

**KARYA AKHIR**

**KORELASI HISTOPATOLOGI EKSPRESI ANTIGEN GOLONGAN  
DARAH ABO BERDASARKAN PEMERIKSAAN ANTIBODI  
POLIKLONAL DI JARINGAN REKTUM PADA  
PASIEN KANKER REKTUM**

Histopathological Correlation Of Abo Blood Type Antigen Expression  
In Rectum Tissue In Rectal Adenoma Patients



Oleh :

**ALBERTUS ARYO PRADITO**

Pembimbing :

**dr. M. Ihwan Kusuma Sp.B., Subsp.BD(K)**

**Dr. dr. M. Husni Cangara, Ph. D., Sp.PA**

**dr. Joko Hendarto, M. Biomed, Ph. D**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS BEDAH  
DEPARTEMEN ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**KARYA AKHIR**

**KORELASI HISTOPATOLOGI EKSPRESI ANTIGEN GOLONGAN  
DARAH ABO BERDASARKAN PEMERIKSAAN ANTIBODI  
POLIKLONAL DI JARINGAN REKTUM PADA PASIEN KANKER  
REKTUM**

**HISTOPATHOLOGICAL CORRELATION OF ABO BLOOD TYPE  
ANTIGEN EXPRESSION IN RECTUM TISSUE IN RECTAL  
ADENOMA PATIENTS**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah  
Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

**ALBERTUS ARYO PRADITO  
C045172009**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS**

**KORELASI HISTOPATOLOGI EKSPRESI ANTIGEN GOLONGAN DARAH ABO  
BERDASARKAN PEMERIKSAAN ANTIBODI POLIKLONAL DI JARINGAN  
REKTUM PADA PASIEN KANKER REKTUM**

Disusun dan diajukan oleh

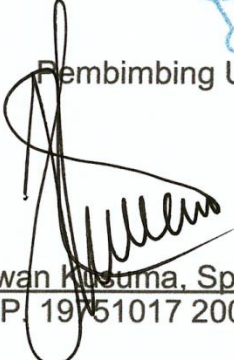
**Albertus Aryo Pradito**  
C045172009


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian  
yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi  
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 26 Februari 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

Pembimbing Utama


Pembimbing Pendamping


  
dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B., Subsp BD(K)  
NIP. 19751017 200501 1 002

  
dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D  
NIP. 19801127 200604 1 002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

  
Dr.dr. Sachraswaty R. L. Sp.B.Sp.BP-RE(K)  
NIP. 19760112 200604 2 001

  
Prof. Dr dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : ALBERTUS ARYO PRADITO

Nomor Induk Mahasiswa : C045172009

Program Studi : Ilmu Bedah

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

Makassar, 7 November 2022

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink is written over a yellow and green postage stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'SEPULUH RIBU RUPIAH', 'TEL. 20 METERAI TEMPEL', and the serial number 'FCAKX112531351'. The signature is written in a cursive style across the stamp.

ALBERTUS ARYO PRADITO

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas karunia dan kemurahan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi selama menyusun karya akhir ini. Namun, saya bisa menyelesaikan karya akhir ini berkat motivasi, dukungan, dan masukan yang diberikan pembimbing saya, dr. M. Ihwan Kusuma Sp.B., Subsp.BD(K), Dr. dr. M. Husni Cangara, Ph. D., Sp.PA dan dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph. D.

Pada kesempatan ini, saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Dr. dr. A. Muhammad Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM selaku Manajer PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dr. Agussalim Bukhari, M. Clin.Med., Ph.D., Sp.GK sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, serta Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K) dan Prof. dr. Budu, Ph-D, SP.M(K), M. MedEd saat menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, SpB Sp. BP-RE selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, serta seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan ilmu, ketrampilan, rasa percaya diri, dan profesionalisme dalam diri saya sejak saya mulai pendidikan ini pada bulan 1 Januari 2018.

Terima kasih kepada saudara seperjuangan Residen Bedah Periode 1 Januari 2018 yang tanpa henti memotivasi dan mengingatkan untuk pantang menyerah dalam menyusun dan menyelesaikan karya akhir ini. Terima kasih untuk dr. Muh Rusdan Jalil yang sudah berkerja sama dan memberikan dukungan dalam penelitian ini, sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar. Terima kasih atas dukungan dan bantuan dari segenap Residen Bedah Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih secara khusus untuk, Ibu saya Anastasia Nuniek dan doa saya kepada Ayah saya (alm) A.K Prabowo serta keluarga besar yang senantiasa mendoakan saya, memberikan motivasi untuk menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih dan permohonan maaf kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini. Saya senantiasa berdoa kepada Tuhan Yang Maha Esa untuk melimpahkan karunia dan kemurahan-Nya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan selama pendidikan, penelitian dan penyusunan karya akhir ini. Amin

Makassar, 05 November 2022

Yang menyatakan,

Albertus Aryo Pradito



## ABSTRAK

ALBERTUS ARYO PRADITO. *Korelasi Histopatologi Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO Berdasarkan Pemeriksaan Antibodi Poliklonal di Jaringan Rektum pada Pasien Kanker Rektum* (dibimbing oleh Ihwan Kusuma, M. Husni Cangara, dan Joko Hendarto).

Deteksi dini sangat penting untuk mengurangi kematian akibat kanker di seluruh dunia, termasuk kanker rektum. Salah satu faktor yang berkorelasi positif dengan kejadian adenokarsinoma rektum adalah antigen golongan darah ABO. Namun, penggunaan antigen ABO sebagai biomarker dalam skrining kanker usus besar belum banyak diteliti. Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan antara ekspresi antigen golongan darah ABO pada pasien adenokarsinoma rektum berdasarkan metode imunohistokimia. Penelitian ini dilaksanakan dengan metode studi potong lintang. Ekspresi antigen golongan darah ABO pada jaringan rektum pasien adenokarsinoma rektum dianalisis menggunakan metode imunohistokimia (metode *streptavidin-biotin-peroksidase*). Jaringan rektum digunakan sebagai kontrol tanpa tumor (jaringan rektum normal). Analisis data statistik menggunakan uji korelasi Gamma & Somers dan uji perbandingan Wilcoxon. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan ekspresi antigen golongan darah ABO di jaringan rektum antara kelompok pasien tumor dan kelompok kontrol (nilai  $p=0,004$ ). Tidak ada hubungan bermakna antara jenis kelamin, usia, stadium adenokarsinoma, derajat histopatologi adenokarsinoma, dan golongan darah ABO dengan derajat ekspresi antigen jaringan golongan darah ABO. Hasil ini terlihat di kelompok kontrol dan tumor (semua nilai  $p>0.05$ ). Simpulannya bahwa ekspresi antigen golongan darah ABO di jaringan rektum tidak berkorelasi dengan stadium tumor. Namun, antigen ini berpotensi digunakan sebagai penanda proses keganasan.

Kata kunci: adenokarsinoma rektum, antigen, golongan darah, imunohistokimia



## ABSTRACT

ALBERTUS ARYO PRADITO. *Histopathological Correlation of ABO Blood Type Antigen Expression in Rectum Tissue in Rectal Adenocarcinoma Patients* (supervised by Ihwan Kusuma, M. Husni Cangara and Joko Hendarto).

Early detection is very essential to reduce the worldwide cancer mortality, including the rectal cancer. One of the factors having the positive correlation with the rectal adenocarcinoma incident is the ABO blood type antigen. However, the ABO antigen use as a biomarker in the colon cancer screening has not been widely studied. The research aims at analysing the correlation between the ABO blood type antigen expression in the patients and the rectal adenocarcinoma based on the immunohistochemical method. The research was conducted using the cross-sectional method. The ABO blood type antigen expression in the rectal tissue of the patients with the rectal adenocarcinoma was analysed using the immunohistochemical method (streptavidin-biotin-peroxidase method). The rectal tissue was used as the control without the tumour (normal rectal tissue). The statistical data analysis used the gamma & Somers correlation and Wilcoxon comparison test. The research result indicates that there is the significant difference in the ABO blood type antigen expression in the rectal tissue between the tumour patient group and the control group (p-value = 0.004). There is no significant correlation between the gender, age, stage of adenocarcinoma, histopathological degree of adenocarcinoma, and ABO blood type with the degree of antigen expression of ABO blood type issue. These results are seen in both the control and tumour groups (all p values > 0.05). The conclusion is that the ABO blood type antigen expression in the rectal tissue does not correlate with the tumour stage. However, this antigen can potentially be used as a malignant process marker.

