

## BAB 2

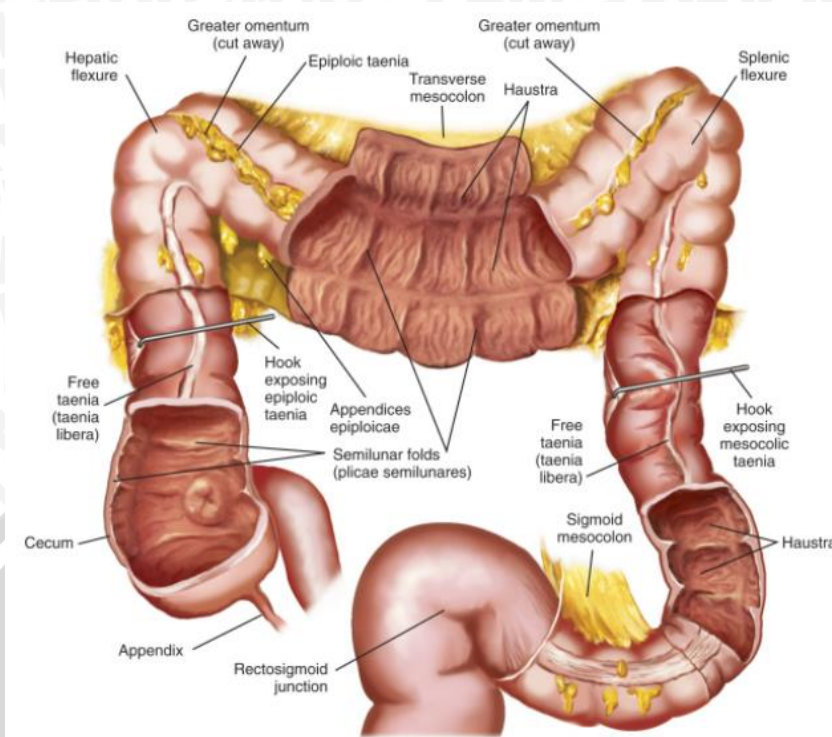
## TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1 Kolon

## 2.1.1 Anatomi Makroskopis

Kolon (atau usus besar) dan rektum merupakan bagian dari sistem digestivus (pencernaan) yang juga disebut sistem gastrointestinal. Kolon memiliki struktur tubular dengan panjang 30-40 cm pada saat lahir pada bayi cukup bulan. Pada orang dewasa, usus besar berukuran 1,5m, sekitar seperempat dari panjang usus kecil. Diameter usus besar yang terbesar adalah sekum (7,5 cm) dan paling sempit di sigmoid (2,5 cm). Kolon bermula pada kontak dengan usus halus bagian proksimal melalui katub *ileocecal* dan berakhir dibagian distal ambang anal. Tampak luar, penampilan usus besar berbeda dari usus halus, karena serat otot longitudinal usus besar menjadi tiga jalur yang terpisah disebut *taenia liberis*, *taenia omentalis* dan *taenia mesocolica* (Gambar 2.1). *Taenia* dimulai di appendix dan berlanjut hingga rektum bagian proksimal. Di antara *taenia*, terlihat pengantongan yang disebut *haustra*, ditandai dengan lipatan semilunar pada mukosanya. Pada permukaan kolon, dilapisi oleh kantong peritoneum yang berisi jaringan adiposa, dan juluran epiploika. (Feldman *et.al*, 2010)

Bagian pertama dari usus besar, yakni sekum, terletak di *fossa iliaca* kanan dan terproyeksi ke inferior di bawah pintu masuk ileum. Sekum memiliki struktur *sacculated* (membentuk kantong) dengan 6-8 cm panjang dan lebarnya. Diameter sekum yang cukup besar ini menyebabkan minimalnya gejala obstruksi pada kasus tumor. Sekum difiksasi oleh mesosekum, dan pada ujung inferiornya terdapat pemanjangan kantong yang disebut appendix.



**Gambar 2.1 Anatomi Makroskopis Kolon**

**Keterangan:** Perhatikan *taenia*, *haustra*, dan juluran epiploika pada permukaan luar kolon, dan lipatan semilunar pada permukaan dalam kolon (Netter, 2002)

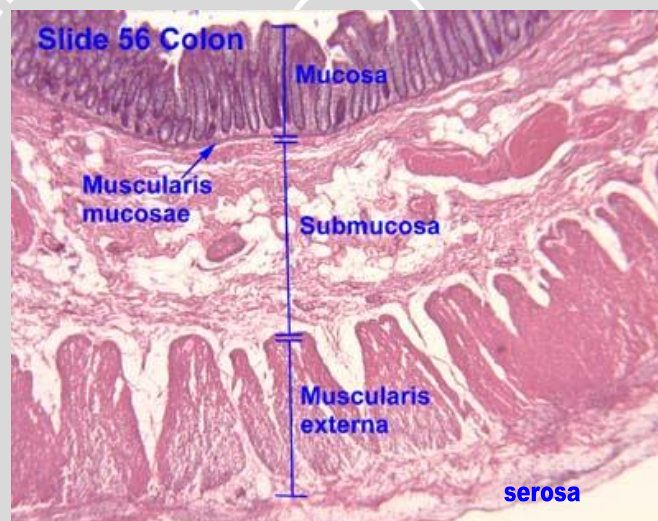
Kolon asending memanjang dari sekum 12-20 cm pada sisi kanan kavum peritoneum hingga fleksura hepatica. Kolon asending ditutupi oleh peritoneum anterior sehingga termasuk dalam organ retroperitoneal. Pada fleksura hepatica, kolon berbelok ke arah medial anterior, keluar dari membran peritoneum membentuk kolon transversal. Bagian kolon ini merupakan yang terpanjang (40-50 cm) dan paling *mobile*, melintang diantara fleksura hepatica dan fleksura lienalis.

Kolon desending, dengan panjang 30 cm, menembus membran peritoneum ke arah posterior inferior, masuk pada rongga panggul. Disana, kolon muncul dalam kavum peritoneum sebagai kolon sigmoid yang berbentuk "S". Sigmoid adalah bagian tersempit dari usus besar, sehingga tumor dan striktur pada daerah ini menyebabkan gejala dini. Terakhir, rektum berukuran 10 cm, dimulai pada refleksi peritoneal, mengikuti kurva sacrum dan berakhir di anus.

(Wolff *et.al*, 2007)

### 2.1.2 Histologi

Seperti saluran pencernaan yang lain, usus besar tersusun dari empat lapis jaringan. Bagian dalam yakni lapisan mukosa yang berfungsi untuk mencerna dan mengabsorbpsi makanan. Lapisan submukosa melekat dengan lapisan mukosa, berisi jaringan ikat dan pembuluh darah. Dilanjutkan dengan lapisan muskularis yang berfungsi untuk mendorong makanan melalui gerakan peristaltis. Bagian paling luar yakni lapisan serosa. Lapisan permukaan ini sangat licin, mengakibatkan dinding usus tidak lengket satu dengan yang lain pada rongga abdomen.

