

**KARYA AKHIR**

***NETRIN-4 DAN CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN SEBAGAI PENANDA  
KARSINOMA KOLOREKTAL***

***NETRIN-4 AND CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN AS TUMOUR MARKERS  
OF COLORECTAL CARCINOMA***

**UMMUL KHAIR**

**C 108216203**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**NETRIN-4 DAN CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN SEBAGAI PENANDA  
KARSINOMA KOLOREKTAL**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**Ummul Khair**

**C108216203**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**KARYA AKHIR**

**NETRIN-4 DAN CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) SEBAGAI  
PENANDA KARSINOMA KOLOREKTAL**


Disusun dan diajukan oleh :


**UMMUL KHAIR**

Nomor Pokok : C108216203


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
pada tanggal 18 Februari 2021  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui  
Komisi Penasehat

  
dr. Ulang Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D  
Pembimbing Utama


  
Dr. dr.Tenri Esa, M.Si, Sp.PK  
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas

  
dr. Ulang Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D  
NIP. 19680518 199802 2 001



Wakil Dekan Bid. Akademik,

  
Dr. dr. Idris Idris, M.Kes  
NIP. 19671103 199802 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : UMMUL KHAIR

Nomor Pokok : C108216203

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 18 Februari 2021

Yang menyatakan,



Ummul Khair

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Kuasa, Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**NETRIN-4 DAN CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN SEBAGAI PENANDA KARSINOMA KOLOREKTAL**” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Ulung Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Warsinggih, Sp.B-KBD sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abd. Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK, dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK(K), dan dr. Benny Rusli, Sp.PK(K).
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan untuk melanjutkan pendidikan dan mendukung penulis selama menjalani pendidikan.
4. Manajer PPDS FK-UNHAS dr. Ulang Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D, guru, pembimbing akademik sekaligus orang tua kami yang bijaksana yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi

bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.

7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr.Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan mendukung penulis dalam masa pendidikan.
8. dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2015-2017, atas bimbingan dan arahan pada masa-masa awal pendidikan penulis serta selalu memberi nasehat dan motivasi selama pendidikan.
9. Seluruh guru, supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar beserta staf atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan dan membantu dalam pengumpulan sampel di rumah sakit tersebut.
11. Direktur RS Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin beserta staf yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan dan mengumpulkan sampel di rumah sakit tersebut.
12. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K), dan Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin Makassar, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK beserta

staf yang telah membantu selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.

13. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.

14. Kepala Instalasi Laboratorium RS Ibnu Sina, RS Stella Maris, RS Labuang Baji, Kepala Cabang Unit Donor Darah Palang Merah Indonesia (UDD PMI), dan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah memberikan kesempatan dan membantu selama masa pendidikan.

15. Teman sejawat PPDS Ilmu Patologi Klinik, teman seangkatan periode Januari 2017 (dr. Eko Putri Rahajeng, dr. Rini Rahman, dr. Marini Kala Tanan, dr. Ivonne Desiana, dr. Gillian Seiphala, dr. Faigah Aprilia, dr. Anwar Sadaq, dr. Anton Triyadi, dr. Andi Ahmad Tarau) yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

16. Senior-senior terbaikku dr. Fatmawati Ahmad Sp.PK, dr. Nelly Sp.PK, dr. Nunung Meisari Sp.PK, dr. Erika Rosario Simbolon, Sp.PK.

17. Teman-teman sejawat PPDS dan analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.

18. Mba' Nurilawati 'ilha' dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan moril maupun materil secara



langsung maupun tidak langsung, penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Drs. H. Najamuddin, Ibunda Dra. Hj. Utiah, Bapak mertua H. Marzuki S.Pd, dan Ibu mertua Hj. Hasmah, S.Pd atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun material selama ini. Terima kasih kepada saudara-saudara saya tercinta Mayor Syahrul Abadi,ST, Masrur Abadi, ST, drg. Khusnul Khajat, Amirul Haj, S.ST yang telah memberikan dukungan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Tak terhingga ungkapan rasa syukur atas kehadiran Bripka Muh. Hasbi, S.A.P suami ku tercinta yang penuh perhatian dan pengertian dalam susah dan senang bersama anak-anak kami tersayang Muh. Mihraj Syah dan Syifa Syauqiah telah menjadi penyemangat dan kekuatan kami. Terima kasih atas kerelaan, kesabaran dan pengorbanan untuk mengizinkan penulis melanjutkan pendidikan di Makassar sehingga begitu banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Penulis menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan

ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Amin.

Makassar, 18 Februari 2021

Ummul Khair

## ABSTRAK

**Ummul Khair.** *Netrin-4* dan *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) sebagai penanda karsinoma kolorektal

(Dibimbing oleh Uleng Bahrhun dan Tenri Esa)

Karsinoma kolorektal atau *colorectal carcinoma* (CRC) merupakan penyakit keganasan yang berasal dari jaringan kolon dan rectum merupakan penyakit keganasan ketiga terbanyak pada pria dan keganasan kedua terbanyak pada wanita. Risiko berkembangnya CRC meningkat seiring bertambahnya usia, lebih dari 90% kasus terjadi pada orang berusia diatas 50 tahun atau lebih tua. *Carcinoembryonic antigen* (CEA) merupakan salah satu penanda tumor yang paling sering digunakan pada CRC. Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan kadar netrin-4 dengan CEA sebagai penanda rutin skrining dan diagnostik, serta dalam menilai metastasis pada CRC.

Penelitian dengan desain cross sectional ini melibatkan 64 sampel pasien CRC terdiri dari 54 sampel CRC dan 8 sampel non-CRC berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi. Penanda tumor netrin-4 diperiksa menggunakan metode ELISA dan CEA dengan metode ELFA. Seluruh data yang diperoleh dikelompokkan kemudian diolah dengan metode statistik yang sesuai.

Pada penelitian pasien CRC lebih banyak pada laki-laki (57.4%) dibandingkan perempuan (42.6%) dengan rerata usia  $55.30 \pm 11.075$  tahun. Terdapat perbedaan bermakna nilai CEA antara kelompok sampel pasien CRC dan non-CRC ( $p < 0.05$ ), tetapi tidak ditemukan perbedaan bermakna nilai Netrin-4 antara kelompok sampel pasien CRC dan non-CRC ( $p > 0.05$ ). Nilai median pada CEA lebih besar dibandingkan netrin-4 pada kelompok sampel CRC metastasis dan CRC non-metastasis. Sensitivitas dan spesifisitas CEA pada cut off 1,31 masing-masing sebesar 88.89% dan 50.00%. Disimpulkan penanda tumor CEA lebih baik dibandingkan netrin-4 untuk skrining awal CRC. Netrin-4 tidak dapat menggantikan CEA sebagai penanda rutin untuk skrining CRC.

**Kata kunci:** Karsinoma kolorektal, CRC, Netrin-4, CEA

## **ABSTRACT**

**Ummul Khair.** Netrin-4 and Carcinoembryonic Antigen (CEA) as tumour markers of colorectal carcinoma

(Supervised by Uleng Bahrun and Tenri Esa)

Colorectal carcinoma (CRC) is a malignant disease originating from the tissue of the colon and rectum. Based on data from Globocan in 2016, CRC is the third most malignant disease in men and the second most malignancy in women from malignancy cases worldwide. The risk of developing CRC increases with age, More than 90% of cases occur in people over 50 years of age or older. Carcinoembryonic antigen (CEA) is one of the tumor markers most often used in CRC disease. The aim of this study was to compare levels of netrin-4 with CEA as a routine screening and diagnostic marker, as well as to assess metastases in CRC.

This cross sectional study used a sample of CRC and suspected CRC patients. The number of samples in the study was 64 samples, consisting of 54 CRC samples and 8 non-CRC samples based on the results of their histopathological examination. Netrin-4 tumor markers were examined using the ELISA method and CEA with the ELFA method. All data obtained were grouped and then processed by appropriate statistical methods.

