin sebesar 39,8 mg/g (Rosidah et al., 1999). Kuersetin dapat menjadi agen anti kanker potensial melalui regulasi siklus sel. Beberapa mekanisme yang menjelaskan aktivitas anti inflamasi yaitu memodulasi aktivitas sel-sel inflamasi dan memodulasi aktivitas enzim-enzim metabolisme asam arakidonat (enzim phospholipase A2 dan enzim siklooksigenase) (Guillamon et al., 2009). Hal ini secara tidak langsung dapat meningkatkan ekspresi TGF- β . Selain itu, kuersetin juga meregulasi gen pro-inflamasi sehingga merangsang aktivasi monosit dan limfosit T untuk menghasilkan TGF- β yang menunjukkan bahwa sistem imun juga distimulir oleh kuersetin (Gruyl, 1998).