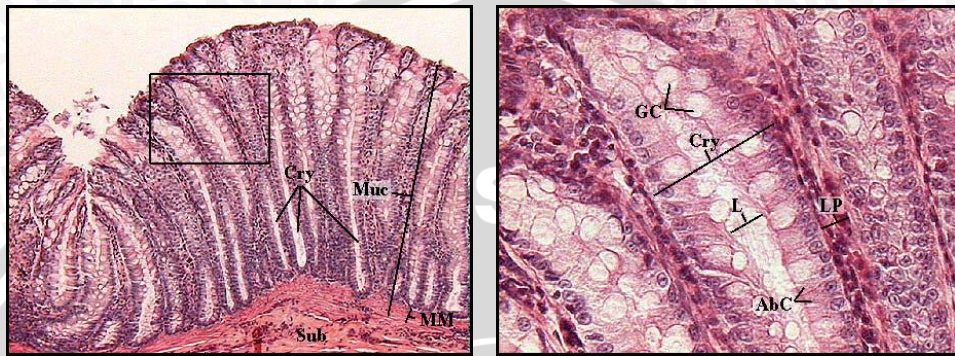


**Gambar 2.2 Histologi Kolon**

Keterangan: Empat lapis jaringan kolon yakni mukosa, submukosa, muskularis dan serosa. Pewarnaan HE (Weichmann, 2013)

Lapisan paling dalam, yakni mukosa, tersusun dari jaringan epitel kolumnar selapis dengan *brush border* tipis pada permukaannya. Kripta *lieberkhun* lurus dan tidak bercabang (Gambar 2.2,kiri). Terdapat banyak kelenjar, yakni sel goblet (Gambar 2.2,kanan), mensekresi mukus pada lumen usus untuk melumasi permukaan dan melindungi dari partikel makanan yang kasar. Pada dasar kripta didapati lamina propria dan sel endokrin, namun tidak

dijumpai sel *Paneth*. Leukosit dan nodul limfoid terisolasi dapat muncul pada jaringan ini. Lapisan paling bawah tersusun oleh muskularis mukosa yang tampak lebih prominen dibanding usus halus, dan terdiri dari lapisan longitudinal (bagian dalam) dan sirkuler bagian luar).

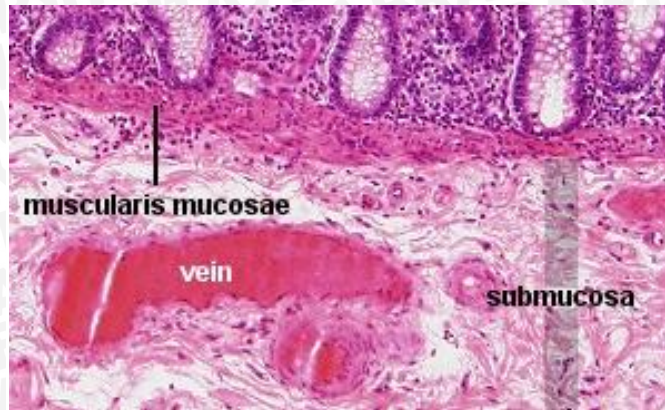


**Gambar 2.3 Lapisan Mukosa Kolon**

Keterangan:

Gambar kiri – Cry: Kripta Lieberkhun; MM: Muskularis Mukosa; Muc: Mukosa; Sub: Submukosa; kotak hitam: bagian yang diperbesar pada gambar kanan  
 Gambar kanan – AbC: *Absorptive cells*; Cry: Kripta Lieberkhun; GC: *Goblet cell*; L: lumen kripta; LP: *Lamina Propria*; pewarnaan HE (Weichmann, 2013)

Sekitar mukosa merupakan lapisan pembuluh darah, saraf, dan jaringan ikat yang dikenal sebagai lapisan submukosa (Gambar 2.3). Pada penampakkannya dapat dijumpai jaringan ikat campuran tidak teratur, jaringan adiposa, maupun sel ganglion dan saraf plexus submukosa yang menginervasi lapisan otot pada kolon.

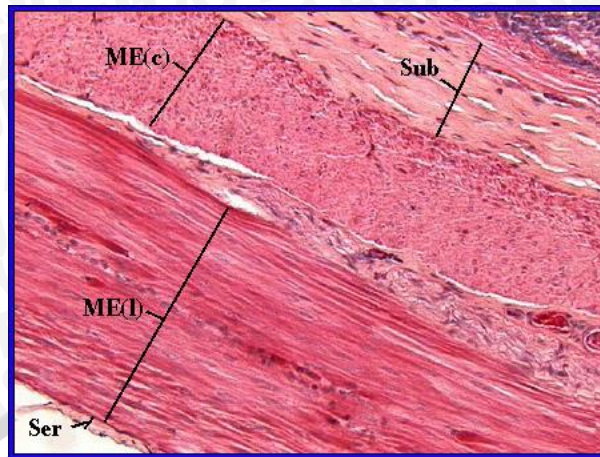


**Gambar 2.4 Lapisan Submukosa Kolon**

Keterangan: Pada lapisan submukosa terlihat jaringan ikat dan pembuluh darah, pewarnaan HE (Weichmann, 2013)

Lapisan muskularis (Gambar 2.5) mengelilingi submukosa dan mengandung banyak lapisan sel otot polos, berfungsi dalam kontraksi dan pergerakan usus besar. Kontraksi terus menerus dari otot ini menyebabkan bentukan haustra, menyerupai kantong, yang menjadi ciri khas kolon. Bagian muskularis eksterna tersusun atas 2 lapis serabut otot, yakni lapisan longitudinal dan sirkular. Struktur ini berbeda dari usus halus, dengan lapisan longitudinalnya memiliki variasi ketebalan dan membentuk tiga jalur terlihat secara makroskopis yang disebut tinea.

Terakhir, lapisan serosa (Gambar 2.5) membentuk bagian terluar kolon. Serosa merupakan lapisan tipis yang tersusun atas jaringan epitel selapis pipih yang dapat mensekresikan cairan serosa untuk melubrikasi permukaan luar kolon. Cairan ini melindungi kolon dari gesekan dengan organ abdomen lain dan jaringan sekitar seperti otot dan tulang pada bagian bawah tubuh (Wolff *et al*, 2007).



**Gambar 2.5 Lapisan Muskularis dan Serosa Kolon**

Keterangan: Sub: Submukosa; ME(c): Muskularis eksterna (sirkular); ME(l): Muskularis eksterna (longitudinal); Ser: Serosa; pewarnaan HE (Weichmann, 2013)

## 2.2 Model *Colitis-associated Colon Cancer*

Model *Colitis-associated colon cancer* merupakan model penelitian kanker kolon dengan predisposisi kolitis. Model *colitis-associated colon cancer* menggunakan AOM dan DSS sebagai induktornya (Tanaka *et.al.*, 2003). Model ini banyak digunakan sebagai model penelitian kolitis karena mudah diaplikasikan dan memiliki banyak kesamaan dengan *inflammatory bowel disease* (IBD) pada manusia (Perse *et.al.*, 2012). IBD merupakan gangguan inflamasi kronis usus, yang pada manusia mencakup *Chron's disease* (CD) dan *ulcerative colitis* (UC). CD dapat mempengaruhi semua bagian dari saluran pencernaan, dari mulut ke anus, namun paling sering didapatkan pada bagian distal usus kecil dan usus besar. UC bermanifestasi pada peradangan kolon yang dapat mempengaruhi rektum saja (*proctitis*) atau dapat menyebabkan inflamasi berulang di rektum proksimal, hingga melibatkan sebagian atau seluruh usus besar. Komplikasi jangka panjang yang serius dari peradangan kronis ialah pembentukan kanker kolorektal (Bernstein *et.al.*, 2010). Pada model *colitis-associated colon cancer* didapati gambaran histopatologi serupa UC (Robertis, 2011).