The results showed that the sample of CRC patients was more common in men (57.4%) than women (42.6%) with a mean age of  $55.30 \pm 11.075$  years. There was a significant difference in CEA values between the sample groups of CRC and non-CRC patients ( $p < 0.05$ ), but there was no significant difference in Netrin-4 values between the sample groups of CRC and non-CRC patients ( $p > 0.05$ ). The median value of CEA was greater than that of netrin-4 in the metastatic CRC and non-metastatic CRC groups. The obtained sensitivity (88.89%) was obtained for CEA with a cut off of 1.31 ng/mL and specificity (50.00%). CEA is better than netrin-4 for initial screening CRC. Netrin-4 cannot replace CEA as a routine marker for CRC screening.

**Keywords:** Colorectal Carcinoma, CRC, CEA, Netrin-4

## DAFTAR ISI

### Halaman

HALAMAN PENGAJUAN.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
PRAKATA .....	iv
ABSTRAK .....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
1. Tujuan Umum.....	4
2. Tujuan Khusus .....	5
D. Hipotesis.....	5
E. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Karsinoma Kolorektal .....	6

1. Definisi.....	6
2. Epidemiologi.....	6
3. Etiologi dan Faktor Risiko.....	7
4. Patofisiologi.....	11
5. Manifestasi Klinis .....	14
6. Diagnosis.....	15
a. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik.....	15
b. Tes Skrining CRC .....	16
1.Pemeriksaan Feses .....	17
2. Pemeriksaan Sigmoidoskopi.....	17
3. Pemeriksaan CT Kolonografi.....	18
4. Pemeriksaan Kolonoskopi.....	18
c. Pemeriksaan Laboratorium .....	18
d. Pemeriksaan Radiologi.....	20
e. Pemeriksaan Histopatologi dan Biopsi .....	21
7. Staging .....	22
B.Carcinoembriogenik Antigen.....	23
1. Definisi.....	23
2. CEA Mendeteksi Kanker Kolorektal Primer .....	24
3. CEA Mendeteksi Kekambuhan Penyakit .....	25
C. Netrin-4.....	27
1. Definisi dan Fungsi Netrin-4.....	27
2. Netrin-4 Isoform.....	28

3. Netrin-4 dan CEA .....	30
BAB III KERANGKA PENELITIAN .....	32
A. Kerangka Teori.....	32
B. Kerangka Konsep.....	33
BAB IV METODE PENELITIAN .....	34
A. Desain Penelitian .....	34
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	34
1. Tempat Penelitian .....	34
2. Waktu Penelitian .....	34
C. Populasi Penelitian .....	34
D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel .....	34
E. Perkiraan Besar Sampel .....	35
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	36
1. Kriteria Inklusi.....	36
2. Kriteria Eksklusi .....	37
G. Izin Subyek Penelitian .....	37
H. Cara Kerja .....	37
1. Alokasi Subyek .....	38
2. Cara Penelitian .....	38
I. Prosedur Pemeriksaan Kadar Netrin-4.....	39
1. Persiapan sampel .....	39
2. Alat dan Bahan .....	39
3. Cara kerja.....	40
4. Prinsip Tes .....	41
5. Perhitungan Hasil.....	42

6. Nilai Rujukan .....	42
J. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif .....	42
K. Metode Analisis .....	44
L. Skema Alur Penelitian .....	45
<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>46</b>
A. Hasil Penelitian.....	46
1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	46
2. Perbandingan Kadar Netrin-4 dan CEA pada Kelompok Pasien CRC dan Non-CRC.....	47
3. Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Prediksi Positif, dan Nilai Prediksi Negatif Kurva ROC kadar CEA pada CRC dan Kurva ROC kadar Netrin-4 pada CRC .....	48
4. Perbandingan Kadar Netrin-4 dan atau CEA pada Kelompok Pasien CRC Metastasis dan Non-Metastasis.....	50
5. Perbandingan Kadar Netrin-4 dan CEA pada Kelompok Pasien CRC Metastasis dan Non-Metastasis berdasarkan Riwayat Tindakan Kemoterapi/Operasi.....	50
B. Pembahasan.....	51
1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	51
2. Perbandingan Kadar Netrin-4 dengan CEA pada Kelompok Pasien CRC dan Non-CRC.....	52
3. Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Prediksi Positif, dan Nilai Prediksi Negatif Kurva ROC kadar CEA pada CRC dan Kurva ROC kadar Netrin-4 pada CRC .....	53
4. Perbandingan Kadar Netrin-4 dan CEA pada Kelompok	



Pasien CRC Metastasis dan Non-Metastasis .....	54
5. Perbandingan Kadar Netrin-4 dan CEA pada Kelompok	
Pasien CRC Metastasis dan Non-Metastasis berdasarkan	
Riwayat Tindakan Kemoterapi/Operasi.....	55
C. Keterbatasan Penelitian.....	55
D. Ringkasan Penelitian.....	56
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	57
A. Simpulan.....	57
B. Saran.....	57
DAFTAR PUSTAKA.....	58
LAMPIRAN.....	64
1. Persetujuan Etik .....	63
2. Naskah penjelasan untuk mendapat persetujuan subyek.....	64
3. Formulir <i>Informed consent</i> .....	67
4. Data penelitian.....	68
5. <i>Curriculum Vitae</i> .....	71

## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	47
2. Perbandingan Kadar Netrin-4 dan CEA pada Kelompok Pasien CRC dan Non-CRC.....	48
3. Uji Diagnostik Kadar CEA pada CRC.....	48
4. Perbandingan Kadar Netrin-4 dengan CEA pada Kelompok Pasien CRC Metastasis dan Non-Metastasis.....	50
5. Perbandingan Kadar Netrin-4 dan CEA pada Kelompok Pasien CRC Metastasis dan Non-Metastasis berdasarkan Riwayat Tindakan Kemoterapi/Operasi .....	50

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Perubahan Sel normal menjadi polip dan Karsinoma kolorektal...	13
2. Interaksi Molekuler pada jalur <i>suppressor</i> .....	14
3. Diferensiasi karsinoma kolorektal.....	22
4. Struktur Netrin dan Reseptor Netrin.....	27
5. Gambaran PA Netrin-4 pada Ganglia Akar Dorsal.....	29
6. Nomogram <i>Harry King</i> .....	36
7. Kurva ROC kadar CEA pada CRC .....	48
8. Kurva ROC kadar netrin-4 pada CRC.....	49

## DAFTAR SINGKATAN

AFP	: <i>α-fetoprotein</i>
APC	: <i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
CAP	: <i>College of American Pathologist</i>
CBC	: <i>Complete Blood Count</i>
CEA	: <i>Carcinoembryonic Antigen</i>
CRC	: <i>Colorectal Carcinoma</i>
CDC	: <i>Centers of Disease Control</i>
CIN	: <i>Chromosomal Instability</i>
CIMP	: <i>CpG Island Methylator Phenotype</i>
CT scan	: <i>Computed Tomography</i>
DCC	: <i>Deleted in Colorectal Cancer</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
<i>EPCAM</i>	: <i>Epithelial Cell Adhesion Molecule</i>
ERK	: <i>Extracellular Signal Regulated Kinase</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FAP	: <i>Familial Adenomatous Polyposis</i>
FIT	: <i>Fetal Immunochemical Test</i>

FOBT	: <i>Fecal Occult Blood Test</i>
GTP	: <i>Guanosine triphosphate</i>
GLOBOCAN	: <i>Global Burden of Cancer Study</i>
HNPCC	: <i>Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer</i>
IBD	: <i>Inflammatory Bowel Disease</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon-<math>\gamma</math></i>
KRAS	: <i>Kirsten Rat Sarcoma</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
MAP	: <i>Mitogen Activated Protein</i>
MLH1	: <i>MutL Homolog 1</i>
MSH2	: <i>MutS Homolog 2</i>
MSI	: <i>Microsatellite Instability</i>
MMR	: <i>Mismatch Repair</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility</i>
NICE	: <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>

PETscan	: <i>Pesitron Emission Tomography Scan</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide-3-kinase</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
RS	: Rumah Sakit
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
STR	: <i>Short Tandem Repeats</i>
TP53	: <i>Tumor Protein-53</i>
USG	: Ultrasonografi
Unc5A	: <i>Uncoordinated 5 A</i>

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Karsinoma kolorektal atau *colorectal cancer* (CRC) merupakan penyakit 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) (Society AC, 2014). Kebanyakan karsinoma kolorektal berkembang dari adenoma, poliposis maupun *inflammatory bowel disease* (IBD). Pada kebanyakan kasus adenoma, diperlukan waktu lebih dari 10 tahun untuk bertransformasi menjadi kanker. Etiologi terjadinya karsinoma kolorektal belum diketahui pasti, diduga terdapat beberapa faktor risiko antara lain usia, diet, gaya hidup, dan faktor herediter (Levin B, 2008).