Key words: antigen, blood type, rectal adenocarcinoma, immunohistochemistry



# DAFTAR ISI

## HALAMAN JUDUL

**ABSTRAK** ..... i

**DAFTAR ISI** ..... iii

**BAB I. PENDAHULUAN** ..... 1

I.1. Latar Belakang Masalah ..... 1

I.2. Rumusan Masalah ..... 4

I.3. Tujuan Penelitian..... 4

I.4. Manfaat Penelitian..... 5

**BAB II. TINJAUAN PUSTAKA** ..... 6

2.1. Kanker Kolorektal ..... 6

2.1.1 Definisi ..... 6

2.1.2 Epidemiologi ..... 6

2.1.3 Etiologi ..... 8

2.1.4 Epidemiologi Molekular Kanker Kolorektal ..... 14

2.2 Golongan Darah ABO ..... 21

2.2.1 Penggolongan Darah ABO ..... 21

2.2.2 Epidemiologi ..... 23

2.2.3 Hubungan Golongan Darah dan Keganasan ..... 24

**BAB III. KERANGKA KONSEP** ..... 26

3.1 Kerangka Teoritis..... 26

3.2 Kerangka Konsep ..... 27

3.3 Hipotesis Penelitian..... 27



<b>BAB IV. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>28</b>
4.1 Jenis Penelitian.....	28
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	28
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	28
4.4 Kriteria Inklusi dan Ekslusi.....	28
4.5 Parameter Yang Diteliti.....	29
4.6 Definisi Operasional.....	29
4.7 Kriteria Objektif.....	29
4.8 Cara Kerja dan Metode Pemeriksaan.....	30
4.9 Interpretasi Hasil Antigen Golongan Darah ABO.....	32
4.10 Alur Penelitian.....	33
4.11 Analisa Data.....	33
<b>BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>35</b>
5.1 Karakteristik Sampel.....	35
5.2 Hubungan Karakteristik Sampel dengan Ekspresi Antigen Golongan darah ABO Pada Kelompok Kontrol .....	37
5.2.1 Hubungan Jenis Kelamin dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	37
5.2.2 Hubungan Usia dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO .....	38
5.2.3 Hubungan Stadium Adenocarcinoma Rektum dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	39
5.2.4 Hubungan Grading Histopatologi Adenocarcinoma Rektum dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	40
5.2.5 Hubungan Golongan Darah ABO dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO .....	41
5.3 Hubungan Karakteristik Sampel dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO Pada Kelompok Tumor.....	41
5.3.1 Hubungan Jenis Kelamin dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	42

5.3.2 Hubungan Usia dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO .....	42
5.3.3 Hubungan Stadium Adenocarcinoma Rektum dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	43
5.3.4 Hubungan Grading Histopatologi Adenocarcinoma Rektum dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	44
5.3.5 Hubungan Golongan Darah ABO dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO .....	45
5.4 Perbandingan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO Pada Kelompok Saampel Kontrol dan Tumor .....	46
5.5 Pembahasan.....	47
<b>BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>49</b>
<b>BAB VI. LAMPIRAN GAMBAR.....</b>	<b>50</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>55</b>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I. 1 Latar Belakang Masalah

Kolon dan rektum merupakan tempat keganasan terbanyak pada saluran cerna. Karsinoma Kolorektal (KKR) dapat menyerang pria dan wanita. Serta telah menjadi masalah kesehatan di dunia. (Ahmed et al, 2012)

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan keempat terbanyak di dunia dan penyebab kematian kedua terbanyak di Amerika Serikat. Insidens kanker kolorektal di Indonesia adalah 12,8 per 100 000 penduduk usia dewasa, dengan mortalitas 9,5% dari seluruh kasus kanker. (Ahmed et al., 2012; Tica Sedlaret al, 2016)

Meskipun perkembangan pengobatan ajuvan akhir-akhir ini berkembang secara cepat dan sangat maju, akan tetapi hanya sedikit saja meningkatkan harapan hidup pasien karsinoma kolorektal bila sudah ditemukan dalam stadium lanjut. (Valera et al., 2005)

Kunci utama keberhasilan penanganan KKR adalah ditemukannya karsinoma dalam stadium dini sehingga terapi dapat dilaksanakan secara bedah kuratif, serta kemampuan klinisi dalam menentukan faktor prognostik yang membantu dalam menentukan rencana terapi selanjutnya. Petanda biologis tumor merupakan substansi yang di deteksi melalui pemeriksaan jaringan tubuh yang seringkali terdapat dalam jumlah yang lebih tinggi dibandingkan normal pada kanker jenis tertentu. Penggunaan petanda tumor serum sangat bergantung kepada sensitivitas, spesifitas, serta variabilitas uji klinis mencakup beberapa faktor yang berkaitan dengan penyakit dan kemanjuran terapi (*efficacy of therapy*). (Cai, Qi et al, 2016; Guzinska-Ustymowicz et al, 2009)

Skrining karsinoma kolorektal memegang peranan yang sangat penting. Pengalaman di berbagai negara memperlihatkan bahwa skrining yang adekuat terbukti menurunkan angka kematian akibat dari karsinoma kolorektal, karena dengan program skrining yang baik akan lebih banyak ditemukan kasus dini sehingga terapi dapat secara kuratif. (Cai et al., 2016)

Terapi bedah paling efektif bila dilakukan pada penyakit yang masih terlokalisir. Bila sudah terjadi metastasis, prognosis menjadi lebih buruk dan angka survival menurun drastis. Seperti pada berbagai jenis kanker lainnya, karsinoma kolorektal memerlukan penanganan multimodalitas dan belum terdapat keseragaman secara nasional dalam pendekatan terapi. (Sakuma & Fujimori, 1999)

Hingga saat ini, kemampuan variabel klinis dan patologis yang ada untuk memprediksi terjadinya penyakit berulang, progresi tumor, atau tingkat kesembuhan pasien sangat variatif.

Telah banyak penelitian yang telah menghubungkan antara golongan darah ABO terhadap kejadian keganasan pada saluran cerna. Golongan darah ABO diturunkan dari gabungan golongan darah kedua orang tua yang diturunkan berdasarkan hukum Mendel. Golongan darah adalah pengklasifikasian darah dari suatu individu berdasarkan ada atau tidak adanya zat antigen pada permukaan membran sel darah merah. Hal ini disebabkan karena adanya perbedaan jenis karbohidrat dan protein pada permukaan membran sel darah merah tersebut (Dennis 2013, Reid ME 1990, Steven H 1986, Yuksel U 2012, Yuan M 1985).

Pada satu penelitian model regresi logistik (analisa multivariat) menunjukkan variabel golongan darah AB merupakan faktor risiko paling tinggi terjadinya KKR dibandingkan golongan darah lainnya. Apabila seseorang memiliki golongan darah AB dan bila tidak disertai pemaparan faktor-faktor risiko lainnya maka orang tersebut memiliki risiko terjadinya KKR sebesar 5,4 kali dengan range 1,831 – 15,987 dibanding orang dengan golongan darah lainnya (Ihwan Kusuma, 2014).

ABO Mengkoding protein yang bertanggung jawab atas terbaginya golongan darah A, B, AB, atau O. Telah beberapa tahun, antigen ABO dikatakan memiliki hubungan sebagai neo-onkogen pada kejadian kanker.

Satu dari penelitian awal dari korelasi darah ABO terhadap kelompok penyakit kolorektal, dilakukan penelitian perbedaan golongan darah terhadap polip usus besar. Tidak ada asosiasi terdeteksi antara golongan darah dan polip adenomatosa. Namun golongan darah O meningkat secara signifikan pada pasien dengan papiler adenoma (Fleming TC, 1967). Dalam studi selanjutnya

mengevaluasi hubungan antara golongan darah ABO dan kanker kolorektal. Didapatkan hasil tidak ada perbedaan angka kejadian kanker kolorektal pada golongan darah antara kasus dan kontrol (Khalili H, 2011; Halvorsen TB, 1986).

