

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker kolorektal

2.1.1 Definisi kanker kolorektal

Kanker kolorektal adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus).¹⁵

2.1.2 Etiologi

Etiologi kanker usus besar sama seperti kanker lain belum jelas hingga kini, tapi sudah diperhatikan adanya kaitan dengan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Terdapat faktor tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi yaitu:

1. Usia

Risiko kanker kolorektal meningkat seiring bertambahnya usia. Usia 40 tahun merupakan usia dimana diagnosis kanker kolorektal mulai meningkat tajam. Pasien kanker kolorektal 90% terjadi diatas usia 50 tahun.¹⁶

2. Faktor herediter

Risiko terkena kanker kolorektal untuk masyarakat umum adalah 1/50, risiko terkena kanker bagi generasi pertama pasien meningkat 3 kali menjadi 1/17, jika dalam keluarga generasi pertama terdapat 2 orang penderita risikonya naik menjadi 1/6.¹⁷

3. Faktor lingkungan

Pola hidup sosial dan kultural mempengaruhi terjadinya kanker kolorektal. Pada sebuah studi, individu yang bermigrasi dari daerah risiko rendah ke daerah risiko tinggi akan cenderung menyerupai populasi di area tersebut.¹⁸

Sedangkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah:

1. Pola Diet dan Nutrisi

Masyarakat yang diet tinggi lemak, tinggi kalori, dan diet rendah serat cenderung berisiko besar untuk mengalami kanker kolorektal. Perubahan pola makan dapat menurunkan risiko kanker ini hingga 70%.

Insiden kanker ini meningkat pada orang yang gemar mengonsumsi daging merah maupun daging yang telah diproses. Sebuah penelitian, individu yang mengonsumsi sayur dan buah-buahan memiliki risiko kanker kolorektal lebih kecil.¹⁹

2. Aktivitas Fisik dan Obesitas

Kurangnya aktivitas fisik menjadi salah satu faktor yang menyebabkan terjadinya obesitas. Aktivitas fisik yang baik dan konstan dalam jangka waktu panjang dapat memberikan efek peningkatan kapasitas metabolik tubuh, penurunan tekanan darah, dan meningkatkan mortalitas usus. Sebaliknya, tidak adanya aktivitas fisik menyebabkan penimbunan hormon, peningkatan kadar insulin dan *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1), pemicuan regulator pertumbuhan tumor,

gangguan respons imun dan stres oksidatif, sehingga memicu terjadinya kanker kolorektal.²⁰

2.1.3 Klasifikasi Tumor

Derajat keganasan karsinoma kolorektal berdasarkan gambaran histologi dibagi menurut klasifikasi Dukes. Klasifikasi Dukes dibagi berdasarkan dalamnya infiltrasi karsinoma di dinding usus.²¹

Tabel 2. Klasifikasi kanker kolorektal menurut Dukes

Dukes	Dalamnya infiltrasi	Prognosis hidup setelah 5 tahun
A	Terbatas di dinding usus	97%
B	Menembus lapisan muskularis mukosa	80%
C	Metastasi ke kelenjar limfe	65%
C1	kelenjar limfe dekat tumor primer	35%
C2	dalam kelenjar limfe jauh	
D	Metastasis jauh	<5%

2.1.4 Lokasi

Embriologi usus besar berasal dari usus tengah dan usus belakang. Bagian traktus digestivus yang berasal dari usus tengah dimulai dari duodenum tepat di sebelah distal muara duktus biliaris dan berlanjut ke tautan dua pertiga proksimal kolon transversum dengan sepertiga distalnya. Bagian traktus digestivus yang embriologinya berasal dari usus tengah mendapatkan perdarahan yang berasal dari arteri mesenterika superior. Sepertiga distal kolon transversum, kolon descenden, kolon sigmoid, rektum dan bagian atas kanalis analis berasal dari usus belakang dan mendapatkan perdarahan dari arteri mesenterika inferior. Berdasarkan embriologi inilah kolon dapat dibagi menjadi 2, yaitu kolon kanan yang terdiri dari sekum, kolon asenden, fleksura hepatica dan dua pertiga proksimal kolon

transversum serta kolon kiri yang terdiri dari sepertiga distal kolon transversum, fleksura lienalis, kolon desenden, kolon sigmoid dan rektum.^{22,23} Menurut lokasi, kanker kolorektal dapat diklasifikasikan menjadi kanker kolon kanan, kanker kolon kiri, dan kanker rektum. Lokasi tumor pada kanker kolorektal mempengaruhi gejala klinis pada pasien.²²

Penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat melibatkan 1.802 pasien kanker kolorektal menunjukkan distribusi lokasi kanker berturut-turut, kolon asenden 12,7%, fleksura hepatica 4,6%, kolon transversum 6,8%, fleksura lienalis 1,7%, kolon desenden 4,2%, kolon sigmoid 25,4%, rekto-sigmoid 7,3%, dan rektum 24,3%.²⁴

Penelitian di Italia yang melibatkan 4.284 pasien kanker kolorektal menunjukkan distribusi lokasi kanker berturut-turut, kolon asenden 22,4%, kolon transversum 4,1%, kolon desenden 10%, kolon sigmoid 24,9%, anorektal 33,2%, dan 5,4% tidak diketahui letak anatominya secara pasti.²⁵

Penelitian di Iran yang melibatkan 112 pasien kanker kolorektal menunjukkan distribusi lokasi kanker berturut-turut, sekum 12,5%, kolon asenden 8,9%, kolon desenden 8,9%, kolon sigmoid 37,5%, rektum 32,1%.²⁶

Penelitian di India yang melibatkan 245 pasien kanker kolorektal menunjukkan distribusi lokasi kanker berturut-turut, sekum 15,56%, kolon ascenden 4,4%, fleksura hepatica 13,33%, fleksura lienalis 2,22%, rektosigmoid 22,44%, sigmoid 35,56%, rektum 4,44%.²⁷

Penelitian di RSUP Kariadi menunjukkan distribusi lokasi kanker kolorektal pada tahun 2010 berturut-turut, kolon ascenden sebesar 12,5%, kolon

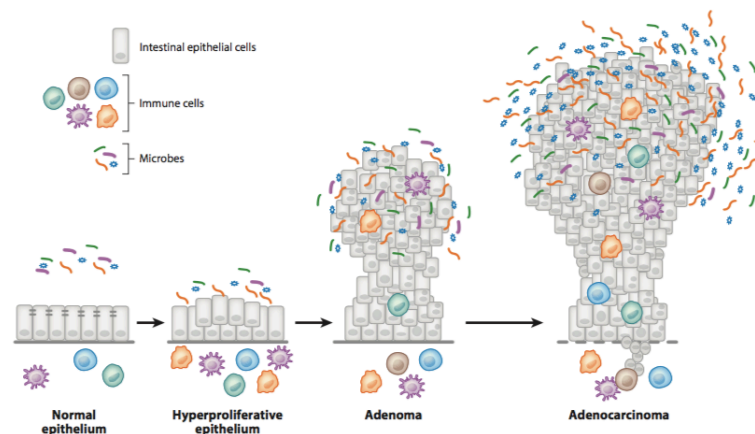
transversum 5,8%, kolon descendens 6,8%, kolon sigmoid 14,4%, rektum 60% dan anus 1,2%.²⁸

Lokasi dan konfigurasi tumor berdampak pada prognosis kanker kolorektal. Tumor yang berada di bawah *peritoneal reflection* (kanker kolon kiri) memiliki *5-year survival rate* lebih buruk daripada yang berada disebelah proksimalnya (kanker kolon kanan) karena pada kolon kiri dan rektum lebih sering terjadi obstruksi daripada kolon kanan. Prognosis lebih buruk berhubungan dengan vaskularisasi dan aliran limfatik serta diferensiasi dari tumor.²⁹

2.2 Patogenesis Kanker Kolorektal

Penelitian mengenai hubungan inflamasi kronik dengan kejadian kanker kolorektal telah banyak diteliti.³⁰ Kondisi inflamatorik, seperti penyakit Crohn dan kolitis ulseratif yang menyebabkan kanker kolorektal, mendukung teori bahwa kanker sering ditemukan pada organ-organ yang mengalami inflamasi.^{30,31}

Pembentukan tumor di usus besar dimulai dengan transisi dari epitel normal ke keadaan hiperplasia, di mana proliferasi sel meningkat. Epitel akan kehilangan bentuk karakteristik serta organisasinya dan menjadi displasia. Displasia ini memiliki potensi untuk berkembang menjadi adenoma non maligna. Dengan pertumbuhan ganas yang terus berlanjut, tumor ini mengembangkan potensi untuk menyebar melampaui usus besar.³²



Gambar 1. Proses kanker kolorektal dari epitel normal ke adenokarsinoma(AACR 2013)

Proses kanker kolorektal dari epitel kolon normal memerlukan serangkaian proses genetik dan faktor inflamasi untuk mengaktifkan dan membentuk lingkungan tumorigenik.³²