Menurut *American Cancer Society*, karsinoma kolorektal merupakan kanker ketiga terbanyak dan menjadi penyebab kematian kedua terbanyak pada pria dan wanita di Amerika Selatan dan Eropa Barat (Clarisse E, 2012). Berdasarkan survei *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) 2018 insiden karsinoma kolorektal di seluruh dunia menempati urutan ketiga dengan insiden 1650 dari 100.000 penduduk atau sekitar 10,2 % dan menduduki peringkat keempat sebagai penyebab kematian pada kasus kanker dengan jumlah 694 dari 100.000 penduduk atau sekitar 8,5%.

Data dari GLOBOCAN Negara Indonesia untuk kasus CRC menempati urutan ketiga kanker terbanyak setelah kanker payudara dan kanker paru, hasil studi Syamsuhidjat (1986) yaitu 1.8 per 100.000 dengan merujuk data pada tahun 2000-2010 yang dikumpulkan oleh divisi bedah digestif RS Cipto Mangunkusumo yang menyimpulkan bahwa insiden CRC pada laki-laki adalah 52 % dan sisanya pada perempuan (Sudoyo et al, 2013). Kanker usus besar di Makassar berdasarkan jumlah penderita yang dirujuk ke RS Wahidin Sudirohusoda, 2018 tercatat 700 kasus dan menempati urutan pertama kanker usus besar di Indonesia dengan insiden Laki-laki lebih besar dari perempuan (Warsinggih, 2018).

Deteksi dini stadium awal lesi dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas keganasan ini. Tes penyaring/skrining berguna untuk mengetahui karsinoma kolorektal secara dini sehingga dapat diberikan penanganan yang cepat dan tepat. Beberapa metode pemeriksaan telah banyak digunakan untuk mendeteksi dini adanya karsinoma kolorektal meliputi riwayat medis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium khusus, penanda tumor seperti *Carcinoembryonic antigen* (CEA), kolonoskopi, biopsi, *Computed tomography* (CT scan), Ultrasonografi (USG), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), X-ray, *Pesitron Emission Tomography Scan* (petscan) dan angiografi (Dna, 2014).

*Carcinoembryonic antigen* (CEA) merupakan salah satu penanda tumor (tumor marker) yang sudah banyak digunakan secara luas di seluruh dunia. Pada karsinoma kolorektal, CEA telah menjadi parameter



pemantauan utama untuk deteksi dini kekambuhan (relaps) *pasca* pengangkatan tumor secara bedah, radiasi, atau kemoterapi. Hasil pemeriksaan dari serum penderita, CEA ditemukan meningkat terutama pada stadium lanjut, dan 50% pasien CRC dengan sel tumor yang sudah bermetastase hingga ke kelenjar getah bening dan meningkat pada 75% pasien CRC yang sudah mengalami metastasis dan tidak memerlukan tindakan invasif, akan tetapi CEA dianggap kurang sensitif dan spesifik dalam mendeteksi letak kanker. (Casciato DA, 2004).

Netrin-4 dianggap sebagai parameter terbaru yang dapat mendeteksi dan menentukan prognostik penyakit karsinoma kolorektal. Netrin-4 merupakan protein yang berperan dalam sistem nervus embrionik yang mengontrol proses proliferasi dan migrasi stem sel dewasa. Netrin-4 dianggap dapat mengubah proliferasi dan apoptosis sel tumor secara tidak langsung. Netrin-4 dapat memberikan aktivitas angiogenik melalui pengikatan neogenin dan mengurangi perkembangan karsinoma kolorektal. Song et al tahun 2015 mengungkapkan adanya peranan netrin-4 yang memicu proliferasi dan motilitas sel kanker lambung melalui reseptor neogenin1.

Penelitian Clarisse et al menyimpulkan adanya pengecilan tumor kolorektal tikus setelah penyuntikan netrin-4. (Clarisse et al tahun 2014). Netrin-4 juga terekspresi pada progresifitas tumor hingga menyebabkan terjadinya metastasis terutama pada kelenjar limfe (Jayachandran, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Carolin 2019 menyimpulkan adanya

peningkatan kadar netrin-4 pada tikus menunjukkan lebih banyak ditemukan pada metastasis daripada non metastasis pada karsinoma kolorektal.

Berdasarkan uraian ini dan minimnya penelitian netrin-4 maka peneliti tertarik untuk membandingkan kadar dari netrin-4 dengan CEA pada pasien karsinoma kolorektal termasuk ada tidaknya metastasis.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut, maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah netrin-4 bisa jadi penanda untuk CRC?
2. Apakah netrin-4 sama atau lebih baik dibandingkan CEA?
3. Apakah netrin-4 bisa dijadikan penanda metastasis?

## **C. Tujuan Penelitian**

### 1. Tujuan Umum

- a. Menganalisis perbandingan Netrin-4 dan CEA untuk digunakan sebagai penanda rutin skrining dan diagnostik CRC.
- b. Menganalisis perbandingan Netrin-4 dan CEA dalam menilai metastasis pada CRC.

## 2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui dan membandingkan kadar netrin-4 dan kadar CEA pada pasien CRC dan non-CRC.
- b. Menghitung sensitivitas dan spesifisitas masing-masing dari netrin-4 dan CEA pada pasien CRC.
- c. Membandingkan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing maupun kombinasi penanda tumor netrin-4 dengan CEA pada pasien CRC
- d. Membandingkan kadar netrin-4 dan CEA pada pasien CRC metastasis dan non-metastasis.

## **D. Hipotesis**

Terdapat peningkatan kadar netrin-4 dan kadar CEA dalam menilai ada tidaknya metastasis pada pasien CRC.

## **E. Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai kadar netrin-4 dan CEA pada pasien CRC, termasuk dalam menilai ada tidaknya metastasis.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan acuan untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Karsinoma kolorektal**

##### **1. Definisi**

Karsinoma kolorektal merupakan penyakit keganasan pada kolon dan atau rektum. Secara istilah, kanker memiliki arti yang sama dengan tumor ganas. Tumor atau neoplasma adalah pertumbuhan massa jaringan yang abnormal dan berlebihan. Tumor ada yang bersifat jinak dan ganas. Setiap tumor ganas dinamai berbeda sesuai dengan asalnya masing-masing. Adapun tumor ganas yang berasal dari epitel disebut dengan karsinoma; dari mesenkim disebut sarkoma; dari jaringan fibrosa disebut fibrosarkoma; dan dari kondrosit disebut kondrosarkoma (Kumar *et al.*2007).

##### **2. Epidemiologi**

Karsinoma kolorektum merupakan keganasan ketiga terbanyak pada pria (746.000 kasus, 10%) dan keganasan kedua terbanyak pada wanita (614.000 kasus, 9,2%) dari kasus keganasan seluruh dunia. Terdapat variasi geografi yang luas terhadap kejadian karsinoma kolorektum pada seluruh dunia. Kejadian terbanyak terdapat pada Australia dan Selandia Baru dengan rata-rata insiden pada pria 44,8 dan pada wanita 32,2 per 100.000 penduduk) angka kejadian terendah pada Afrika barat dengan insiden pada pria 4,5 dan pada wanita 3,8 per 100.000 penduduk) (Globocan, 2016).

Karsinoma kolorektal di Indonesia menempati urutan ketiga dari keganasan dengan rasio pada laki-laki dan perempuan sama. Adapun angka estimasi insidensinya sebanyak 292.600 dan mortalitasnya 214.600 untuk kasus karsinoma kolorektal (*International Agency for Research on Cancer*, 2016). Kanker usus di Makassar berdasarkan jumlah penderita yang dirujuk ke RS Wahidin Sudirohusoda, 2018 tercatat 700 kasus dan menempati urutan pertama kanker usus besar di Indonesia dengan insiden Laki-laki lebih besar dari perempuan (Warsinggih, 2018).