Pada satu studi, hubungan antara antigen darah dengan luaran pasien kanker kolorektal tidak ditemukan hubungan perbedaan antara angka kelangsungan hidup pada pasien dengan kanker kolorektal metastatik (Bakalagos EA, 1998), sementara penelitian lain mengaitkan golongan darah AB dengan angka peningkatan kelangsungan hidup (Cao X, 2014).

Evaluasi dari ekspresi antigen pada jaringan usus besar normal menunjukkan adanya ekspresi antigen pada epitel sel-sel dari kolon proksimal, antigen tidak diekspresikan dalam sel-sel usus distal normal. Pada Kanker kolorektal, 50% tumor kolon proksimal menunjukkan hilangnya ekspresi antigen, meskipun ekspresi antigen tetap ada pada jaringan sehat yang berdekatan dengan tumor. Pada tumor kolon distal, antigen tidak terdeteksi jaringan sehat yang berdekatan, namun di ekspresikan dalam sel tumor (Schoentag R, 1987; Ernst C 1984).

Antigen golongan darah diekspresikan pada jaringan kolorektal sepanjang periode janin. Hal ini menunjukkan itu ekspresi ulang antigen kelompok golongan darah ini merupakan suatu onkodevelopmental (Yuan M, 1985). Meskipun peran Antigen ABO dalam tumor genesis kolorektal tidak dipahami dengan baik, ekspresi antigen A dan B telah dikaitkan dengan peningkatan motilitas seluler pada percobaan tikus, ekspresi antigen A dikaitkan dengan resistensi terhadap apoptosis, mendukung tumorigenesis dan penyebaran metastasis (Le Pendu J, 2001; Marionneau S 2002).

Masih terdapat kontroversi dan hasil penelitian yang beragam mengenai ekspresi antigen ABO pada kejadian kanker kolorektal di berbagai belahan dunia. Sehingga, masih merupakan tanda tanya mengenai adakah korelasi ekspresi antigen golongan darah ABO dengan kejadian kanker kolorektal, khususnya di Indonesia sehingga dapat dijadikan acuan ke depan. Dan yang tak kalah pentingnya adalah untuk mengetahui apakah pemeriksaan antigen golongan darah ABO dapat digunakan sebagai pemeriksaan rutin dalam menentukan keganasan pada setiap



kasus KKR dan diharapkan dapat memberikan kontribusi positif bagi perkembangan ilmu diagnostik di Indonesia.

Di Makassar, khususnya di Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo belum dijumpai adanya penelitian mengenai ekspresi antigen golongan darah ABO pada jaringan dan hubungannya dengan resiko kanker rektum. Oleh karena itu, kami tertarik untuk meneliti korelasi ekspresi antigen golongan darah ABO dengan faktor resiko kejadian kanker rektum, dengan alasan kasus kanker rektum tinggi dan pemeriksaan Immunohistokimia dapat dilakukan di Makassar.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apakah didapatkan ekspresi antigen golongan darah ABO di jaringan normal rektum
2. Apakah didapatkan peningkatan ekspresi antigen golongan darah ABO di jaringan tumor kanker rektum
3. Apakah ada hubungan antara ekspresi antigen golongan darah ABO di jaringan rektum pada kejadian kanker rektum

## **I.3 Tujuan penelitian**

### **1. Umum**

1. Mengetahui ekspresi antigen golongan darah ABO di jaringan normal rektum
2. Mengetahui peningkatan ekspresi antigen golongan darah ABO di jaringan tumor kanker rektum
3. Mengetahui hubungan antara ekspresi antigen golongan darah ABO di jaringan rektum pada kejadian kanker rektum

## **2. Khusus**

Menilai hubungan ekspresi antigen golongan darah ABO di jaringan rektum normal dan tumor pada penderita kanker rektum dengan metode Immunohistokimia.

### **I.4 Manfaat penelitian**

1. Pendidikan: memberikan informasi mengenai ekspresi antigen golongan darah ABO pada penderita kanker rektum.
2. Penelitian : memberikan informasi berupa data biologi molekuler tentang antigen golongan darah ABO dalam hubungannya dengan kanker rektum yang dapat digunakan sebagai dasar penelitian selanjutnya mengenai kanker rektum.
3. Pelayanan:
  - a. meningkatkan kewaspadaan pasien sehat
  - b. Pengelolaan skrining kanker rektum di masa yang akan datang akan lebih baik dan tepat guna.
  - c. Sebagai data dasar untuk penelitian lebih lanjut pada karsinoma rektum di bidang biologi molekuler pada penderita kanker rektum, sehingga bisa dijadikan dasar untuk penelitian modalitas terapi kanker yang lebih baik.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Kanker Kolorektal**

##### **2.1.1 Definisi**

Kanker merupakan suatu proses pembelahan sel-sel (proliferasi) yang tidak mengikuti aturan baku proliferasi yang terdapat dalam tubuh (proliferasi abnormal). Kanker kolorektal (KKR) adalah suatu penyakit neoplasma yang ganas yang berasal dari dalam struktur saluran usus besar (kolon) dan atau rektum. Dipandang dari segi biologi molekuler, KKR merupakan kanker yang cukup unik yaitu mengalami transformasi sebagai akibat terjadinya akumulasi perubahan-perubahan baik genetik maupun epigenetik di mana dijumpai adanya perubahan sekuen epitel normal menjadi adenokarsinoma. Perkembangan tahapan tersebut berlangsung bertahun-tahun dan dapat pula dalam suatu dekade tertentu. Perkembangan ini juga dapat disertai dengan sejumlah perubahan dalam karakter atau tipe genetik (Fenoglio C,2004).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Kanker kolorektal merupakan penyebab kematian ketiga setelah kanker paru dan kanker payudara. Angka kematian tertinggi terjadi pada usia diatas 50 tahun. Setiap tahun hampir 1 juta orang diseluruh dunia menderita kanker kolorektal . Data yang ada menunjukkan bahwa insiden dan mortalitas KKR di dunia menduduki peringkat ketiga. Pada tahun 2002 terdapat lebih dari 1 juta insiden KKR dengan tingkat mortalitas lebih dari 50%. Ditemukan 9,5 % pria penderita kanker terkena kanker kolorektal, sedangkan pada wanita angkanya mencapai 9,3 % dari total jumlah penderita kanker (Depkes, 2006).

Pada Seminar *National I Makassar Colorectal Cancer* tanggal 3 Juni 2011 dimana data dikumpulkan dari Medan – NAD, Padang, Palembang, Samarinda,Banjarmasin, Makassar, Jakarta, Surabaya, Bandung, Semarang, Jogjakarta, Solo, Manado dan Bali didapatkan hasil sebagai berikut :

Menurut *Danish National Board of Health*, tingkat kelangsungan hidup relatif (*relative survival rate*) dalam 5 tahun adalah sekitar 50 % . Angka kejadian tertinggi pada masyarakat barat seperti Amerika utara, Eropa barat, Australia dan New Zeland dengan angka kejadian 30-50 per 100.000 penduduk . Angka kejadian rendah pada negara Asia dan Afrika yaitu kurang dari 10 per 100.000 penduduk. Namun dilaporkan angka kejadian tinggi di Hiroshima Jepang dengan angka kejadian 87,6 per 100.000 laki-laki. Risiko seumur hidup (*lifetime risk*) kanker kolorektal pada populasi negara industri barat dapat mencapai 6% (National Cancer Institute, 2007).

Insiden kanker kolorektal di Indonesia dan angka kematian penderita kanker kolorektal diduga cukup tinggi. Walaupun belum ada data pasti, berbagai laporan di Indonesia terdapat kenaikan jumlah kasus, data dari Depkes terdapat angka 1,8 per 100.000 penduduk . Namun ada yang mengatakan insiden kanker kolorektal di Indonesia mencapai 100 per 100.000 penduduk, dan yang mencari perawatan di rumah sakit hanya 3,2% . Data dari Rumah sakit Kanker Dharmais sejak tahun 1994-2003 terdapat 372 keganasan kolorektal yang berobat (Depkes, 2006).