Kanker yang berasosiasi dengan peradangan kronis, mirip dengan kanker lainnya, ditandai dengan hilangnya regulasi pertumbuhan normal, akibat serangkaian mutasi genetik dan perubahan epigenetik pada gen pengatur kanker. Terdapat banyak jalur yang berperan, seperti produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*), sitokin pro-inflamasi dan *chemokine* yang dihasilkan oleh sel imun, yang meningkatkan resiko mutagenesis dan interaksi antara sel kanker dengan lingkungan mikro tumor (Shaker et al, 2010). Peradangan juga mempengaruhi pola metilasi DNA dan modifikasi histon. Cyclooxygenase (COX-2) yang memetabolisme asam arakhidonat menjadi prostaglandin, menunjukkan peningkatan ekspresi pada jaringan yang meradang dan mempengaruhi proliferasi sel, apoptosis dan angiogenesis (Rubin *et.al*, 2012).

## 2.3 Kanker Kolon

### 2.3.1 Pengertian

*Colorectal cancer* atau dikenal sebagai *ca colon* atau kanker usus besar adalah suatu bentuk keganasan yang terjadi pada kolon, rektum, dan appendiks (usus buntu). Perubahan dari kolonosit normal menjadi jaringan adenomatosa dan akhirnya karsinoma kolon menimbulkan sejumlah mutasi yang mempercepat pertumbuhan sel.

### 2.3.2 Etiologi

Secara umum dinyatakan bahwa untuk perkembangan kanker kolon dan rektum merupakan interaksi berbagai faktor yakni faktor lingkungan dan faktor genetik. Faktor lingkungan yang beragam diperparah dengan faktor predisposisi genetik atau defek yang didapat dan berkembang menjadi kanker kolon dan rektum (Sjamsuhidayat, 2006) Terdapat tiga kelompok kanker kolon dan rektum berdasarkan patogenesisnya, yaitu 1) kelompok yang diturunkan (*inherited*) yang

mencakup kurang dari 10% dari kasus kanker kolon dan rektum, 2) kelompok sporadik, mencakup sekitar 70% dan 3) kelompok familial, mencapai 20% (Robbins, 2005).

Kelompok yang diturunkan adalah pasien yang waktu dilahirkan sudah dengan mutasi sel germinativum (*germline mutation*) pada salah satu alel dan terjadi mutasi somatik pada alel yang lain. Contoh alel yang bermutasi adalah FAP (*Familial Adenomatous Polyposis*) dan HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*). Kelompok sporadik membutuhkan dua mutasi somatik, satu pada masing-masing alelnya. Terakhir, kelompok familial tidak disebabkan karena sindrom diatas, dan lebih dari 35% terjadi pada usia muda. Pada kelompok ini, ada kemungkinan peran dari faktor lingkungan memainkan peran yang dominan. (Weinberg *et.al*, 2007)

### 2.3.3 Faktor Resiko

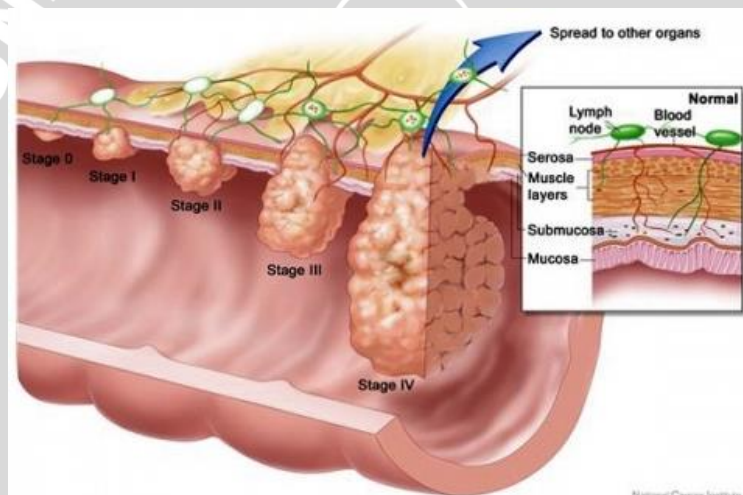
Terdapat banyak faktor yang dapat mempengaruhi kanker kolon. Faktor resiko yang tidak dapat berubah diantaranya riwayat kanker kolon atau polip adenomatus pada keluarga, riwayat inflamasi kronis usus besar. *American Cancer Society* dan beberapa organisasi lain merekomendasikan dilakukannya *screening* sejak usia muda pada orang-orang dengan faktor resiko diatas (Levin *et.al*, 2008).

Faktor resiko yang dapat diubah diantaranya kurangnya aktivitas fisik, obesitas, konsumsi daging yang tinggi, merokok, konsumsi alkohol tinggi. Menurut penelitian kohort Kirkegaard (2010), kasus kanker kolorektal dapat dicegah dengan pola hidup yang sehat seperti mempertahankan berat badan tubuh yang normal, melakukan aktivitas fisik setidaknya 30 menit sehari, makan makanan bergizi, tidak merokok dan tidak mengonsumsi terlalu banyak alkohol.



### 2.3.4 Patogenesis

Kanker kolorektal biasanya terbentuk secara perlahan dalam durasi 10 hingga 15 tahun (Kelloff *et.al*, 2004). Tumor ini biasanya diawali dengan polip non-kanker. Polip merupakan pertumbuhan jaringan yang terbentuk di dinding kolon yang dapat berpotensi menjadi kanker. Jenis polip, seperti *adenomatous polyps* atau adenoma, merupakan tipe yang kemungkinannya paling besar untuk terbentuk kanker. (Levine *et.al*, 2006) Sekitar 96% kanker kolon merupakan adenokarsinoma yang berasal dari kelenjar. (Stewart *et.al*, 2006) Mayoritas kejadiannya terbentuk dari polip adenomatus yang dapat terdeteksi melalui gambaran X-ray.



**Gambar 2.6 Patogenesis Kanker Kolon**

Keterangan: Dimulai dengan pembentukan polip hingga menginvasi dinding kolon (Winslow, 2011)

Saat kanker terbentuk di usus besar, jaringan baru tersebut dapat terus tumbuh dan menembus dinding kolon. Kanker yang telah menginvasi dinding juga dapat mengalami penetrasi ke pembuluh darah maupun pembuluh limpa. Biasanya dengan jalur tersebut sel-sel kanker akan mengalami metastasis ke limfonodus di sekitarnya. Melalui pembuluh darah, sel kanker juga dapat

bermigrasi ke liver atau paru-paru, rongga abdomen dan tempat lain seperti ovarium.