Awal pengembangan daerah hiperplasia dapat terjadi sebagai respons terhadap hilangnya gen penekan tumor seperti APC (*Adenomatous Polyposis Coli*). APC merupakan kunci regulator negatif dari β -*katenin* suatu komponen dari jalur sinyal WNT. Normalnya APC akan berikatan dan akan mempromosikan degradasi β -*katenin*. Hilangnya APC akan menyebabkan akumulasi β -*katenin* dan tranlokasi ke nukleus yang akan mengaktifkan gen-gen yang dapat mempromosikan proliferasi. Pengembangan displasia dan kanker kolorektal sangat dipengaruhi oleh keadaan inflamasi usus besar. Pada pasien dengan penyakit radang usus besar kronis baik kolitis ulseratif dan penyakit Crohn meningkatkan risiko timbulnya kanker kolorektal karena inflamasi intestinal kronis merupakan faktor risiko utama. Peradangan yang terjadi di jaringan kolon

yang sehat menyebabkan kripte kolon menjadi displasia. Hambatan antara epitel yang membantu memisahkan bakteri dari sel kekebalan di lamina propria akan mulai rusak. Kerusakan kripte menyebabkan bakteri mudah mengalami translokasi dan mekanisme tubuh secara fisiologi akan meningkatkan sistem imun tubuh.³²

Saat terjadi inflamasi, aktivasi jalur NF- κ B sangat berkontribusi dalam proses inflamasi. NF- κ B berperan dalam aktivasi jalur produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, Tumor Nekrosis Faktor (TNF) dan Siklooksigenase 2 (COX-2), yang sering sangat berlebihan dalam penyakit radang usus kronik.³²⁻³³⁻³⁴

Siklooksigenase2 (COX)-2 adalah enzim yang memproduksi prostaglandin yang merupakan kunci dari modulasi pertumbuhan sel dan *immunosurveillance* sel-sel kanker. Respon inflamasi yang berkontribusi terhadap pengembangan kanker kolorektal termasuk Reaktif Nitrogen Spesies (RNS) dan Reaktif Oksigen Spesies (ROS), dan bila berlangsung kronis akan berfungsi sebagai senyawa genotoksik dan dapat menimbulkan terjadinya kerusakan sel atau jaringan, tergantung pada kemampuan mereka untuk meningkatkan fungsi penghalang epitel dan mekanisme kontra-regulasi.³² Di luar sistem kekebalan bawaan, kedua sel T regulator dan subset sel T helper yang dikenal sebagai sel Th17 memodulasi peradangan di dalam usus besar dan berkontribusi pada kanker kolorektal terkait inflamasi. Perkembangan dan fungsi sel ini dipengaruhi oleh mikroba atau produk mikroba, yang menyoroti ketergantungan peradangan dan mikrobiota dalam membentuk lingkungan pretumor.³¹

Radikal bebas yang normal penting bagi fungsi tubuh dalam memerangi peradangan, membunuh bakteri, dan mengendalikan tonus otot polos pembuluh darah dalam organ-organ tubuh kita. Radikal bebas yang diproduksi dalam proses inflamasi merupakan senyawa yang dapat menimbulkan stress oksidatif yang pada akhirnya dapat memperparah reaksi inflamasi itu sendiri, sehingga menyebabkan penyakit berkembang menuju kearah keganasan.³⁵

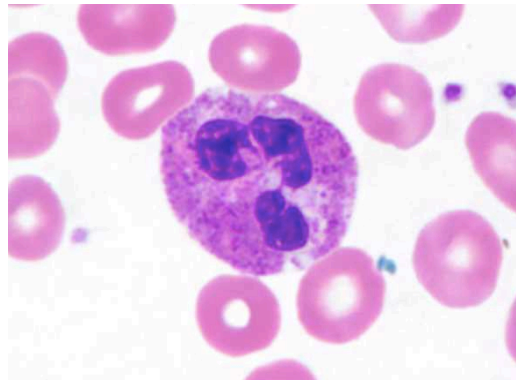
2.3 *Azoxymethane* untuk induksi kanker kolorektal pada hewan coba

Model kanker kolorektal dengan induksi kimiawi yang kerap digunakan untuk mempelajari mekanisme karsinogenesis dan upaya intervensi kemopreventif adalah model AOM. Model ini sangat bernilai karena reproduksibilitas dan potensinya yang tinggi, juga aplikasinya yang sederhana dan relatif mudah dikerjakan.³⁶ AOM merupakan prokarsinogen indirek yang kuat dan stabil. AOM diubah oleh sitokrom p450 menjadi *methylazoxymethane* (MAM) yang dapat memproduksi DNA adducts dan menyebabkan inisiasi tumor. AOM juga merangsang pembentukan O-6-methyl-guanine yang dapat merusak DNA, menyebabkan transisi asam amino G-A (guanin-adenin).³⁷