Di Makassar berdasarkan data yang diperoleh dari bagian Patologi Anatomi FK Unhas, setiap tahun terjadi peningkatan kasus KKR. Tahun 2005 KKR menempati urutan keempat dari seluruh keganasan, 2006 tercatat 107 kasus dan menempati urutan ketiga dan pada tahun 2008 ditemukan 272 kasus dan menempati urutan ke dua setelah kanker payudara (Seminar Nasional Makassar Colorectal Cancer, 2011).

Walaupun penelitian lintas budaya dan migrasi menunjukkan mayoritas kanker kolorektal terkait dengan lingkungan, gaya hidup termasuk diet telah diteliti, tapi gagal mengidentifikasi secara jelas tentang risiko lingkungan, baik yang menguntungkan dan merugikan. Untuk saat ini kanker kolorektal terdapat pemahaman yang sangat luas mengenai perubahan molekuler pada gen-gen penting dan kaitanya dengan mutasi.

Faktor lingkungan kemungkinan menyebabkan kerusakan DNA melalui pengikatan metabolit secara langsung (*adduct formation*) atau melalui stres

oksidatif, dimana perbaikan lesi dan pertahanan terhadap stres oksidatif sangat penting. *Single nucleotide polymorphism* sebagai pertanda biologis (*bio marker*) penting akan adanya kerentanan terhadap kanker.

### **2.1.3 Etiologi**

Secara umum dinyatakan bahwa untuk perkembangan KKR merupakan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Faktor lingkungan multipel beraksi terhadap predisposisi genetik atau defek yang didapat dan berkembang menjadi KKR.

#### **2.1.3.1 Lemak, protein, kalori, daging.**

Masih terdapat kontroversi hasil penelitian epidemiologi, eksperimental pada binatang dan penelitian klinik hubungan antara diet tinggi lemak, protein, kalori, dan daging (baik daging putih maupun merah) dengan peningkatan insiden KKR. Disatu kelompok menunjukkan bahwa faktor tersebut berperan secara bermakna, sementara kelompok lain tidak menunjukkan peran yang bermakna. Akan tetapi yang jelas faktor-faktor tersebut diatas tidak ada yang berefek protektif. Atas dasar itu disimpulkan bahwa:

Penelitian epidemiologik, eksperimental pada binatang dan penelitian klinik memberikan kesan bahwa diet tinggi lemak, protein, kalori, dan daging merah dan putih adalah berhubungan dengan kenaikan insiden KKR (Panduan Pengelolaan Karsinoma Kolorektal, 2006).

#### **2.1.3.2 Alkohol**

Hubungan KKR dengan konsumsi alkohol tidak jelas. Meskipun kebanyakan hasil penelitian menunjukkan hubungan yang positif antara konsumsi alkohol dengan kejadian KKR, namun proporsi cukup besar penelitian tidak menunjukkan hubungan. Meta-analisis terakhir menunjukkan heterogenitas hasil yang bermakna antara penelitian kohort dan kasus-kelola pada kejadian karsinoma kolon, sementara untuk karsinoma kolon terdapat heterogenitas yang bermakna antara kualitas metodologi dan jenis kelamin. Atas dasar hal tersebut rekomendasi



menghentikan minum alkohol untuk mencegah kejadian KKR belum bisa diberikan.

#### **2.1.3.3 Kalsium**

Cukup banyak (meskipun tidak semua) penelitian epidemiologik menunjukkan hubungan yang negatif antara jumlah asupan kalsium dengan risiko kejadian KKR. Uji acak terkontrol menunjukkan bahwa pemberian kalsium menekan kekambuhan adenoma secara bermakna. Dosis yang dipakai dalam penelitian antara 1250-2000mg.

#### **2.1.3.4 Vitamin**

Penelitian kohort prospektif pada lebih dari 35 wanita, menunjukkan bahwa terdapat hubungan terbalik antara risiko karsinoma kolon dengan suplementasi vitamin E. Penelitian kasus-kontrol menunjukkan juga hubungan terbalik antara suplementasi vitamin D dengan kejadian karsinoma kolon. Demikian juga suplementasi asam folat 400mg/hari juga berperan dalam menurunkan kejadian KKR.

#### **2.1.3.5 Konsumsi buah dan sayur**

Dua puluh dua penelitian kasus dan kelola, mencakup 6000 kasus secara konsisten mendukung bahwa terdapat hubungan terbalik antara jumlah konsumsi sayur dengan jumlah kejadian KKR. Enam kohort mencakup lebih dari 2600 kasus, terutama publikasi terakhir kurang mendukung hubungan konsumsi sayuran dengan kejadian KKR. Hubungan konsumsi makanan yang berserat dengan kejadian KKR tidak jelas pada penelitian kohort, sementara penelitian kasus-kelola hasilnya tidak konsisten.

#### **2.1.3.6 Kelebihan berat badan**

Lebih dari 20 penelitian, mencakup lebih dari 3000 kasus secara konsisten mendukung bahwa terdapat hubungan yang positif antara obesitas dan kejadian KKR. Satu meta-analisis dari penelitian kohort dan kasus-kelola menunjukkan

kenaikan risiko 15% karsinoma kolon pada orang yang *overweight* (BMI>25,0kg/m<sup>2</sup>) dibanding berat badan normal (BMI 18,5-25,0 kg/m<sup>2</sup>) dan risiko meningkat menjadi 33% pada obesitas (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>) dibanding berat badan normal.

#### **2.1.3.7 Aktifitas fisik**

Sekitar 50 studi kasus-kelola atau kohort, mencakup 13.000 kasus menunjukkan hasil yang konsisten bahwa aktifitas fisik menekan risiko (pengurangan risiko sampai 50%) kejadian karsinoma kolon. Hubungan ini kuat pada laki-laki dan karsinoma kolon, tetapi pengaruhnya hanya sedikit pada karsinoma rektum baik laki-laki maupun perempuan.

#### **2.1.3.8 NSAID**

NSAIDs akan menghambat produksi prostaglandin, melalui hambatan pada COX. COX akan merangsang angiogenesis pada KKR. Beberapa penelitian kohort dan kasus-kontrol dengan disain baik menunjukkan bahwa golongan NSAID yaitu piroksikam, sulindak dan aspirin dapat mencegah terbentuknya adenoma atau menyebabkan regresi polip adenoma pada FAP.

#### **2.1.3.9 Merokok**

Meskipun penelitian awal tidak menunjukkan hubungan merokok dengan kejadian KKR, tetapi penelitian terbaru perokok jangka lama (periode induksi 30-40 tahun) mempunyai risiko relatif berkisar 1,5-3 kali. Penelitian kohort dan kasus-kontrol dengan disain yang baik menunjukkan bahwa merokok berhubungan dengan kenaikan risiko terbentuknya adenoma dan juga kenaikan risiko perubahan adenoma menjadi KKR.

#### **2.1.3.10 Pengobatan sulih hormon wanita**

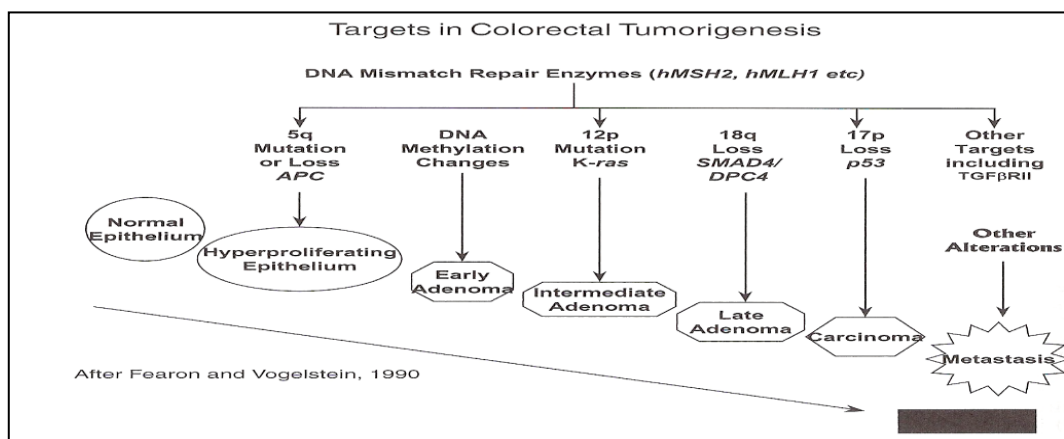
Terdapat hubungan terbalik antara *estrogen replacement therapy* (ERT) dengan kejadian KKR. Dari 4 meta-analisis yang ada terdapat heterogenitas yang bermakna dalam besaran efek dari penelitian Satu uji acak terkontrol menunjukkan ERT menurunkan risiko KKR dan fraktur pelvis, akan tetapi

manfaat ini diikuti efek yang tidak baik yaitu meningkatnya penyakit jantung koroner, strokes, emboli paru dan kanker payudara invasif.