### **3. Etiologi dan Faktor Risiko**

Sampai saat ini penyebab pasti dari karsinoma kolorektal belum diketahui. Menurut *Centers of Disease Control (CDC)* (2013), risiko berkembangnya karsinoma kolorektal meningkat seiring bertambahnya usia. Lebih dari 90% kasus terjadi pada orang-orang berumur diatas 50 tahun atau lebih tua. Adapun faktor risiko lainnya yang menyebabkan karsinoma kolorektal ini antara lain: (CDC, 2013)

#### **a. Inflamasi kronis**

*Inflammatory bowel disease (IBD)* yang bersifat kronis merupakan salah satu faktor etiologi yang signifikan dalam menyebabkan perkembangan adenokarsinoma kolorektal. Resiko terkena CRC meningkat 8 hingga 10 tahun. Selain itu, jumlah kasus CRC tinggi pada pasien dengan onset yang cepat dan manifestasinya menyebar (*pancolitis*).

- b. Riwayat personal atau keluarga yang pernah menderita karsinoma kolorektal atau polip kolorektal.

*Riwayat* keluarga satu tingkat generasi dengan riwayat karsinoma kolorektal mempunyai risiko lebih besar 3 kali.

- c. Sindrom genetik seperti *familial adenomatous polyposis* (FAP)

*Familial Adenomatous Polyposis* (FAP) merupakan suatu sindrom predisposisi kanker bawaan, ditandai oleh munculnya ratusan hingga ribuan polip pada usus besar dan rektum (kolorektal) yang bersifat pra-kanker. Seseorang yang terkena FAP pasti akan menderita karsinoma kolorektal pada usia yang relatif muda.

*Familial adenomatous polyposis* (FAP) adalah kelainan genetik bawaan yang bersifat *autosomal dominant*, yaitu mutasi gen *Adenomatous Polyposis Coli* (APC) pada kromosom 5q21. Mutasi pada gen APC menyebabkan kondisi poliposis (muncul polip/benjolan dalam jumlah yang banyak). Selain pada penyakit *Familial adenomatous polyposis*, kondisi ini dapat ditemukan pada seseorang yang menderita sindrom *Gardner* dan sindrom *Turcot* yang mana keduanya merupakan sup tipe dari FAP.

*Familial adenomatous polyposis* (FAP) dapat terjadi pada pria maupun wanita. FAP terjadi pada sekitar satu dari 5.000 hingga 10.000 orang di Amerika Serikat dan menyumbang sekitar 0,5% dari semua

kasus karsinoma kolorektal. (CDC, 2013).

- d. *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome* (HNPCC yang disebut juga *Lynch syndrome*)

Sindrom Lynch, sering disebut *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome* (HNPCC), merupakan kelainan bawaan yang meningkatkan risiko berbagai jenis kanker terutama karsinoma kolorektal. HNPCC disebut juga *Lynch syndrome* karena karakteristik dan sindrom klinis HNPCC pertama kali ditemukan dari studi *Lynch* dkk. Sindrom Lynch biasanya berkembang pada usia 40 tahun atau 50 tahun. Kelainan genetik yang ditemukan pada HNPCC dikaitkan dengan *microsatellite instability* (MSI) kromosom 2p, yaitu adanya insersi atau delesi pada *short tandem repeats* (STR) atau mikrosatelit kromosom yang berada sepanjang genom. Mutasi pada gen *Mismatch Repair* (MMR), gen spesifik yang terkait dengan sindrom Lynch adalah *human mutL homolog 1* (*MLH1*), *human mutS homolog 2* (*MSH2*), *human mutS homolog 6* (*MSH6*), *Postmeiotic segregation increased 2* (*PMS2*), dan *epithelial cell adhesion molecule* (*EPCAM*). (CDC, 2013).

- e. Faktor makanan dan gaya hidup

Komposisi makanan merupakan faktor penting dalam kejadian adenokarsinoma kolon dan rektum. Makanan yang berasal dari daging hewan dengan kadar kolesterol yang tinggi serta kurang mengonsumsi

makanan yang mengandung serat dapat menyebabkan karsinoma kolorektal (Tambunan, 1991). Selain itu juga, insiden kanker ini tinggi kalori dan tinggi lemak hewani yang dikombinasikan dengan gaya hidup yang kurang melakukan aktivitas fisik (*sedentary lifestyle*).

Sebuah studi epidemiologi juga mengindikasikan bahwa konsumsi daging hewan, merokok, dan alkohol merupakan faktor risiko dari karsinoma kolorektal. Menurut CDC (2013) disebutkan juga bahwa interaksi antara bakteri di dalam kolon dengan asam empedu dan makanan diduga memproduksi bahan karsinogenik dan ko-karsinogenik dalam menyebabkan karsinoma kolorektal.

#### f. Iradiasi

Faktor ini jarang menjadi etiologi dalam neoplasia kolorektal, akan tetapi terapi iradiasi pelvis diakui juga bisa menjadi etiologi penyakit ini.

Secara umum perkembangan CRC merupakan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Faktor tidak dapat dimodifikasi: adalah riwayat CRC atau polip adenoma individual dan keluarga, dan riwayat individual penyakit kronis inflamatori pada usus. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi: inaktivitas, obesitas, konsumsi tinggi daging merah, merokok dan konsumsi alkohol. Sementara aktivitas fisik, diet berserat dan asupan vitamin D termasuk dalam faktor protektif (CDC, 2013).



#### 4. Patofisiologi

Karsinoma kolorektal merupakan penyakit yang kompleks dan melibatkan faktor genetik serta respon imun. Perubahan genetik sangat sering dihubungkan dengan kejadian karsinoma. Perubahan dari mukosa normal menjadi karsinoma melibatkan berbagai gen yang spesifik. Ketidakstabilan genom adalah ciri penting yang mendasari karsinoma kolorektal. Mekanisme patogen yang diyakini berperan dalam terjadinya CRC melalui tiga jalur yang berbeda, yaitu *chromosomal instability* (CIN), *microsatellite instability* (MSI) dan *CpG island methylator phenotype* (CIMP) (Marmol *et al*, 2017).

Jalur CIN, yang juga dianggap sebagai jalur klasik merupakan penyebab terbanyak hingga mencapai 80%-85% dari semua kasus CRC, yang ditandai dengan ketidakseimbangan dalam jumlah kromosom, sehingga menyebabkan terjadinya tumor *aneuploid* akibat mutasi kromosom dan tumor kehilangan heterozigositas. Mekanisme yang mendasari CIN termasuk perubahan dalam segregasi kromosom, disfungsi telomer dan respon kerusakan DNA, yang mempengaruhi gen yang terlibat dalam pemeliharaan fungsi sel normal, seperti *adenomatous polyposis coli* (APC), *Kirsten rat sarcoma* (KRAS), *phosphoinositide-3-kinase* (PI3K) dan *tumor protein-53* (TP53). Mutasi APC menyebabkan translokasi  $\beta$ -catenin ke nukleus dan mendorong transkripsi gen yang terlibat dalam tumor dan invasi, sedangkan mutasi pada KRAS dan PI3K menyebabkan aktivasi *mitogen activated protein* (MAP) kinase yang konstan, sehingga meningkatkan proliferasi sel. Akhirnya, mutasi

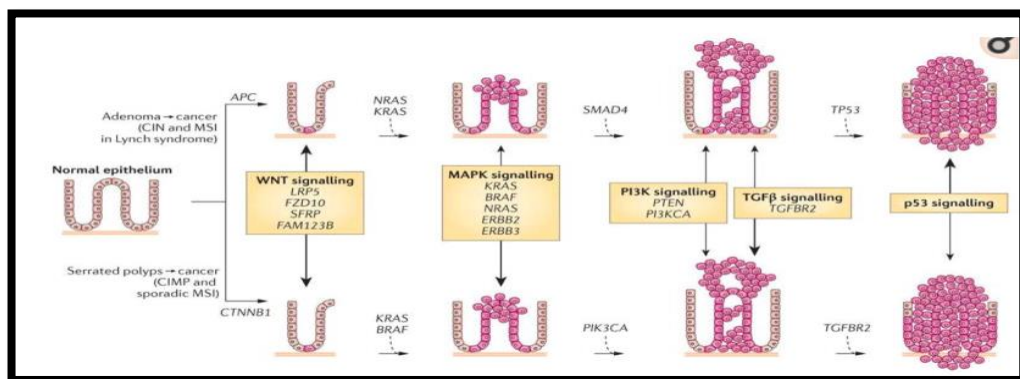
kehilangan fungsi di TP53, yang mengkode p53 menyebabkan entri yang tidak terkontrol dalam siklus sel (Pino et al, 2009).