#### 2.3.4.1 Patogenesis *colitis-associated colon cancer*

Patogenesis *Colitis-associated colon cancer* (CAC) memiliki beberapa karakteristik yang membedakan dengan kanker kolon lainnya. Displasia pada CAC muncul pada area yang lebih luas dan diinisiasi oleh pelepasan sitokin pro-inflamasi dan proses *signaling* akibat peradangan kronis (Terzic *et.al*, 2010). Proses peradangan yang mencetuskan pembentukan sitokin pro-inflamasi ini dapat berasal dari ekstinsik (diinduksi oleh kondisi peradangan kronis seperti IBD) atau intrinsik (diinduksi oleh peradangan dan sel inflamasi yang berada di lingkungan tumor) (Mantovani *et.al*, 2008). Kanker akibat peradangan kronis, mirip dengan kanker lainnya, ditandai dengan hilangnya regulasi pertumbuhan normal, yang dihasilkan dari serangkaian mutasi genetik dan perubahan epigenetik pada gen yang berhubungan dengan pengaturan kanker. (Feagins *et al*, 2009)

Produksi sitokin pro-inflamasi dapat menginduksi mutasi pada onkogen dan *tumor-suppressor* gen (APC, p53, K-ras), juga menyebabkan instabilitas genom melalui mekanisme yang beragam. Inflamasi persisten memfasilitasi pencetusan tumor, melalui proliferasi aktif dan keterlibatan anti-apoptosis pada sel *pre-malignant*, pertumbuhan hingga metastasis tumor.

Inflamasi kronis pada CAC menyebabkan kerusakan oksidatif pada DNA, menyebabkan mutasi p53 pada sel tumor dan sel yang meradang (Choi *et.al*, 2002). Pada penelitian menggunakan mencit, inflamasi kronis kolon dipicu melalui administrasi Dekstran Sodium Sulfat (DSS), mengakibatkan adenoma kolon secara minimal. Adenoma ini dapat ditingkatkan dengan pemberian Azoxymethane (AOM) sebelum DSS (Neufert *et.al*, 2007). Mutagenesis akibat

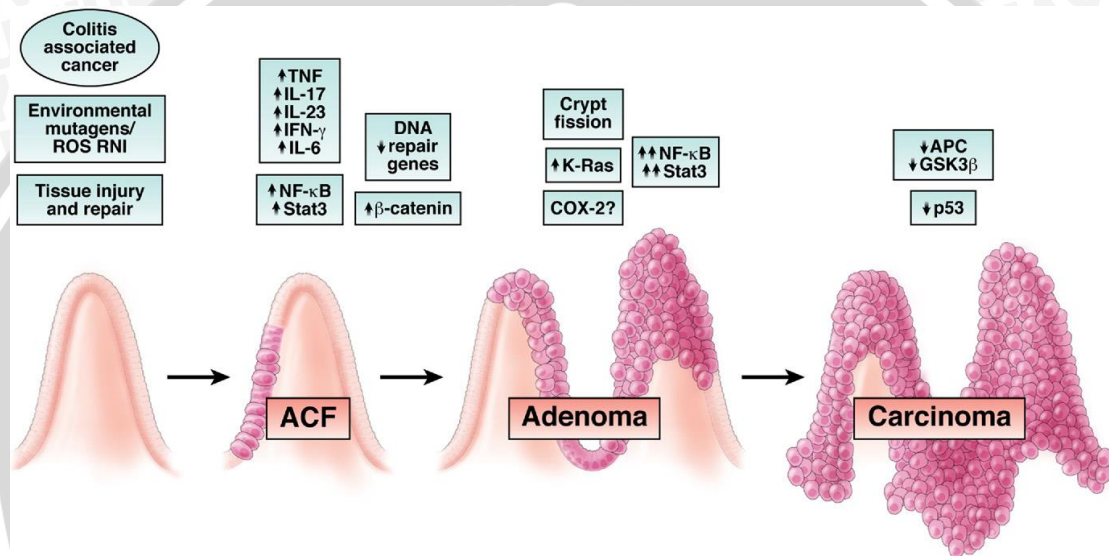
inflamasi dapat juga mengakibatkan inaktivasi atau represi gen MMR sehingga ROS secara langsung dapat mengoksidasi dan menonaktifkan enzim *mismatch repair* (Collota *et.al*, 2009).

Pada CAC, tumor diinfiltrasi oleh berbagai jenis sel imun. Sel imun bawaan seperti neutrofil, sel mast, sel NK, sel dendritik maupun makrofag dapat dideteksi dengan mudah pada jaringan tumor (Atreya, 2008). Keberadaan sel adaptif pada jaringan diketahui memiliki peran ganda sebagai pro dan antitumorigenik. Misalnya sel T, diperlukan untuk peradangan, perkembangan progresifitas kanker, sekaligus membentuk imunitas antikanker (Erdman *et.al*, 2005). Pada sel pre-malignant dan sel imun yang menginfiltrasi kolon, didapati peningkatan aktivasi NF-kB secara bermakna, yang berperan penting dalam perkembangan dan progresivitas tumor (Karin *et.al*, 2006). Aktivasi NF-kB dapat meningkatkan proliferasi sel, angiogenesis, menghambat kematian sel, mencetuskan invasi dan metastasis sel tumor (Barbie *et.al*, 2009).

Sitokin pro-tumorigenik, seperti TNF, IL-6, IL-1 (Poppavinova *et.al*, 2008), secara dominan diproduksi pada lingkungan tumor terutama di lamina propria oleh makrofag dan sel dendritik (Grivennikov *et.al*, 2009). Sitokin dapat berikatan reseptor pada sel epitel, dan menyebabkan aktivasi faktor transkripsi onkogenik seperti NF-kB dan STAT3 (Bromberg *et.al*, 2009). Aktivasi ini akan menghambat fungsi apoptosis sel epitel, sehingga menghambat proliferasi dan progresivitas tumor.

COX-2 juga berperan penting pada patogenesis CAC, terekspresi secara dominan (~85%) pada kanker kolon manusia (Chung, 2000). COX-2 adalah mediator sintesis prostaglandin yang mengalami upregulasi secara dominan pada CAC. COX-2 diketahui dapat menghambat apoptosis dengan meningkatkan ekspresi Bcl2 melalui *mitogen-activated protein kinase* atau *phosphoinositide 3-kinase-AKT signaling pathways*. Prostaglandin E2 juga dapat

mengaktivasi jalur *catenin-dependent* yang mendukung *survival* dan proliferasi sel tumor (Tessner *et.al*, 2004). COX-2 dapat menstimulasi tumor angiogenesis dengan menginduksi produksi VEGF dan *basic fibroblast growth factor* (Jones *et.al*, 1999) juga meningkatkan penyebaran tumor dengan mengubah properti perlekatan sel dan meningkatkan aktivitas matriks metalloproteinase (Tsuji *et.al*, 1997).



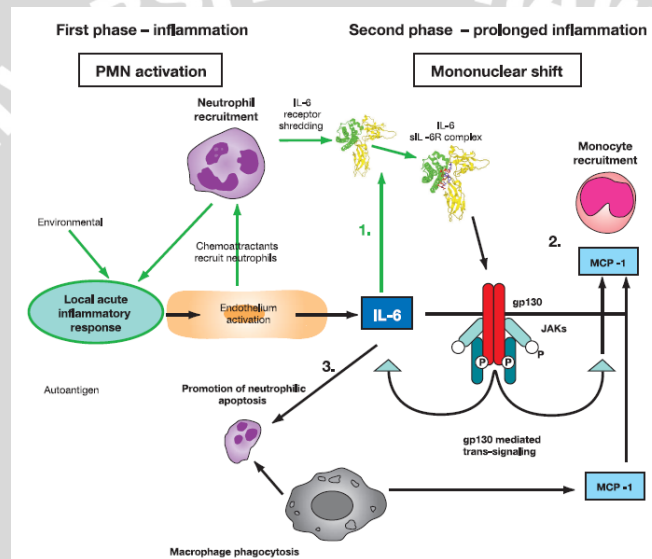
**Gambar 2.7 Patogenesis Colitis-associated Colon Cancer**