### 2.1.3.11. Faktor Genetik

Terdapat 3 kelompok KKR berdasarkan perkembangannya yaitu:

1. kelompok yang diturunkan (inherited) yang mencakup kurang dari 10% dari kasus KKR;
2. kelompok sporadik, yang mencakup sekitar 70%;
3. kelompok familial, mencakup 20%.



Gambar 2.1 Proses Tumorigenesis Kanker Kolorektal, menurut Fearon dan Vogelstein,1990.

Kelompok diturunkan adalah mereka yang dilahirkan sudah dengan mutasi germline (germline mutation) pada salah satu allele dan terjadi mutasi somatik pada allele yang lain. Contohnya adalah FAP (Familial Adenomatous Polyposis) dan HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer). HNPCC terdapat pada sekitar 5% dari KKR. Kelompok sporadik membutuhkan dua mutasi somatik, satu pada masing masing allele-nya. Kelompok familial tidak sesuai kedalam salah satu dari *dominantly inherited syndromes* diatas (FAP & HNPCC) dan lebih dari 35% terjadi pada umur muda. Meskipun kelompok familial dari KKR dapat terjadi karena kebetulan saja, akan tetapi faktor lingkungan, *penetrant mutations* yang lemah atau *currently germline mutations* dapat berperan.

Terdapat 2 model perjalanan perkembangan KKR (karsinogenesis) yaitu LOH (*Loss of Heterozygosity*) dan RER (*Replication Error*).

Model LOH mencakup mutasi tumor gen supresor meliputi gen APC, DCC dan p-53 serta aktivasi onkogen yaitu K-ras. Model ini contohnya adalah perkembangan polip adenoma menjadi karsinoma.

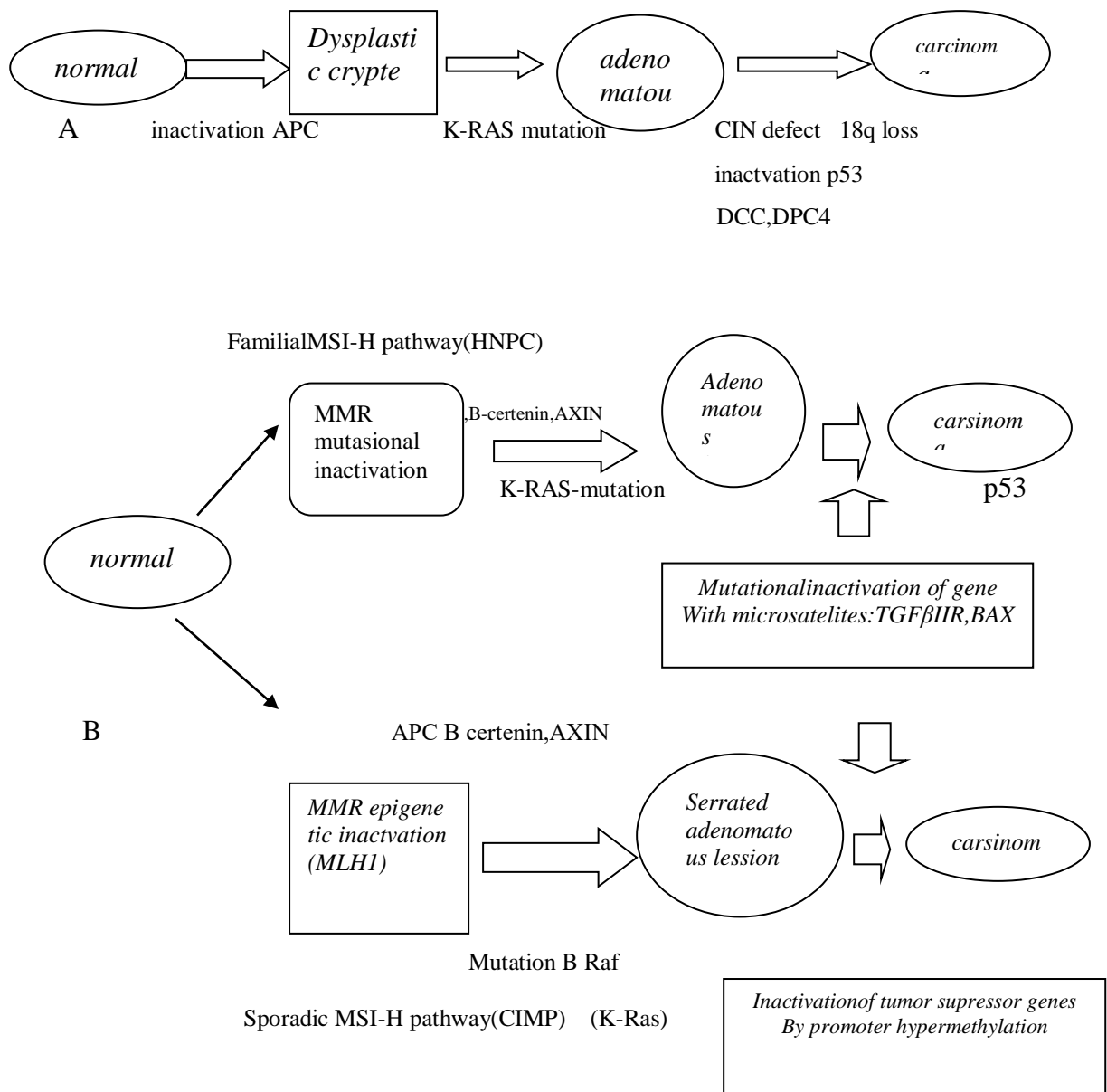
Sementara model RER karena adanya mutasi gen hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2. Model terakhir ini contohnya adalah perkembangan HNPCC. Pada bentuk sporadik, 80% berkembang lewat model LOH dan 20% berkembang lewat model RER.

Kanker kolorektal diyakini disebabkan karena jalur dari mutasi genetik berdasarkan adanya gangguan replikasi DNA dan aselerasi replikasi kolonosit. FAP adalah merupakan sindrom yang disebabkan oleh karena mutasi gen APC (*adenomatous poliposis coli*) yang terletak pada khromosom 5q. Individu yang terlahir dengan adenomatus polip pada kolon dan rektum ini terjadi 100 dari 1000 kelahiran. Apabila tidak dilakukan terapi satu atau dua polip tersebut berkembang menjadi kanker. Onset terjadinya kanker biasanya setelah umur 40 tahun.

*Hereditary non polyposis colorectal cancer* (HNPCC) yang juga disebut *Lynch syndrome* adalah sindroma yang disebabkan oleh mutasi gen yang mengkode DNA repair yaitu gen MMR (*mismatch repair gene*) yang meliputi MLH1 pada khromosom 3p dan MSH2 yang terletak pada khromosom 2p. Lima puluh sampai enam puluh persen pasien HNPCC ditemukan adanya mutasi gen tersebut. DNA MMR berfungsi merepair dan mengoreksi sekuen yang salah selama terjadinya replikasi DNA. Kemungkinan kesalahan yang terjadi adalah adanya segmen DNA yang multipel, pemendekan, atau pengulangan sekuen misal –G-C-G-C-G-C dan disebut sebagai *microsatellite instability* (MSI). Pada HNPCC karakteristik ditandai adanya MSI yang ditandai adanya pelebaran atau pemendekan sekuen DNA. HNPCC memperlihatkan 90% ditemukan MSI dan 80% pada adenoma.