Jalur ketidakstabilan mikrosatelit disebabkan oleh fenotip yang hipermutatif karena hilangnya mekanisme perbaikan DNA. Kemampuan untuk memperbaiki rantai DNA pendek atau pengulangan pasangan dua sampai lima pengulangan pasangan basa menurun pada tumor dengan ketidakstabilan mikrosatelit. Mutasi cenderung terakumulasi di wilayah tersebut. Hilangnya ekspresi *mismatch repair genes* (MMR) dapat disebabkan oleh kejadian spontan atau mutasi *germinal* (Marmol et al, 2017).

Mutasi gen merubah epitel normal menjadi mikro adenoma hingga menjadi adenoma intermediet yang melibatkan mutasi gen K-ras. Gen K-ras merupakan proto onkogen yang mengkode protein pengikat *guanosine triphosphate* (GTP) 21 k-Da yang mengalami mutasi pada tahap awal karsinoma kolorektal pada 35 – 42% kasus. Selama perkembangan karsinoma kolorektal, sel epitel dapat kehilangan polaritas sel (Gracovic, 2011).

Variasi faktor lingkungan yang mempengaruhi karsinogenesis kolorektal kemungkinan besar tercermin dalam heterogenitas kanker kolorektal. Hilangnya stabilitas genom dan / atau epigenomik telah diamati pada sebagian besar lesi neoplastik awal di usus besar. Hilangnya stabilitas genom dan epigenomik mempercepat akumulasi mutasi dan perubahan epigenetik pada gen penekan tumor dan onkogen, yang

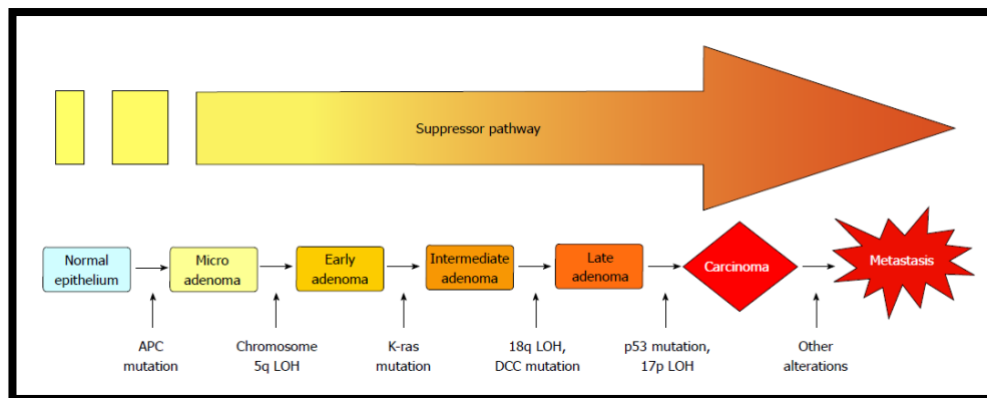
mendorong transformasi maligna sel usus besar melalui ekspansi klonal. Evolusi sel epitel normal pada kolon menjadi adenokarsinoma pada umumnya mengikuti perkembangan dari perubahan epigenetik, genetik dan histologis secara bersamaan (Gambar 1).



**Gambar 1:** Perubahan Sel Normal Menjadi Polip Dan Karsinoma Kolorektal (Marmol *et al*, 2017).

Dalam model pembentukan karsinoma kolorektal 'klasik', sebagian besar kanker muncul dari polip yang dimulai dengan kriptografi yang menyimpang, yang kemudian berkembang menjadi adenoma awal (berukuran <1 cm, dengan histologi tubular atau tubulovillous). Adenoma kemudian berkembang menjadi adenoma lanjut (berukuran > 1cm, dan / atau dengan histologi vili) sebelum akhirnya menjadi kanker kolorektal. Proses ini didorong oleh akumulasi mutasi dan perubahan epigenetik dan membutuhkan waktu 10–15 tahun untuk terjadi, tetapi dapat berkembang lebih cepat dalam rangkaian tertentu.

Selain peran gen K-ras, mutasi gen *deleted in colorectal cancer* (DCC) (18q21.2) berperan pada perubahan adenoma intermediet menjadi tahap lanjut sedangkan mutasi p53 berperan pada perubahan adenoma tahap lanjut menjadi karsinoma (Gambar 2).



**Gambar 2:** Interaksi Molekular pada Jalur *Supressor* (Gracovic,2011)

Protein K-ras memiliki peran penting dalam proses mitosis, differensiasi dan apoptosis. K-ras meregulasi *Raf-mitogen-activated protein kinase* (MEK) dan *extracellular signal regulated kinase* (ERK) dalam pengendalian progres siklus sel. Jika terjadi mutasi pada K-ras maka jalur ras *signaling* akan terganggu dan berujung pada tumorigenesis (Pavlopoulou, 2014).

## 5. Manifestasi Klinis

Tanda dan gejala dari karsinoma kolorektal sangat bervariasi dan tidak spesifik. Keluhan utama pasien dengan CRC berkaitan dengan besar dan lokasi dari tumornya. Tumor yang berada pada kolon kanan, dimana isi kolon berupa cairan, cenderung tetap tersamar hingga bergejala lanjut. Sedikit kecenderungan menyebabkan obstruksi karena

lumen usus lebih besar dan feses masih encer. Gejala klinis sering berupa rasa penuh, nyeri abdomen, perdarahan dan simptomatik anemia (menyebabkan kelemahan, pusing dan penurunan berat badan) (Kumar, *et al.*,2007).

Tumor yang berada pada kolon kiri cenderung mengakibatkan perubahan pola defekasi sebagai akibat iritasi dan respon refleks, perdarahan, mengecilnya ukuran feses, dan konstipasi karena lesi kolon kiri yang cenderung melingkar mengakibatkan obstruksi. Sedangkan, tumor pada rektum atau sigmoid biasanya prognosisnya lebih jelek. (Kumar *et al.*, 2007). Beberapa pasien pada tahap lanjut bisa mengalami komplikasi berupa obstruksi atau perforasi (WHO,2000).

## **6. Diagnosis**

Untuk menegakkan diagnosis karsinoma kolorektal dapat dilakukan secara bertahap, antara lain:

### **a. Anamnesis dan pemeriksaan fisik**

Penderita datang pada dokter dengan keluhan *habit bowel*: diare atau obstipasi, sakit perut tidak menentu, sering ingin defekasi namun tinja sedikit, perdarahanampur lendir. gejala mirip sindroma penyakit disentri. Penyakit yang diduga disentri, setelah pengobatan tidak ada perubahan, perlu dipertimbangkan karsinoma kolon dan rektum terutama penderita orang dewasa dan umur lanjut. Anoreksia dan berat badan semakin menurun merupakan salah satu simptom

karsinoma kolon dan rektum tingkat lanjut.

Pemeriksaan fisik tidak banyak berperan kecuali colok dubur yang dilakukan pada pasien dengan perdarahan ataupun gejala lainnya. Pada tingkat pertumbuhan lanjut, palpasi dinding abdomen kadang-kadang teraba massa di daerah kolon kanan, kiri Hepatomegali jarang terjadi. (Tambunan,1991)

Colok dubur merupakan cara diagnostik sederhana melalui perabaan (palpasi) dinding lateral, posterior, dan anterior; serta spina iskiadika, sakrum dan *coccygeus* dapat diraba dengan mudah. Metastasis intraperitoneal dapat teraba, pada bagian anterior rektum kantong douglas dapat teraba sebagai akibat infiltrasi sel neoplastik. Sebesar 50% dari karsinoma kolorektal dapat dijangkau oleh jari, sehingga colok dubur merupakan cara yang baik untuk mendiagnosa kanker kolon (Schwartz, 2005).