2.4 Neutrofil

Neutrofil, disebut juga leukosit polimorfonuklear merupakan jumlah yang paling banyak dari populasi sel darah putih dan sebagai perantara fase awal dari reaksi inflamasi. Neutrofil merupakan sel yang berbentuk bola dengan diameter 10-12 μm dengan membranyang banyak. Neutrofil memiliki segmen

yang terbentuk dari 3 sampai 5 lobulus yang saling berhubungan. Sitoplasma neutrofil mengandung granula halus berwarna ungu atau merah muda.³⁸



Gambar 2.Neutrofil (Pagana J 2013)

Rasio sel darah putih dari neutrofil di tubuh umumnya mencapai 50-60%. Sumsum tulang normal orang dewasa memproduksi setidaknya 100 miliar neutrofil perhari, dan meningkat menjadi sepuluh kali lipat ketika terjadi inflamasi. Dalam respon inflamasi, neutrofil adalah fagosit utama dalam sirkulasi darah yang berperan mengenal, mencerna serta menghancurkan mikroba. Neutrofil berperan sebagai barisan pertama sistem pertahanan tubuh dengan cara menghancurkan patogen-patogen yang mengancam melalui mekanisme yang mencakup sistem oksidatif dan non-oksidatif. Mekanisme oksidatif dimediasi oleh pembentukan Reaktif Oksigen Spesies (ROS). Mekanisme oksidatif neutrofil terbagi menjadi dua jalur yaitu *Nicotinamide adenine dinukleotida fosfat* (NADPH) yang digunakan saat neutrofil mengenali bakteri, dan enzim mieloperoksidase saat neutrofil melakukan proses fagositosis. Pengenalan bakteri oleh neutrofil membuat enzim NADPH-oksidadase yang berada di membran neutrofil teraktivasi dan memicu peningkatan konsumsi oksigen secara cepat.³⁹

Pada saat proses fagositosis, patogen yang terikat segera dikelilingi oleh membran sel fagosit dengan penjuruan sitoplasma dan segera diinternalisasi ke dalam vesikel bermembran yang disebut fagosom. Di samping bersifat fagosit, sel neutrofil mempunyai granula lisosom yang berisi enzim, protein, dan peptida yang menjadi perantara respon antimikroba intrasel. Fagosom dapat berfusi dengan beberapa lisosom membentuk fagolisosom. Pada fagolisosom ini kandungan lisosom, utamanya mieloperoksidase, dikeluarkan untuk menghancurkan patogen. Selama proses fagositosis, sel netrofil menghasilkan molekul toksik membantu membunuh mikroorganisme yang ditelan oleh sel tersebut.³⁹