Kanker kolorektal sporadik terjadi pada pasien yang tidak mempunyai atau sedikit sekali riwayat keluarga penderita kanker kolorektal. Kanker kolorektal sporadik terjadi sekitar 75% dari kasus kanker kolorektal. Biasanya terjadi pada usia diatas 50 tahun dan terjadi karena faktor lingkungan dan diet. Mutasi gen

MMR diketahui terjadi 15% pada sporadik kolorektal kanker dan 80% terjadi mutasi gen APC. Mutasi gen APC terjadi pada awal perkembangan adenoma dimana diketahui adanya displasia dari kripte. Mutasi APC ini terjadi pada 50% adenoma sporadik Adenoma biasanya benigna dan transformasi malignan terjadi jika ada perubahan genetik.



Gambar 2.2 Model Kanker kolorektal dari Bommer dan Fearon



A: Sel normal , diikuti adanya inaktivasi gen APC yang mengakibatkan displasia kriptus, kemudian terjadi mutasi K-RAS mengakibatkan terjadi lesi adenomatous diikuti terjadinya CIN defek , kehilangan 18q DCC,DPC4 dan apabila terjadi inaktivasi p53 maka terjadilah karsinoma.

B; 20% pada kanker kolorektal terjadi inaktivasi MMR dengan mutasi somatik dan epigenetik inaktivasi berdasarkan adanya MSI-H. Inaktivasi mutasional gen MMR akan terjadi pada HNPCC. Inaktivasi epigenetik dari gen MMR yang merupakan perkembangan dari hipermetilasi MLH1 promoter, dimana tumor ini diawali adanya lesi adenomatous dengan diperlihatkan adanya hipermetilasi beberapa gen (CpG island methylation phenothype CIMP) dan tampak terjadi mutasi B-RAF pada tipe HNPCC dan sporadik MSI-H .

#### **2.1.4 Epidemiologi Molekuler Kanker Kolorektal**

Studi tentang epidemiologi molekuler adalah studi tentang *biomarker*, dimana biomarker ini terjadi akibat adanya paparan(*exposure*) sehingga terjadinya disease. Riset epidemiologi molekuler dalam 20 tahun terakhir ini sangat maju dan banyak didukung.

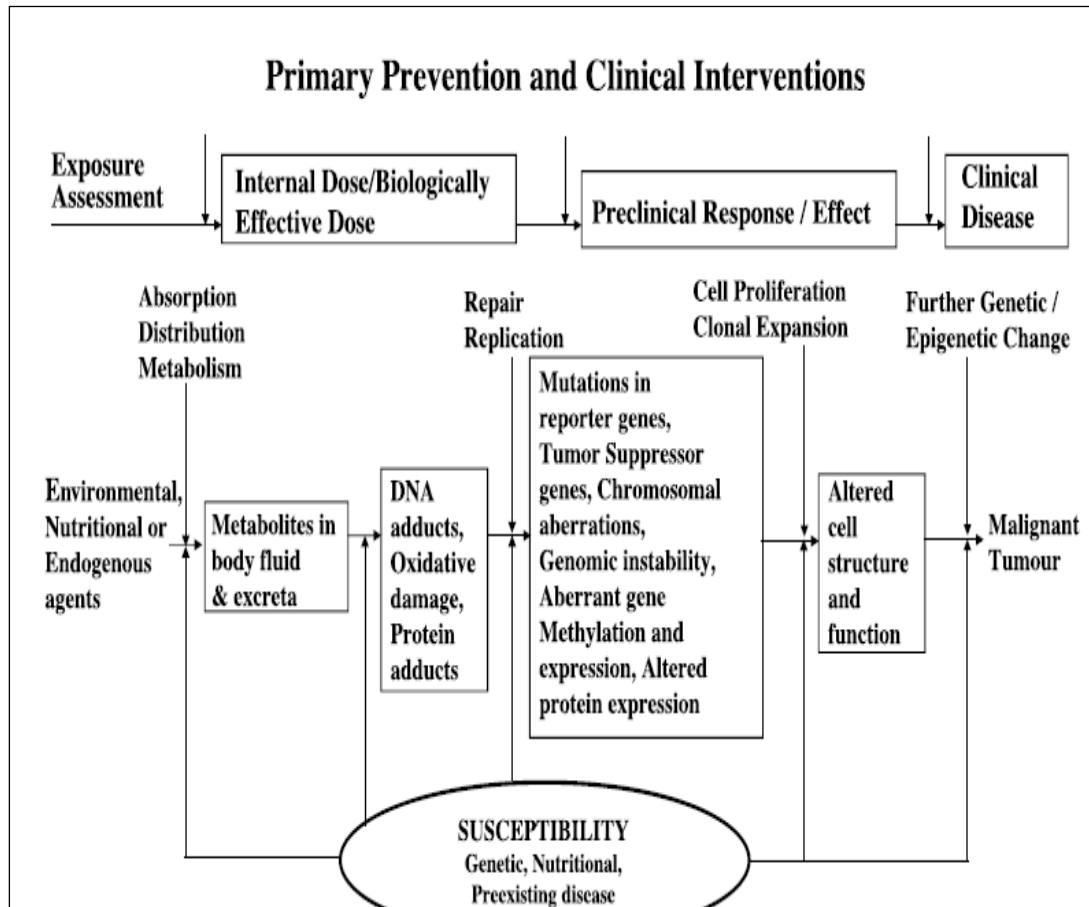
Berbeda dengan epidemiologi tradisional yang hanya merilis insiden kanker atau mortalitas kanker sebagai bahasan utamanya. Pada epidemiologi molekuler kita bisa mengetahui adanya *biomarker* serta risiko yang mungkin timbul kemudian dapat segera melakukan intervensi.

Pada tahun 1982, Pierera dan Weinstein menyampaikan gagasan “Epidemiologi Molekuler Kanker” sebagai paradigma baru dalam riset kanker dan dimasukkannya “*biomarker*’ kedalam studi tentang epidemiologi dan diungkapkan mekanisme dan teori antara paparan(*exposure*) sampai terjadinya *disease*.

*International Agency for Research on Cancer* (IARC) mendefinisikan “*Biomarker*” sebagai senyawa, struktur atau proses apapun yang dapat diukur dalam tubuh atau hasil produknya dan dapat mempengaruhi atau memperkirakan insiden atau hasil akhir dari suatu penyakit.

Penanda biologis ( *Biomarker* ) diklasifikasikan kedalam *exposure biomarker* (penanda biologis paparan), efek *biomarker* (penanda biologis efek) dan

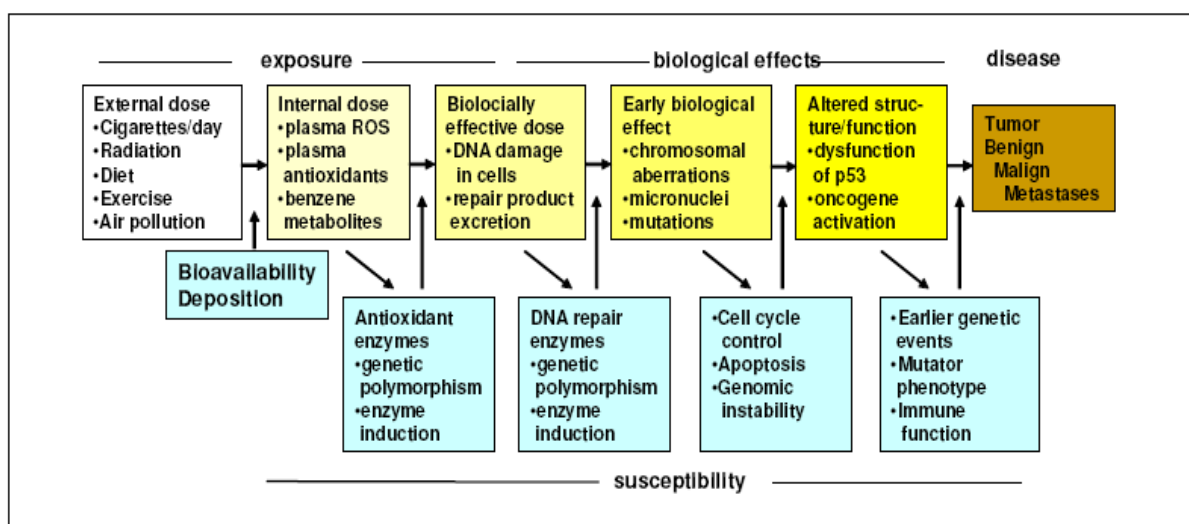
*susceptibility biomarker* (penanda kerentanan).(Hansen 2007,Meyerhardt et al ,2009;Boffeta, 2009). *The US National Academy of Science* pada 1987 mengadopsi paradigma ini dan menjadikan 4 katagori yaitu berupa: *Exposure assasment, Internal Dose / Biologically Efectivedose, Preclinical Respon / Effect dan Clinical Disease* (Vineis;Perera,2007)