#### **b. Tes Skrining CRC**

Tes skrining ini memang dapat dideteksi dini melalui serangkaian pemeriksaan. Seseorang yang beranjak lansia disarankan untuk melakukan pemeriksaan rutin guna menghindari adanya sejumlah penyakit yang muncul seiring dengan bertambahnya usia. Beberapa macam pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mendeteksi adanya karsinoma kolorektal, antara lain: (Winawer, 2015).

## 1. Pemeriksaan Feses

Pemeriksaan feses ini akan meliputi beberapa pemeriksaan, di antaranya:

- a. Pemeriksaan *fetal immunochemical test* (FIT) atau FIT-DNA, Pemeriksaan yang satu ini dilakukan dengan menggabungkan beberapa pemeriksaan guna mendeteksi adanya perubahan DNA pada feses yang tidak bisa dilihat hanya dengan menggunakan mikroskop.
- b. Pemeriksaan darah samar atau *fecal occult blood test* (FOBT). Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui adanya kandungan darah (hemoglobin) yang terdapat pada feses. Pemeriksaan yang dilakukan dengan menempatkan feses pada kartu khusus yang diberi bahan kimia. Jika feses positif mengandung darah (hemoglobin), kartu akan berubah warna (*Benzidine test*).

## 2. Pemeriksaan Sigmoidoskopi

Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara memasukkan selang tipis yang dilengkapi dengan sigmoidoskopi (kamera kecil) dan lampu yang dimasukkan melalui anus menuju usus besar bagian bawah (*colon sigmoid*). Sigmoidoskopi sendiri dilakukan untuk melihat adanya kanker atau polip yang dilengkapi dengan alat untuk mengambil sampel jaringan yang akan diperiksa di bawah mikroskop. (Dna, 2014).

### **3. Pemeriksaan CT Kolonografi**

Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan *CT scan* untuk menampilkan gambar usus secara keseluruhan dengan jelas, agar mudah untuk dianalisis. Kemudian, setelah dipastikan bahwa peserta mengidap karsinoma kolorektal, dokter akan melakukan pemeriksaan lanjutan guna menentukan tahapan (stadium) kanker. Beberapa pemeriksaan penunjang yang dilakukan setelah melakukan *CT scan*, antara lain *PET scan*, *rontgen* dada, dan MRI. (Dna, 2014).

### **4. Pemeriksaan Kolonoskopi**

Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang hampir mirip dengan sigmoidoskopi, tetapi menggunakan selang yang lebih panjang mencapai keseluruhan bagian colon. (Dna, 2014).

#### **c. Pemeriksaan Laboratorium**

pemeriksaan laboratorium yang dianjurkan pada pasien CRC, yaitu: (Scottish G, 2016)

##### **1) *Complete Blood Count* (CBC)**

Pada kasus perdarahan saluran cerna yang bersifat kronik dapat dijumpai anemia normositik normokrom.

##### **2) Kimia Darah**

Pemeriksaan kimia darah dapat ditemukan hipokalemia



disebabkan adanya mual, muntah dan diare. Kelainan fungsi hati juga dapat ditemukan apabila penderita mengalami metastasis ke hati, (misalnya Gamma GT).

### 3) Penanda Tumor

Penanda tumor atau tumor marker adalah zat yang dapat ditemukan di dalam tubuh sebagai penanda adanya tumor atau kanker. Pemeriksaan tumor marker biasanya dilakukan pada pasien yang memiliki risiko kanker, atau dicurigai terserang kanker serta dalam pengobatan kanker.

Beberapa alasan mengapa pemeriksaan tumor marker penting untuk dilakukan, diantaranya: (Casciato DA, 2004).

- 1) Mendeteksi jenis, ukuran, dan tahapan atau stadium kanker.
- 2) Mengatahui apakah sel kanker sudah menyebar ke jaringan ke bagian tubuh lain (metastasis).
- 3) Menentukan metode pengobatan kanker yang tepat.
- 4) Memprediksi tingkat keberhasilan pengobatan.
- 5) Memantau perkembangan hasil pengobatan kanker.
- 6) Mendeteksi kanker yang muncul kembali setelah pengobatan selesai.
- 7) Mendeteksi dini kanker pada orang yang berisiko tinggi menderita kanker.

Penanda tumor pada CRC yang rutin digunakan adalah *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) dan *Cancer Antigen 19-9* (CA 19-9). Penanda tumor CEA dan CA 19-9 tidak dapat digunakan dalam membantu untuk skrining CRC pada pasien karena sensitivitasnya yang sangat rendah pada CRC stadium awal. Kadar dari kedua penanda tumor ini dapat meningkat pada berbagai keadaan lain seperti pankreatitis, kanker paru, kanker payudara, ataupun bronkhitis kronis. Walaupun demikian, penanda tumor tersebut dapat dimanfaatkan untuk menentukan prognosis pasien dan monitoring terapi CRC. (Casciato DA, 2004).

#### **d. Pemeriksaan Radiologi**

Pemeriksaan radiologi pada CRC dilakukan untuk menilai seberapa jauh penyebaran kanker dan memantau respon tubuh terhadap terapi. Beberapa pemeriksaan radiologi yang bisa dilakukan antara lain: (Dna, 2014).

- 1) Kolonoskopi
- 2) *Computed Tomography* (CT) *scan* dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI).
- 3) *Ultrasound*
- 4) *Chest X-Ray*

5) *Positron Emission Tomography (PET) scan*

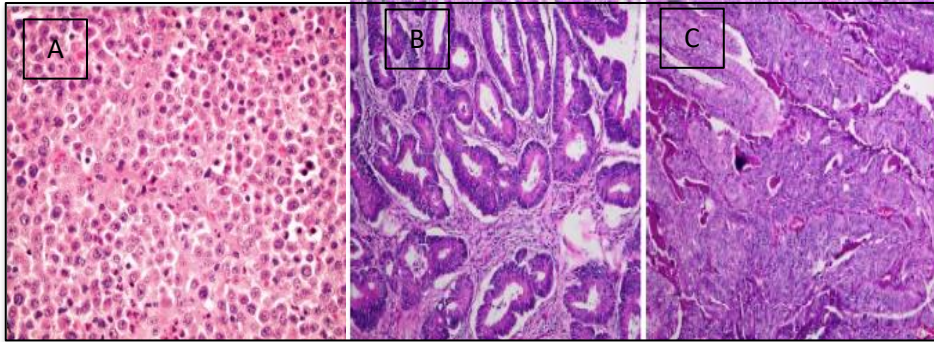
6) Angiografi

**e. Pemeriksaan Histopatologi dan Biopsi**

Pemeriksaan histopatologi dan biopsi pada CRC merupakan pemeriksaan *gold standard* yang diperlukan untuk diagnosis karsinoma kolorektal adalah invasi ke submukosa melalui muskularis mukosa. Lebih dari 90% karsinoma kolorektal adalah adenokarsinoma. Lesi dengan karakteristik menyerupai adenokarsinoma tetapi terbatas pada mukosa setelah pengangkatan tidak menimbulkan risiko metastasis. (Salvo S et al., 2014).