Keterangan: Inflamasi kronis yang menyebabkan CAC ditandai dengan produksi sitokin proinflamasi yang dapat menginduksi mutasi onkogen dan tumor suppressor gen (APC, p53, K-ras) dan instabilitas genom melalui berbagai jalur. Inflamasi persisten memfasilitasi pencetus tumor, melalui proliferasi aktif dan keterlibatan anti-apoptosis pada sel *pre-malignant*, pertumbuhan hingga metastasis tumor. (Terzik, 2010)

### 2.3.4.2. Peran Infiltrasi Limfosit

Inflamasi kronis, termasuk pada CAC, ditandai dengan infiltrasi limfosit secara dominan pada jaringan yang meradang. IL-6 berperan penting dalam peralihan inflamasi akut menjadi inflamasi kronis (Kaplanski *et al*, 2003). Reseptor IL-6 luruh dari permukaan neutrofil yang mendominasi fase akut, membentuk sIL-6R (*soluble IL-6 receptor*). sIL-6R ini membentuk kompleks dengan IL-6 yang dihasilkan endotel maupun sel stromal, kemudian berikatan

dengan protein transduksi gp130, menginduksi *Janus Kinase* (JAKs) yang mengaktifasi STAT sehingga sel stromal akan mensekresikan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), sehingga menyebabkan rekrutmen sel mononuklear ke area inflamasi (Gambar 2.8). Aktivasi gp130 juga menginduksi apoptosis neutrofil. Fagositosis neutrofil oleh makrofag akan meningkatkan produksi TGF-beta dan MCP-1 (Gabay, 2006). MCP-1 merupakan mediator infiltrasi selular yang dapat mempengaruhi limfosit T bermigrasi menuju jaringan (Carr *et.al*, 1994).

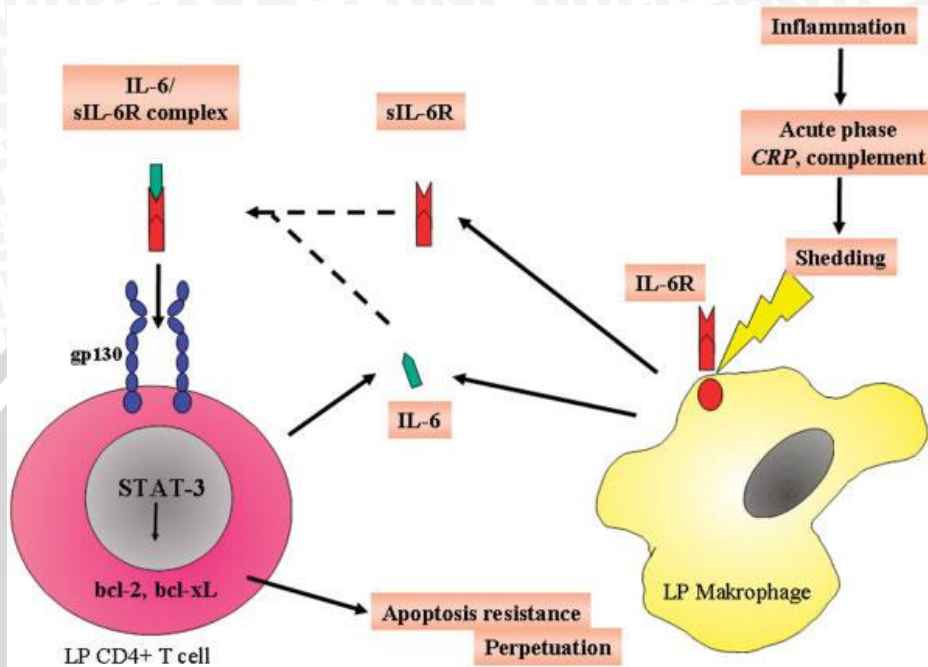


**Gambar 2.7 Infiltrasi Limfosit pada Inflamasi Kronis**

Keterangan: Saat respon inflamasi akut, IL-6 berikatan dengan sIL-6R, mengadakan transnaling melalui gp130 dan menyebabkan rekrutmen limfosit ke jaringan. (Gabay, 2006)

Limfosit dapat terakumulasi di lamina propria, menyebabkan inflamasi yang berkepanjangan akibat peran IL-6, dimana limfosit resisten terhadap apoptosis. Kompleks IL-6-sIL-6R berikatan dengan gp130 pada permukaan sel limfosit T. Proses yang ini disebut IL-6 *transignaling* kemudian menginduksi aktivasi STAT3, yang akan mencetuskan resistensi terhadap apoptosis melalui aktivasi antiapoptosis bcl-2 dan bcl-xL. IL-6 juga berkontribusi pada diferensiasi limfosit menjadi Th17 yang kemudian memproduksi sitokin proinflamasi seperti

TNF, IL-8, dan IL-6. Sitokin ini akan mengaktifkan neutrofil dan fibroblast untuk menghasilkan matrik metalloproteinase yang akan memperparah kerusakan jaringan.



**Gambar 2.8 Akumulasi Limfosit Anti-apoptosis**

Keterangan: Pengaktifan sel T limfosit melalui IL-6 menyebabkan translokasi STAT-3, induksi antiapoptosis bcl-2 dan bcl-xL, sehingga limfosit pada lamina propria resisten terhadap apoptosis. (Mudter, 2007)

### 2.3.5 Gambaran Klinis

Pada tahap awal, kanker kolon seringkali asimtomatik. Perjalanan kanker kolon diawali dengan pembentukan polip, tumbuhnya daging kecil di dinding usus besar. Polip ini makin lama makin bertambah besar dan dapat berdarah atau mengobstruksi usus. Gejala klinis yang perlu diwaspadai diantaranya:

1. Pendarahan dari rektum
2. Darah pada faeces atau setelah defekasi
3. Feses berwarna gelap atau kehitaman
4. Feses berubah bentuk

5. Nyeri pada perut bawah
6. Rasa tidak nyaman, atau rasa ingin defekasi padahal tidak perlu
7. Diare atau konstipasi cukup lama
8. Penurunan berat badan (Cappell, 2005)

### 2.3.6 Diagnosis

#### 2.3.6.1 Diagnosis Klinis

Menurut Zahari (2002), gejala dan tanda yang menunjukkan nilai prediksi tinggi terhadap akan adanya kanker kolon dan rektum dapat ditandai dengan

1. Keluhan utama dan pemeriksaan klinis
  - a. Perdarahan per anum disertai peningkatan frekuensi defekasi dan atau diare selama minimal 6 minggu (semua umur)
  - b. Perdarahan per anum tanpa gejala anal (di atas 60 tahun)
  - c. Peningkatan frekuensi defekasi atau diare selama minimal 6 minggu (di atas 60 tahun)
  - d. Massa teraba pada *fossa iliaca dekstra* (semua umur)
  - e. Massa intra luminal di dalam rektum
  - f. Tanda-tanda obstruksi mekanik usus (ileus obstruksi)
  - g. Setiap penderita dengan anemia defisiensi Fe (Hb<11 gr% pada pria dan Hb<10gr% pada wanita pasca menopause)
2. Pemeriksaan colok dubur
  - a. Dilakukan pada setiap penerita dengan gejala anorektal
  - b. Menetapkan keutuhan sfingter ani
  - c. Menetapkan ukuran dan derajat fiksasi serta jarak tumor dari garis anokutan. Lokasinya 1/3 tengah dan 1/3 distal rektum

### 3. Pemeriksaan penunjang

Berdasarkan bukti yang ada, terdapat tiga macam pemeriksaan penunjang yang efektif di dalam diagnosis kanker kolon yakni enema barium, endoskopi, dan CT – pneumokolon.