Gambar 2.3 Model Epidemiologi Molekuler Keganasan Menurut Perera dan Weinstein

Epidemiologi molekuler kanker berpotensi sebagai peringatan awal dengan memberikan tanda (*Flagging*) efek prelinik terhadap suatu paparan atau kerentanan, dan saat itu bisa dilakukan suatu intervensi ( Perera, 1996;Veneis dkk,2007). Lagi pula data *biomarker* pada perubahan prokarsinogenik dan faktor kerentanan pada populasi dapat meningkatkan perkiraan dari risiko kanker pada suatu paparan.

Hubungan antara berbagai katagori penanda biologis dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 2.4 Model Epidemiologi Molekuler Kanker Kolorektal

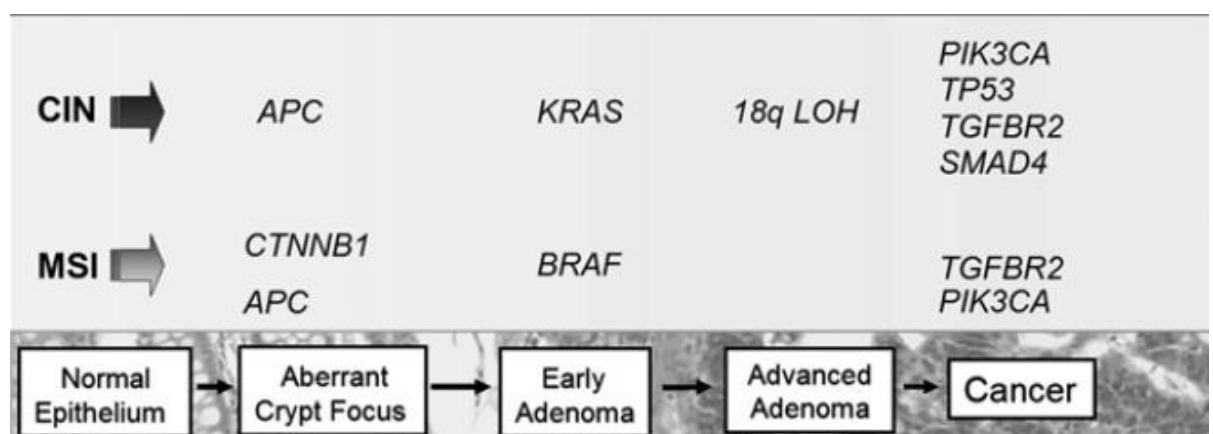
Adanya transisi yang terus menerus dari penanda biologis( *biomarker* ) paparan menjadi biomarker efek, sementara faktor kerentanan dapat mempengaruhi penanda biologis paparan maupun efek ( Hansen 2007).

DNA *adduct* merupakan penanda biologis yang penting untuk karsinogen genotoksik, karena adanya DNA adduct menandakan adanya karsinogen yang telah mencapai DNA. Selain itu DNA adduct merupakan indikatif untuk risiko kanker yang diakibatkan oleh suatu paparan ( Hansen 2007). DNA *adduct* adalah bagian dari ikatan kovalen DNA dengan zat kimia, dimana ini menandakan awal terjadinya kanker.

ROS ( *Reactive Oxygen Species* ) secara konstan dihasilkan secara endogen sebagai hasil produk sampingan dari metabolisme sel dan sebagai respon terhadap faktor eksternal dari diet dan gaya hidup. Jika ROS terbentuk melebihi kapasitas dari pertahanan antioksidan maka akan terjadi stres oksidatif, yang dapat

mengakibatkan terbentuknya peroksidase lipid, kerusakan oksidatif protein dan lesi DNA ( Hansen 2007).

Kerusakan oksidatif DNA sebagai penanda biologis kerusakan oksidatif, dengan hampir 100 kerusakan yang teridentifikasi mulai dari modifikasi basa, formasi DNA adduct sampai dengan *double strand breaks* ( Hansen 2007 ). Kanker kolorektal terjadi akibat akumulasi perubahan genetik dan epigenetik dimana terjadi transformasi dari sel epitelial glandula menjadi invasive adenocarcinoma.



Gambar 2.5 Perbedaan Jalur CIN dan MSI pada pathogenesis kanker kolorektal

Karsinogenesis kolorektal dapat dilihat melalui dua Pathway yaitu CIN (Chromosome instability) dan MSI (*Microsatelite instability*).

- *Instability Chromosome pathway*(CIN) ditandai adanya gambaran histologi berupa adenoma tubuler klasik dan adanya mutasi gene APC (*adenomatous poliposis coli*) yang berakibat terjadinya *deregulasi WNT signaling*, dan sering berakibat terjadinya aktifitas mutasi dari KRAS oncogen pada awal stadium adenoma. Kehilangan heterozigositas pada chromosom 18 q(18qLOH) terjadi pada stadium akhir adenoma dan terjadi mutasi TP53 pada transisi terjadinya malignansi.
- MSI terjadi karena defek pada *gene mismatch repair* (MMR)DNA. MSI biasanya timbul karena *epigenetic silencing* dari gen MMR DNA. Pada MSI terjadi mutasi *BRAF* tanpa adanya mutasi 18qLOH atau TP53 (Pitchars 2010;Macdonald, 2005).

Instabilitas genomik dan epigenomik membedakan epitel neoplastik dan epitel kolon normal dan sebagai tanda akan terjadinya kanker kolorektal

(Pitchard,Grady,2010). Terdapat empat tanda instabilitas genomik dan epigenomik pada kanker kolon meliputi *chromosomal instability (CIN)*, *microsatellite instability (MSI)*, *CpG island methylator phenotype (CIMP)* dan *global DNA hypomethylation*.(Pitchard,2010)

*Chromosom instability* ditemukan pada 85 % kanker kolorektal, CIN merangsang terjadinya kanker dengan cara peningkatan *clonal diversity*.(Pitchard,2010). Didapatnya *chromosomal instability* sebagai *biomarker* merupakan prognosis yang jelek pada kanker kolorektal.(Pitchard,2010) . Terjadinya kanker kolorektal sebenarnya tidak terjadi hanya pada dua jalur saja yaitu CIN dan MSI namun masih ada jalur lain yaitu jalur *transforming factor beta (TGF-β)* , *serrated pathway* dan *epigenetic pathway*.( Hansen,2007)

Beberapa biomarker yang dapat dievaluasi pada kanker kolorektal dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Biomarker	Molecular lesion	Frequency in CRC	Prediction	Prognosis	Diagnosis
<i>KRAS</i>	Codon 12/13 activating mutations; rarely codons 61, 117, 146	40%	Yes	Possible	–
<i>BRAF</i>	V600E activating mutation	10%	Probable	Probable	Lynch syndrome
<i>PIK3CA</i>	Helical and kinase domain mutations	20%	Possible	Possible	–
PTEN	Loss of protein by IHC	30%	Possible	–	–
Microsatellite instability (MSI)	Defined as >30% unstable loci in the NCI consensus panel or >40% unstable loci in a panel of mononucleotide microsatellite repeats <sup>9</sup>	15%	Probable	Yes	Lynch Syndrome
Chromosome instability (CIN)	Aneuploidy	70%	Probable	Yes	–
18qLOH	Deletion of the long arm of chromosome 18	50%	Probable	Probable	–
CpG island methylator phenotype (CIMP)	Methylation of at least three loci from a selected panel of five markers	15%	+/-	+/-	–
Vimentin (VIM)	Methylation	75%	–	–	Early Detection
<i>TGFBR2</i>	Inactivating mutations	30%	–	–	–
<i>TP53</i> mutations	Inactivating mutations	50%	–	–	–
<i>APC</i> mutations	Inactivating mutations	70%	–	–	FAP
<i>CTNNB1</i> (β-catenin)	Activating mutations	2%	–	–	–
Mismatch repair genes	Loss of protein by IHC; methylation; inactivating mutations	1–15%	–	–	Lynch syndrome

CRC, colorectal cancer; FAP, familial adenomatous polyposis; IHC, immunohistochemistry.