*The College of American Pathologist (CAP)* merekomendasikan suatu sistem derajat diferensiasi yang dapat diadopsi yaitu *two-tiered grading system* dan hanya memakai bentukan glanduler untuk menjadi dasar penentuan derajat. Apabila pada tumor didapatkan lebih dari atau sama dengan 50% struktur glanduler, diklasifikasikan menjadi *low grade (well dan moderately differentiated)*. Apabila tumor menunjukkan struktur glanduler kurang dari 50% diklasifikasikan sebagai *high grade (poorly differentiated dan undifferentiated)*. Berdasarkan klasifikasi WHO tahun 2010, varian-varian lain adenokarsinoma kolorektal adalah musinus adenokarsinoma, karsinoma sel cincin, karsinoma meduler, adenokarsinoma *serrated*, adenokarsinoma tipe *kribriiform-komedo*,

dan adenokarsinoma mikropapiler (Gambar 3). (Shaukat A et al., 2015)



**Gambar 3:** Diferensiasi karsinoma kolorektal

- A. Well differentiated.
- B. Moderately differentiated.
- C. Poorly differentiated (Shaukat A et al., 2015)

## 7. Staging

Derajat keganasan karsinoma kolon dan rektum berdasarkan gambaran histologi dibagi menurut klasifikasi Dukes. Klasifikasi Dukes dibagi berdasarkan dalamnya infiltrasi karsinoma di dinding usus. (Serdar et al.,2014)

- 1) Tahap A: Infiltrasi karsinoma terbatas pada dinding usus, prognosis 97%.
- 2) Tahap B: Infiltrasi karsinoma sudah menembus lapisan muskularis mukosa, prognosis 80%.
- 3) Tahap C: Terdapat metastasis ke dalam kelenjar limfe, prognosis 65%.

- 4) Tahap C1: Beberapa kelenjar limfe dekat tumor primer, prognosis 65%.
- 5) Tahap C2: Dalam kelenjar limfe jauh, prognosis 35%.
- 6) Tahap D: Metastasis jauh, prognosis <5%.

## **B. *Carcinoembryonic Antigen (CEA)***

### **1. Definisi**

*Carcinoembryonic antigen (CEA)* adalah suatu glikoprotein antigen onkofetal yang dalam keadaan normal banyak ditemukan pada masa janin, tetapi konsentrasinya berkurang pada orang dewasa kecuali jika disertai dengan spesifik adanya sel-sel yang berproliferasi abnormal. CEA adalah suatu glikoprotein dengan berat molekul 180-kD. Kadar CEA lebih rendah pada jaringan kolon orang dewasa, tetapi dapat meningkat pada inflamasi atau tumor, pada jaringan endodermal termasuk traktus gastrointestinal, traktus respiratorius, pankreas dan payudara (Huriawati H, 2004).

Gold dan Freedman pada tahun 1965 pertama kali menemukan ekspresi antigen onkofetal dalam jaringan janin manusia dan pada karsinoma kolon dan dikenal dengan CEA. Antigen CEA terdeteksi dalam serum melalui teknik *radiomunoassay* yang pertama kali dikembangkan oleh Thomson et al pada tahun 1969. Batas normal yang lebih rendah bervariasi sesuai dengan laboratorium yang melakukan tetapi biasanya berkisar 2,5-5 ng / mL. Kadar CEA yang meningkat lebih

sering terjadi pada perokok dan pada pasien dengan kondisi inflamasi tetapi jarang melebihi 10 ng / mL. Tes ini juga dapat meningkat pada berbagai karsinoma lain, termasuk kanker paru-paru, payudara, gastrointestinal, dan ginekologi (Fakih, 2006).

## **2. CEA Mendeteksi Karsinoma Kolorektal Primer**

Sensitivitas dan spesifisitas CEA tergantung pada *immunoassay* di tempat populasi pasien yang diuji, dan fasilitas pelaksanaan. Kadar CEA untuk pasien karsinoma kolorektal awalnya rendah dan meningkat seiring dengan progresifitas atau tahap penyakit. Dalam sebuah studi dari 358 pasien dengan diagnosis karsinoma kolorektal, hanya 4% pasien dengan penyakit stadium I mengalami peningkatan CEA (> 5 ng / mL), sedangkan 25%, 44%, dan 65% pasien dengan penyakit stadium II, III, dan IV, masing-masing memiliki tingkat abnormal (Fakih, 2006). Dalam penelitian lain terhadap 319 pasien bedah, CEA meningkat hanya pada 26% pasien yang dapat direseksi dan 72% pasien dengan penyakit yang tidak dapat dioperasi atau metastasis (Moertel, 1993).

Fletcher meninjau sensitivitas dan spesifisitas tes CEA pada berbagai tahap penyakit, Sensitivitas CEA dengan *cut off* > 2,5 ng / mL pada pasien dengan penyakit stadium I dan II adalah 36%, sedangkan spesifisitas 87%. Sensitivitas CEA untuk penyakit stadium III dan IV pada tingkat CEA yang sama adalah masing-masing 74% dan 83%. Sensitivitas menurun sementara spesifisitas meningkat untuk cutpoint

CEA yang lebih tinggi (5 ng dan 10 ng). Sensitivitas yang rendah pada karsinoma kolorektal dini dan spesifisitas yang tidak sempurna pada populasi normal membuat tes ini tidak cocok untuk skrining karsinoma kolorektal primer (Fletcher,1986).

### **3. CEA Mendeteksi Kekambuhan Penyakit**

Parameter CEA telah dipelajari secara luas sebagai penanda untuk kekambuhan penyakit pada pasien yang menjalani reseksi intensif kuratif primer karsinoma kolorektal. Pasien dengan karsinoma kolorektal yang direseksi umumnya kadar CEA mereka dalam beberapa minggu setelah operasi kembali normal dan jika kadarnya tidak menurun pada bulan keempat setelah reseksi patut dicurigai adanya metastasi ke sirkulasi sistemik (Arnaud, 1980 dan Mach 1978).

Spesifisitas dan sensitivitas dalam mendeteksi kekambuhan penyakit sangat tergantung pada *cut off* CEA. Semakin tinggi cutoff untuk kadar CEA abnormal, semakin tinggi spesifisitas dan semakin rendah sensitivitas. berdasarkan cutoff CEA 5 ng/mL, Moertel dan rekannya melaporkan hasil *cutt off* dengan sensitivitas 34%, spesifisitas 84%, dan median *lead time* 4,5 bulan dari deteksi rekurensi klinis ( Moertel, 1993).

Investigasi lain telah mengkonfirmasi sensitivitas dan spesifisitas melebihi 60%. Sensitivitas tertinggi yang dilaporkan (89% dan 91%) dikaitkan dengan penelitian yang sering menerapkan pemantauan CEA (4 hingga 8 minggu) dengan *cut off* abnormal rendah 2,5 hingga 3 ng/mL.

Sebagian besar studi yang mengevaluasi sensitivitas dan spesifisitas CEA dalam mendeteksi kekambuhan tidak membuat stratifikasi pasien berdasarkan tingkat CEA sebelum operasi (sebelum reseksi primer asli). Namun, tidak ada bukti sampai saat ini bahwa CEA akan menjadi tes yang kurang efektif dalam mendeteksi kekambuhan pada pasien dengan CEA normal pada saat diagnosis (Zeng, 1993).

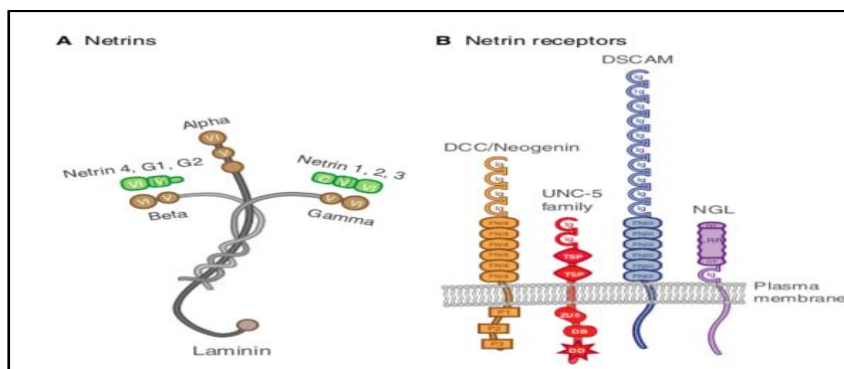
Pemantauan CEA lebih sensitif dalam mendeteksi kekambuhan penyakit daripada tes fungsi hati, USG hati, *rontgen* dada, atau kolonoskopi. Sensitivitas terbukti sebanding dengan *computed tomography* (CT) (Graham, 1998). Peningkatan CEA juga terjadi pada *malignances* lainnya. Kondisi non-neoplastis yang CEA-nya juga meningkat adalah merokok, penyakit peptik ulser, peradangan kandung kemih, pankreatitis, hipotiroid, obstruksi saluran empedu (batu empedu), dan sirosis. Kadar CEA seiring dengan peningkatan derajat keparahan berbagai tumor dan letak penyebarannya. Kadar CEA meningkat pada 50% penderita tumor yang disertai dengan tonjolan *lymph nodes* dan 75% penderita *distant metastasis*. CEA kurang bermanfaat untuk skrining CRC atau evaluasi diagnostik untuk penyakit yang tidak disertai keluhan. Kadar CEA biasanya kembali normal dalam beberapa jam hingga 6 minggu setelah reseksi pembedahan selesai (Chau et al, 2004).