2.4 *Carica pubescens*

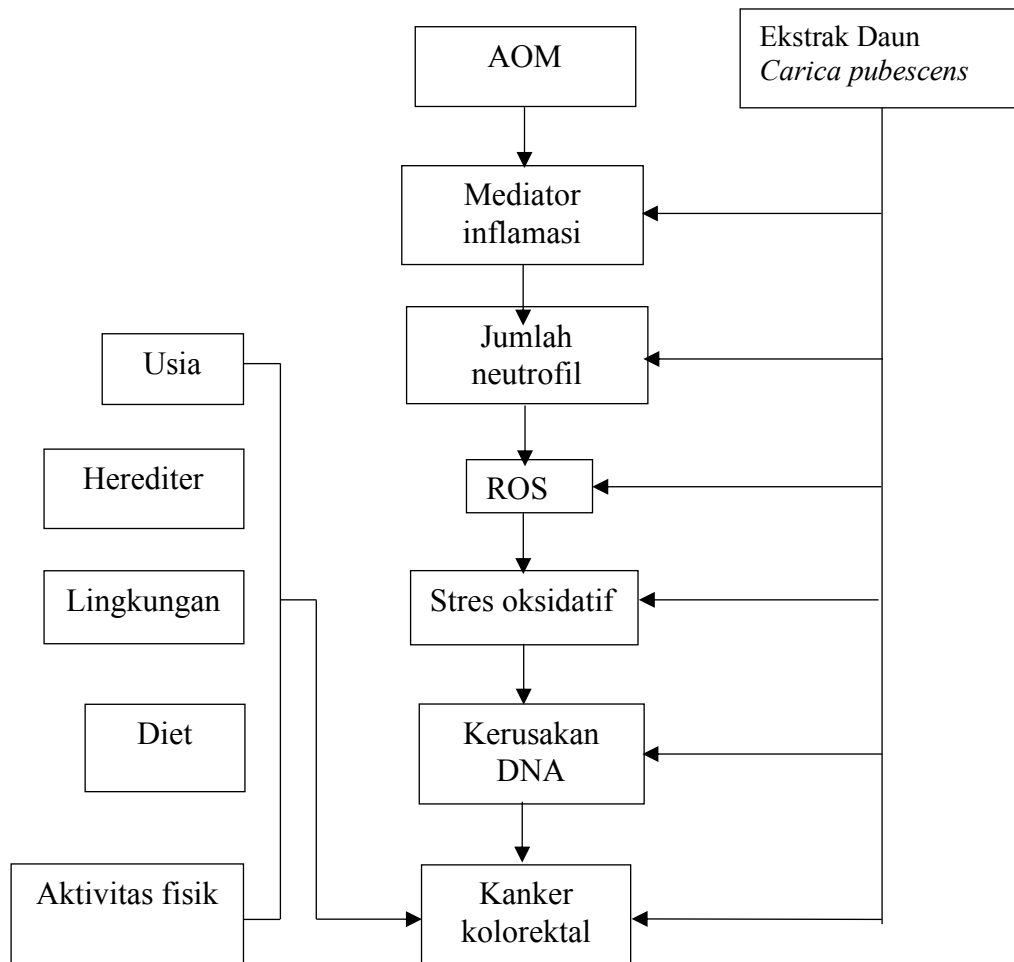
Pasien kanker di Indonesia sering menggunakan tanaman sebagai terapi alternatif baik berupa pengobatan tunggal maupun suplementasi. Salah satu tanaman yang sering digunakan untuk pengobatan kanker di Indonesia adalah *Carica pubescens* atau yang lebih dikenal dengan karika.⁴⁰



Gambar 3. *Carica pubescens*

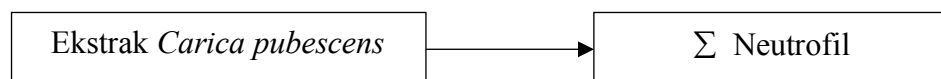
C. pubescens merupakan salah satu famili *Caricaceae* dan satu genus dengan *Carica papaya*. *Carica pubescens* tumbuh khas di dataran tinggi Dieng dan sering ditemukan pada ketinggian 1400 mdpl sampai dengan 2400 mdpl. Genus *Carica pubescens* terbukti mengandung beragam senyawa kimia seperti flavonoid, alkaloid, tannin dan fenol.¹¹ Bagi manusia, flavonoid berguna sebagai antioksidan, antikanker, antibakteri, dan antiinflamasi.⁴¹⁻⁴²⁻⁴³⁻¹² Beberapa penelitian menyebutkan bahwa ekstrak daun *Carica papaya* dapat berfungsi sebagai antiinflamasi seperti pada penurunan jumlah neutrofil pada tikus yang diinduksi oleh *P. gingivatis*. Penurunan sel neutrofil disebabkan karena adanya kandungan flavonoid dari ekstrak daun papaya yang dapat menghambat sintesis *eicosanoid* sehingga penurunan kandungan asam arakhidonat pada jaringan membran fosfolipid sel yang mengakibatkan terhambatnya pelepasan sejumlah mediator inflamasi.⁴⁴

2.5 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

2.7.1 Hipotesis Mayor

Pemberian ekstrak daun *Carica pubescens* memiliki efek terhadap jumlah sel neutrofil pada tikus *Sprague dawley* yang diinduksi *Azoxymethane*.

2.7.2 Hipotesis Minor

- a. Jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 100 mg/kgBB lebih rendah daripada kelompok kontrol yang diinduksi *Azoxymethane*.
- b. Jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 200 mg/kgBB lebih rendah daripada kelompok kontrol yang diinduksi *Azoxymethane*.
- c. Jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 400 mg/kgBB lebih rendah daripada kelompok kontrol yang diinduksi *Azoxymethane*.
- d. Jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 100 mg/kgBB lebih tinggi daripada kelompok dosis 200 mg/kgBB.
- e. Jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 100 mg/kgBB lebih tinggi daripada kelompok dosis 400 mg/kgBB.
- f. Jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 200 mg/kgBB lebih tinggi daripada kelompok dosis 400 mg/kgBB.