#### a. Enema barium dengan kontras ganda

Pemeriksaan ini cukup aman dan sensitif (65-95%) dengan keberhasilan prosedur yang tinggi, tidak memerlukan sedasi dan tersedia hampir diseluruh rumah sakit. Namun, ada beberapa jenis lesi yang sering tidak terdiagnosa seperti lesi T1, lesi di rektosigmoid dengan divertikulus dan sekum maupun lesi tipe datar.

#### b. Endoskopi

Jenis endoskopi yang dapat digunakan adalah sigmoidoskopi rigid, sigmoidoskopi fleksibel dan kolonoskopi. Sigmoidoskopi fleksibel lebih efektif dibandingkan dengan yang rigid untuk visualisasi kolon dan rektum. Dapat mendeteksi polip yang berukuran >9mm. Sensitivitas dan spesifisitas kolonoskopi akan semakin tinggi bila persiapan kolon, sedasi dan kompetensi operator semakin baik. Kolonoskopi dapat langsung dilakukan sebagai biopsi untuk diagnostik. namun 5-30% kasus pemeriksaan tidak sampai ke sekum, lokalisasi tumor dapat tidak akurat, dan harus sedasi intravena.

#### c. CT-Pneumokolon

Metode ini dapat memberikan informasi kondisi diluar kolon, termasuk menentukan stadium invasi lokal, metastasis hepar, dan kelenjar getah bening. Namun kerugiannya, polip berukuran kurang dari 10mm tidak dapat terdiagnosis, menghasilkan radiasi



yang lebih tinggi, juga harus dilakukan oleh dokter spesialis radiologi (keterbatasan operator).

Untuk mendeskripsikan kejadian kanker kolon maka kanker dikelompokkan berdasarkan tingkat keparahannya (*staging*). *Staging* merupakan hal yang esensial untuk menentukan pilihan terapi dan menilai prognosis penyakit. Ada banyak sistem *staging* yang dapat digunakan dalam menilai kanker. Dua sistem *staging* yang sering digunakan diantaranya TNM sistem (banyak digunakan di klinis) dan SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) yang digunakan untuk analisis tumor secara deskriptif dan statistik.

Sistem staging SEER yang terbagi atas:

1. Insitu: Kanker yang belum menginvasi dinding kolon atau rektum.
2. Lokal: kanker yang telah tumbuh ke dalam dinding usus besar dan rektum, namun belum menembus dinding dan menyerang jaringan disekitarnya.
3. Regional: Kanker yang telah menyebar melalui dinding usus besar atau rektum dan telah menginvasi jaringan di dekatnya, atau yang telah menyebar ke kelenjar getah bening di sekitarnya.
4. Distant: kanker yang telah menyebar ke bagian lain dari tubuh seperti hati atau paru-paru. (*American Cancer Society, 2011*)

#### 2.3.6.2 Diagnosis Patologi Anatomi

Pada pemeriksaan klinis, biopsi dingin diperlukan untuk mendukung keputusan manajemen terapi pada lesi besar atau lanjutan. Terapi untuk reseksi polip adenomatosa yang berukuran sama atau lebih besar dari 10 mm harus dipertimbangkan dengan hati-hati karena polip ini beresiko menjadi submukosa karsinoma invasif. Konfirmasi histopatologi merujuk pada *revised Vienna Classification* (rVC) (Gambar 2.10), dimana diagnosis diklasifikasikan dalam

empat kategori berdasarkan tingkat keparahan neoplasma dan kedalaman invasi. Klasifikasi ini juga membedakan lesi neoplastik epitel yang terbatas pada mukosa dan yang menembus submukosa (Dixon, 2002).

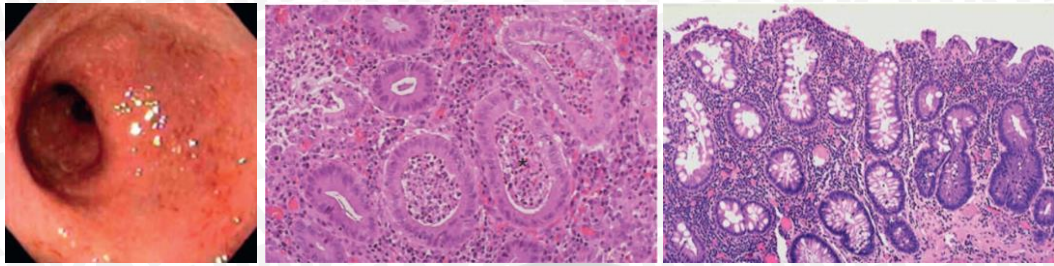
The revised Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia

Category	Diagnosis	Clinical management
1	Negative for neoplasia	Optional follow up
2	Indefinite for neoplasia	Follow up
3	Mucosal low grade neoplasia	Endoscopic resection or follow up*
	Low grade adenoma	
	Low grade dysplasia	
4	Mucosal high grade neoplasia	Endoscopic or surgical local resection*
	4.1 High grade adenoma/dysplasia	
	4.2 Non-invasive carcinoma	

**Gambar 2.9 Klasifikasi Vienna (revised) Neoplasia Epitel Gastrointestinal**

**Keterangan:** Pemilihan manajemen klinis didasari oleh kategori neoplasma (Dixon, 2002)

Gambaran patologis kolitis ulseratif diantaranya peradangan mukosa, ulserasi, dan kerusakan mukosa kronis. Terdapat infiltrasi sel inflamasi mononuclear secara difus di lamina propria. Neutrofil juga mengalami infiltrasi pada lapisan epitel sehingga membentuk abses pada lumen kriptas (Gambar 2.10). Kerusakan lebih lanjut pada mukosa menyebabkan ulserasi yang meluas ke submucosa, dan terkadang hanya menyisakan lapisan muskularis propria.



### Gambar 2.10 Gambaran Endoskopi & Histopatologi Kolitis Ulseratif

Keterangan: (A) Gambaran endoskopi colitis ulseratif dengan eritema pada mukosa (B) Histopatologi mukosa kolon dengan kolitis ulseratif aktif, terlihat abses dalam kripta yang didominasi oleh eksudat neutrophil (\*). Submukosa menunjukkan peradangan intens. Kelenjar yang meradang ini mengalami perubahan morfologi dengan hilangnya sel goblet, inti hiperkromatik dengan inflamasi atypia. (C)Sebelah kiri menunjukkan kelenjar kolon normal, sebelah kanan menunjukkan distorsi kripta dengan dysplasia, indikasi pertama perkembangan colitis ulseratif ke arah keganasan (Klatt, 2010)

### 2.3.7 Pengobatan

Keputusan pengobatan dibuat oleh pasien dan dokter setelah mempertimbangkan opsi atau pilihan terbaik yang bersedia berdasarkan tingkat keparahan, lokasi kanker, dan manfaat juga resiko yang berhubungan. Pada banyak pasien kanker kolon, secara khusus pada *stage* awal, memilih tindakan pembedahan untuk mengangkat tumor. Terapi adjuvan (terapi tambahan pasca operasi) juga dapat diberikan. Adjuvan kemoterapi (obat antikanker) atau radiasi untuk kanker kolon dapat efektif pada pasien 70 tahun ke atas dibanding pasien yang lebih muda (Sanoff & Goldberg, 2007).