## C. Netrin-4

### 1. Definisi dan Fungsi Netrin-4

Netrin merupakan molekul *diffusible* protein yang terdiri dari molekul ligan yaitu netrins 1, 2, 4, G1a dan G1b dan tujuh reseptor neogenin, *deleted in colorectal cancer* (DCC,) *uncoordinated 5 A* (Unc5A, Unc5B, Unc5C, Unc5D dan A2b) yang memiliki peran dalam mengatur tonus pembuluh darah. Netrin-1 merupakan netrin yang paling banyak diteliti dan berperan sebagai onkogen dan meregulasi pertumbuhan beberapa kanker seperti kanker payudara, neuroblastoma dan adenopankreas. Netrin-2 dan netrin-3 hanya ditemukan pada hewan terutama burung. Netrin-5 merupakan netrin yang paling baru yang berhasil diidentifikasi pada mamalia. Berbeda halnya dengan netrin-4 yang dikenal sebagai netrin-4 yang merupakan netrin yang primer ditemukan dalam perkembangan sistem nervus embrio yang mengontrol proliferasi dan migrasi stem sel neural pada orang dewasa (Gambar 4) (Bruikman, 2019).

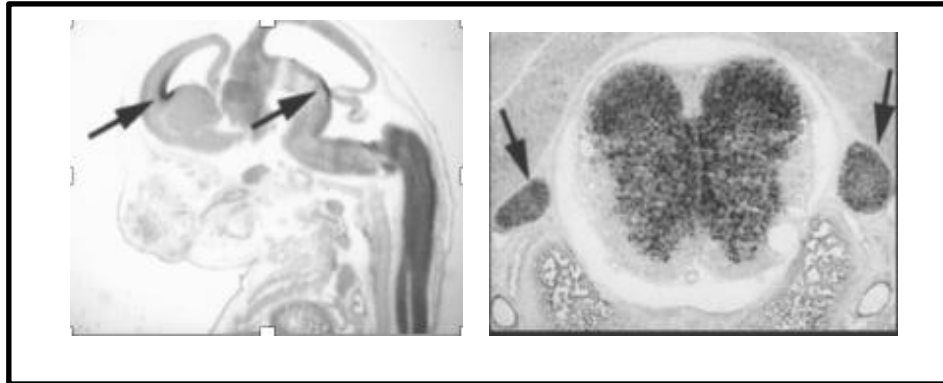


**Gambar 4:** Struktur Netrin dan Reseptor Netrin (Bruikman, 2019).

Signifikansi jalur netrin-dependent pada tumor angiogenesis belum diketahui pasti, bukti yang ada menunjukkan bahwa jalur ini memiliki peran penting dalam pengembangan berbagai kanker pada percobaan hewan. Netrin-4 dapat mewakili target terapi potensial untuk pengobatan kanker. Sebuah studi sebelumnya menunjukkan bahwa netrin-4 overexpression menghambat angiogenesis tumor melalui pengikatan dengan neogenin. Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa netrin-4 mengatur respon angiogenik dan menghambat pertumbuhan sel tumor kolorektal (Meier, 2017).

## **2. Netrin-4 Isoform**

Gen yang mengkode netrin-4 ada pada manusia terletak pada kromosom 12q22 yang tersusun atas 628 asam amino. protein netrin-4 terlokalisasi dalam sitoplasma atau inti dan fungsinya masih belum diketahui. Penelitian Yong sin, dkk pada tahun 2000 menggunakan *Northern blotting* untuk menilai ekspresi netrin-4 pada delapan organ tikus dewasa. Netrin-4 mRNA terdeteksi di semua delapan organ, yaitu gastrointestinal terutama kolon dan sebagian ditemukan di ginjal, hati, otak, paru, dan muskuloskeletal. Netrin-4 RNA ditemukan di seluruh sistem saraf pada minggu ketiga setelah kelahiran. Ekspresi terlihat jelas di otak, di sumsum tulang belakang, dan dalam elemen sistem saraf perifer seperti ganglia akar dorsal (Gambar 5) (Yong et al, 2000).



**Gambar 5:** Ekspresi pada otak dan susunan saraf (Youang et al,2000)

Kadar netrin-4 RNA terutama tinggi dalam sel yang berbatasan langsung dengan ventral. Tumor merangsang respon imun adaptif spesifik. Pengamatan klinis dan percobaan pada hewan telah membuktikan bahwa walaupun sel-sel tumor berasal dari sel inang, tumor-tumor tersebut mendapatkan respon imun. Studi histopatologis menunjukkan bahwa banyak tumor dikelilingi oleh infiltrat sel mononuklear yang terdiri dari limfosit T, sel *Natural Killer* (NK), makrofag dan limfosit teraktivasi dan makrofag ditemukan dalam kelenjar getah bening. Infiltrat limfositik pada beberapa jenis melanoma dan karsinoma kolon dan payudara merupakan prediksi dengan prognosis yang lebih baik. Ekspresi Netrin-4 juga diamati pada banyak jaringan non-saraf termasuk pankreas, timus, dan ginjal (Rapaël, 2016).

### 3. Netrin-4 dan CEA

Antigen *oncofetal* adalah protein yang diekspresikan pada level tinggi dalam sel kanker dan pada jaringan janin yang berkembang normal tetapi tidak pada dewasa. Anti-kanker *oncofetal* diidentifikasi dengan antibodi yang muncul dan dijadikan sebagai penanda yang membantu diagnosis tumor. Namun, ekspresi mereka pada orang dewasa tidak terbatas pada tumor, tetapi meningkat dalam jaringan dan sirkulasi dalam berbagai kondisi inflamasi. Dua antigen onkofetal yang paling sering diteliti adalah *carcinoembryonic antigen* (CEA) dan  *$\alpha$ -fetoprotein* (AFP) (Abbas, 2016).

*Carcinoembryonic Antigen* atau CD66 adalah protein membran glikosilasi yang merupakan anggota superfamili imunoglobulin (Ig) dan berfungsi sebagai molekul adhesi antar sel. Ekspresi CEA meningkat biasanya terbatas pada sel-sel dalam usus, pankreas, dan hati selama dua trimester pertama kehamilan, dan ekspresi rendah terlihat pada mukosa kolon dewasa normal dan payudara wanita yang menyusui. Ekspresi CEA meningkat pada banyak karsinoma kolorektal, pankreas, lambung, dan payudara. Tingkat serum CEA digunakan untuk memantau persistensi atau kekambuhan tumor setelah perawatan, tetapi bukan penanda diagnostik karena serum CEA juga dapat meningkat pada penyakit non-neoplastik, seperti inflamasi kronis pada usus atau hati (Page, 2014)

*Netrin-4* secara luas diekspresikan pada embrio dan orang dewasa. Pada kanker lambung terjadi peningkatan kadar netrin-4, yang berkorelasi dengan tingkat kelangsungan hidup pasien yang relatif buruk. Pada kanker lambung netrin-4 menstimulasi proliferasi dan motilitas sel kanker lambung melalui reseptor neogenin1, yang mengaktifkan jalur multi onkogenik. Interaksi antara netrin-4 dan neogenin1 mempertahankan pertumbuhan sel kanker dan berperan dalam perkembangan metastasis kanker. Netrin-4 juga hadir sebagai faktor prolifangigenik, peningkatan kadar netrin-4 pada tikus menunjukkan lebih banyak yang mengalami metastasis daripada non metastasis. Hal ini menjadi alasan netrin-4 digunakan selain sebagai diagnostik, prognostik dan penanda adanya metastasis kanker (Caroline, 2019).