Pada karsinoma insitu pembedahan untuk menghilangkan pertumbuhan sel abnormal dapat ditempuh dengan *polypectomy* atau lokal eksisi melalui kolonoskop. Reseksi segemen kolon juga dapat dilakukan apabila tumor terlalu besar untuk dihilangkan dengan eksisi lokal. Pada karsinoma lokal, dilakukan pembedahan reseksi untuk mengangkat kanker dengan jaringan kolon dan kelenjar getah bening disekitarnya.

Pada karsinoma regional, apabila kanker belum menyebar melalui kelenjar getah bening, maka pembedahan reseksi segmen kolon yang mengandung tumor menjadi pilihan terapi. Apabila dari hasil pengecatan terdapat

kemungkinan rekuren, maka terapi radiasi dan atau kemoterapi dapat direkomendasikan. Jika kanker sudah menyebar melalui kelenjar getah bening, maka perlu dilakukan reseksi segmen kolon dan dilanjutkan dengan kemoterapi (Zahari, 2002). Kemoterapi menggunakan fluorouracil (5-FU) telah terbukti dapat memperbaiki prognosis penyakit *stage* 2 maupun 3 dengan mengurangi tingkat rekurensi kanker. (Sargent *et.al*, 2009)

Pada karsinoma metastase jauh (*distant*), kanker telah menyebar ke organ maupun jaringan yang jauh seperti liver, paru, dinding abdomen, maupun ovarium. Tujuan pembedahan (reseksi segmental atau *kolostomy divers*) pada tahap ini ditujukan untuk mencegah obstruksi kolon dan mencegah komplikasi lokal. Apabila hanya ada sedikit metastasis ke liver maupun paru, pembedahan untuk mengangkat tumor metastase ini dapat menjadi pilihan. Namun, pembedahan tidak direkomendasikan untuk semua pasien (Zahari, 2002).

Kemoterapi, maupun radiasi dapat diberikan sendiri maupun dengan kombinasi untuk mengurangi gejala dan meningkatkan angka harapan hidup. Terdapat 3 jenis terapi antibodi monoklonal yang telah disetujui oleh US FDA untuk terapi kanker kolorektal metastase yakni bevacizumab (avastin), cetuximab (erbitux) dan panitumumab (vectibix). Sayangnya, tumor dengan mutasi genetik tertentu tidak dapat diterapi menggunakan cetuximab maupun panitumumab. (Wang *et.al*, 2010)

#### **2.4 Azoxymetana (AOM) dan Dextran Sodium Sulfat (DSS) sebagai model induksi kanker**

Azoxymetana (AOM) adalah suatu karsinogen genotoksik kolon yang digunakan untuk menginvestigasi karsinogenesis pada hewan rodensia. Dextran Sodium Sulfat (DSS) merupakan karsinogen non genotoksik polisakarida sulfat sintesis yang menyebabkan inflamasi usus (*ulcerative colitis* pada hewan

rodensia (Suzuki *et.al*, 2006). Kombinasi AOM dengan agen inflamasi DSS untuk menginduksi kanker kolorektal pada hewan pengerat telah terbukti secara dramatis dapat mempersingkat waktu observasi dengan cara menyuntikkan AOM secara intraperitoneal. AOM/ DSS model juga berlaku pada fokus penelitian perkembangan tumor yang didorong oleh kolitis. Pemberian AOM dengan DSS dalam air minum menyebabkan pesatnya pertumbuhan tumor usus pada mencit selama 10 minggu (Neufert *et.al*, 2007).

Induksi AOM merupakan model yang umum digunakan pada penelitian kanker usus besar. AOM dapat secara khusus mencetuskan kanker kolon dengan patogenesis yang mirip seperti kanker kolon sporadik pada manusia. Setelah administrasi, AOM dimetabolisme menjadi methylazoxymethanol oleh CYP2E1, yang menyebabkan mutasi DNA. Mutasi dominan terjadi pada TGF- $\beta$ ,  $\beta$ -catenin dan K-ras. Perubahan ini pada akhirnya menyebabkan penghambatan apoptosis dan peningkatan siklus sel sehingga mendorong proliferasi sel tumor (Chen, 2009)

Telah diterima secara luas bahwa DSS bersifat toksik pada sel epitel kolon dan menyebabkan defek pada integritas epitel, sehingga meningkatkan permeabilitas lapisan mukosa dan mempermudah perembesan molekul DSS (Perse, 2012). Berdasarkan penelitian Poritz (2007), ditemukan kerusakan pada zonula occludens-1 dan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-10 dan IL-12) pada kolon. Perubahan protein tight-junction dan peningkatan apoptosis epitel juga dilaporkan terjadi pada kasus IBD manusia (Araki, 2010). Paparan DSS menginduksi kolitis akut, karena kolon akan kembali normal setelah administrasi dihentikan. Untuk mempelajari kronisitas, mencit diekspos 3-5 siklus DSS per minggu dengan periode istirahat 1-2 minggu diantaranya. Pada penelitian Melgar (2005), dibandingkan induksi kronisitas pada mencit galur C57BL/6 dan balb/c. Pasca paparan kronis DSS, mencit galur balb/c

pulih dan bebas dari gejala dalam kurun waktu 2 minggu dan pulih secara histopatologi setelah 4 minggu. Itu sebabnya, untuk model kolitis kronis, DSS harus diberikan terus-menerus hingga akhir protokol penelitian.

Beberapa penelitian untuk menyelidiki kerentanan strain terhadap AOM/DSS telah dilakukan. Pada penelitian Suzuki et al, diamati perbedaan sensitivitas terhadap AOM/ DSS pada 4 jenis hewan pengerat (Balb/c, C3H/HeN, C57BL/6N, dan DBA/2N). Protokol yang digunakan dalam penelitian ini termasuk suntikan tunggal AOM (10mg/kgBB) intraperitoneal diikuti oleh 1% (berat/ volume) DSS dalam air minum selama 4 hari. Terdapat frekuensi tumor 100% pada mencit Balb/c dan hanya 50% pada tikus C57BL/6N. C3H/HeN dan DBA/2N tikus tidak menunjukkan bentukan adenokarsinoma tetapi hanya beberapa adenoma. (Suzuki et.al, 2006)

## 2.5 Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*)

### 2.5.1 Taksonomi

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: Magnoliopsida (berkeping dua/ dikotil)
Sub Kelas	: Rosidae
Ordo	: Santales
Famili	: Loranthaceae
Genus	: Dendrophthoe
Species	: <i>Dendrophthoe pentandra</i> (L.) Miq. (Ma, 2013)



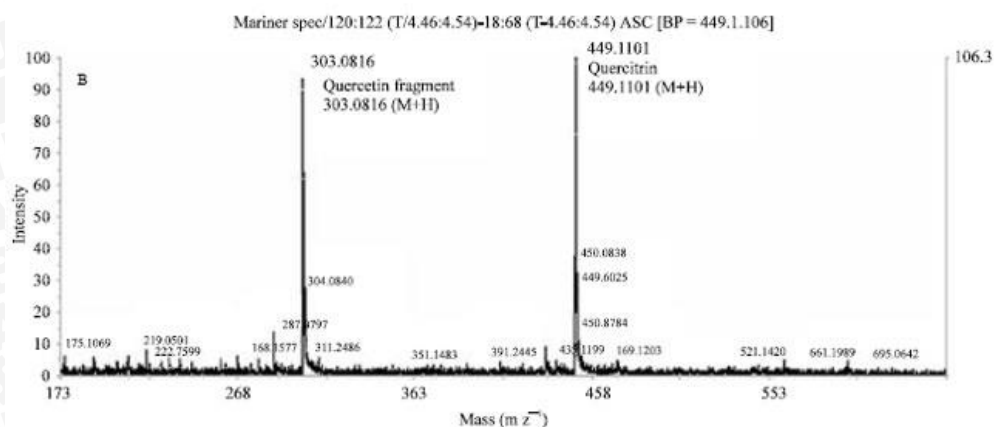
**Gambar 2.11 Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*)**

Keterangan: Hemi-parasit ini dapat tumbuh hingga ketinggian 2m, bentuk menyerupai semak dengan batang coklat gelap yang tebal. Daun kasar, tebal, dan sedikit melengkung ke atas di bagian tepinya. Bentuk daun elliptical dengan panjang 5-15 cm, lebar 2,5-10 cm. Daun muda berwarna merah keunguan, sedangkan daun dewasa berwarna hijau. Tunas berwarna oranye berkembang menjadi bunga kemerahan dengan stelata berwarna putih keabu-abuan. Ketika bunga mekar, lima kelopak sempit melipat sehingga menunjukkan bagian dalam berwarna oranye dan luar berwarna kehijauan. Bunga tumbuh bergerombol, 3-5 bunga per kluster. (Yong, 2014)

### 2.5.2 Potensi Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*)

Pada sebuah penelitian, telah dibuktikan bahwa *Dendrophthoe pentandra* mampu menghambat proliferasi sel kanker, menginduksi apoptosis, mengikat radikal bebas secara bermakna dengan aktivitas anti-kanker sebagai fungsi yang dominan (Widowati, 2013). Senyawa yang terkandung dalam benalu dan kemungkinan beraktivitas antikanker adalah flavonoid, tanin dan asam amino (Artanti *et.al*, 2006).

Pada penelitian pendahuluan Artanti (2003), aktivitas antioksidan yang terkandung pada daun benalu tergantung pada pelarut yang digunakan saat proses ekstraksi. Pelarut yang menghasilkan efek antioksidan paling tinggi ialah ethanol. Pada penelitian selanjutnya, dilakukan analisis ekstrak etanol daun benalu menggunakan *liquid chromatography mass spectroscopy* (LC-MS) (Gambar 2.12) dan diketahui bahwa kandungan ekstrak didominasi oleh quercitrin (Gambar 2.13), yakni glikosida yang terbentuk dari ikatan quercetin dan rhamnose (quercetin-3-rhamnoside) (Artanti, 2006).

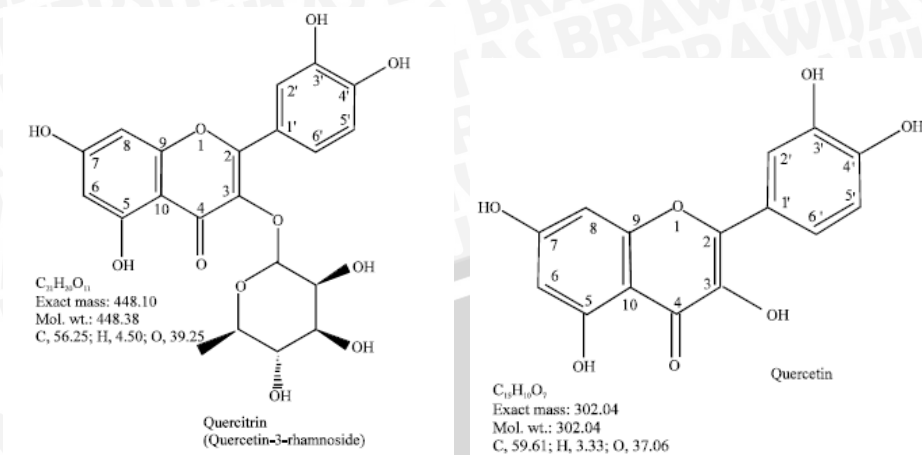


**Gambar 2.12 Hasil Analisis LC-MS Ekstrak Etanol *Dendrothoe pentandra***

Keterangan: Terlihat 2 peak pada spectrum MS dengan  $m/z$  302 dan 448. Menurut referensi,  $m/z$  448 sesuai dengan berat molekul quercitrin, dan  $m/z$  302 sesuai dengan berat molekul quercetin. (Artanti, 2006)

Quercetin merupakan kandungan utama dari flavonoid benalu, dan didapati kadar quercetin yang lebih tinggi pada benalu mangga dibanding benalu pada tumbuhan lain (Muthi *et.al*, 2008). Senyawa ini memiliki efek karsinostatik dan antivirus, menekan proliferasi sel, memodifikasi sintesis eicosanoid, melindungi *low-density* lipoprotein dari oksidasi, mencegah agregasi platelet, menstabilkan sel imun dan menginduksi relaksasi otot jantung. Sifat-sifat ini menyebabkan quercetin dipertimbangkan memiliki potensi farmakologis untuk berbagai kondisi patologi seperti kanker, infeksi virus, radang atau alergi, hipertensi dan atherosclerosis. (Formica *et.al*, 1995).





**Gambar 2.12 Struktur Molekul Quercitrin dan Quercetin**  
 Keterangan: (Kiri) Struktur kimia Quercitrin, yakni Quercetin yang berikatan dengan rhamnose (quercetin-3-rhamnoside); (Kanan) Struktur kimia Quercetin (Materska, 2008)

Sifat antioksidan dan antiinflamasi dari senyawa quercetin mampu menghambat proses karsinogenesis. Quercetin juga mampu menghambat ekspresi protein p53 mutan, tirosin kinase, *heat shock protein*, dan siklooksigenase, serta menunjukkan afinitas yang sama dengan tamoxifen pada estrogen reseptor (Lamson *et.al*, 2000). Quercetin juga dapat menghambat infiltrasi neutrofil (Souto *et.al*, 2011). Pada penelitian Sato *et.al* (1997), flavonoid quercetin diketahui dapat menekan ekspresi IL-8 dan MCP-1, juga menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B oleh TNF- $\alpha$  pada kultur sel synovial dari pasien rheumatoid arthritis. Efek inhibisi MCP-1 ini juga dibuktikan oleh Ishikawa, *et.al.* (1999) pada penelitian menggunakan kultur sel mesangial dan glomerulus.

Beberapa penelitian yang telah dilakukan terhadap benalu mangga sebagai langkah awal menuju fitofarmaka antara lain adalah studi fitokimia untuk mengidentifikasi kandungan senyawa aktif dan efek toksisitas. Uji selektivitas sitotoksitas benalu mangga menunjukkan pada konsentrasi 100 ppm ekstrak etanolik maupun ekstrak air tidak menunjukkan sifat sitotoksik pada sel normal (viabilitas sel B16 < 0%). Uji toksisitas akut pada benalu mangga tidak diperoleh

dosis yang menyebabkan kematian hewan uji, sehingga hanya dapat ditemukan LD50 semu untuk mencit sebesar 16,0962 g/kg BB (Khakim *et.al*, 2000).