Tabel 2.1 Biomarker yang dapat di evaluasi pada Kanker Kolorektal



## **KRAS**

RAS (*Rat Sarcoma*) adalah sub famili protein dari *GTP ase* kecil yang terlibat dalam sinyal transduksi seluler. Aktifasi sinyal RAS menyebabkan pertumbuhan sel,deferensiasi dan kelangsungan hidup (Okkulazyk 2004).

Peningkatan ekspresi RAS banyak dipelajari pada kanker kolorektal, dan diikuti oleh mutasi kedua RAS yaitu KRAS dan HRAS.Peningkatannya dapat teridentifikasi pada awal tumor kolorektal dengan prosentase kira kira 37-60%. Sebagian besar mutasi KRAS hanya terjadi pada tiga codon yaitu codon 12,13 atau 61 (Macdonald 2005,Okkulazyk,2004). Lebih dari 80% dari nondysplastic crypts dan 63% dysplastic crypts mengandung mutasi KRAS (Macdonald,2005). Peningkatan KRAS mutation dan hubungannya dengan progresifitas dan prognosis masih dalam perdebatan. Tidak adanya wilayah dengan mutasi KRAS dapat digunakan sebagai prognostik pada saat melakukan reseksi kanker kolorektal ,dan lebih efisien daripada pemeriksaan histopatologi konvensional . Tidak ditemukan hubungan antara mutasi KRAS dengan klasifikasi Dukes atau TNM (Okulezyk,2004).

## **Adenomatous Poliposis Coli (APC) gene**

APC adalah merupakan tumor supressor gene yang bekerja sebagai “*gatekeeper*” untuk mencegah pertumbuhan tumor. APC terlibat dalam regulasi apoptosis,progresi siklus sel dan stabilitas kromosom (Hansen 2007). Mutasi APC umumnya terjadi pada kasus kanker kolorektal, peningkatannya merupakan hal penting pada tumor kolorektal ini.(Somawitz dkk,2007). Mutasi APC gene pada kanker kolorektal sporadik, prosentase terjadinya kurang lebih 70% dari kasus kanker kolorektal. Mutasi awal terjadi pad lokus tumor supresor gen APC (5q21-q22). Hilangnya fungsi tumor supresor gen APC diperkirakan merupakan salah satu perubahan genetik yang pertama pada adenoma kolorektal.( Hansen 2007)

Mutasi APC gene juga masih ada kotroversi dimana tidak ditemukan pada “*the mutation cluster region*”(MCR),pada area colon 1,286 sampai colon

1,585. Sementara pada *study* lain ditemukan mutasi APC mendekati 80% pada regio tersebut. (Samowitz, 2007).

### **P 53**

P53 dikenal juga sebagai *protein 53* atau *protein tumor 53* adalah merupakan *tumor supresor* yang dikodekan oleh gen TP53 dan terletak pada kromosom 17 (17p13.1). P53 digambarkan sebagai "penjaga genom" mengacu pada perannya dalam melestarikan stabilitas dengan mencegah mutasi. p53 memiliki mekanisme banyak fungsi anti kanker serta angiogenesis. (Rodrigues, 1999, Macdonald, 2005) Mutasi p53 ditemukan kurang lebih 50% pada kanker kolorektal, adanya mutasi ini menandakan kanker sudah dalam stadium lanjut (Macdonald 2005, Rodrigues 1999). Dalam studi empiris didapat tingginya mutasi p53 ditemukan pada 8 dari 10 *cell line* (Rodrigues 1999).

### **Vimentin**

Vimentin adalah merupakan filamen intermediete tipe III yang ditemukan pada mesenchym sel dimana berfungsi sebagai perancah (*scaffolding*) protein untuk stabilisasi jaringan ikat dan sel, ataupun pada signal transduksi. Metilasi vimentin banyak ditemukan pada kanker kolorektal sebanyak 65-75% (Shiharata 2009, Pitchard 2010).<sup>27,3</sup>

Selama ini kita melakukan screening kanker kolorektal dengan menggunakan *fecal occult blood testing* (FOBT), namun ini relatif rendah sensitifitas dan spesifikasinya. (Pitchard 2010). Di US methilasi vimentin telah dibakukan sebagai marker yang cukup valid pada kanker kolorektal dan telah dilakukan komersialisasi. Metilasi vimentin ini merupakan *moleculare marker* dan sebagai deteksi awal pada kanker kolorektal .

### **18qLOH**

Kehilangan heterozigot (*loss of heterozigote/LOH*) dari kromosom 18q sering terjadi pada pertumbuhan kanker kolorektal pada tahap akhir dan terjadi lebih 70% pada kanker kolorektal (Ogino dkk, 2009, Pitchard 2010). Pada kromosom 18q terdapat beberapa tumor supresor gene yaitu DCC (*deleted in*

*colorectal cancer*), SMAD4, SMAD2. Didapatnya kanker kolorektal tanpa 18qLOH (Pitchard 2010).

## **2.2. Golongan Darah ABO**

### **2.2.1. Pengolongan darah ABO**

Golongan darah manusia dibagi menjadi beberapa macam. Hal ini dapat dilihat dari aglutinogen (antigen) dan aglutinin (antibodi) yang terkandung dalam darah seseorang. Pengolongan darah ini pertama kali ditemukan oleh **Dr. Lendsteiner** dan **Donath** dan memperoleh penghargaan Nobel dalam bidang Fisiologi dan Kedokteran pada tahun 1930 untuk jasanya menemukan cara pengolongan darah ABO. Di dalam darah manusia terdapat aglutinogen (antigen) pada eritrosit dan aglutinin (antibodi) yang terdapat di dalam plasma darah. Penemuan diawali dari penelitiannya, yaitu ketika eritrosit seseorang dicampur dengan serum darah orang lain, maka terjadi penggumpalan (aglutinasi). Tetapi pada orang lain, campuran itu tidak menyebabkan penggumpalan darah. Aglutinogen yang terdapat pada eritrosit orang tertentu dapat bereaksi dengan zat aglutinin (antibodi) yang terdapat pada serum darah.

Aglutinogen dibedakan menjadi dua yaitu: (1) Aglutinogen A : memiliki enzim glikosil transferase yang mengandung glutiasetil glukosamin pada rangka glikoproteinnnya, (2) Aglutinogen B : memiliki enzim galaktose pada rangka glikoproteinnnya. Aglutinin dibedakan menjadi aglutinin  $\alpha$  dan  $\beta$  . Darah seseorang memungkinkan dapat mengandung aglutinogen A saja atau aglutinogen B saja. Tetapi kemungkinan juga dapat mengandung aglutinogen A dan B. Ada juga yang tidak mengandung aglutinogen sama sekali. Adanya aglutinogen dan aglutinin inilah yang menjadi dasar pengolongan darah manusia berdasarkan sistem ABO.

Pewarisan Golongan darah kedua orang tua kepada anak mengikuti hukum Mendel. Setiap gen menempati satu tempat tertentu dalam kromosom yang disebut lokus. Genotip adalah susunan genetik suatu organisme. Suatu sifat diatur oleh pasangan gen pada kromosom makhluk itu. Aktivitas gen-gen itu yang menentukan sifat suatu makhluk hidup. Fenotip adalah penampilan fisik suatu makhluk yang

diatur sifat keturunan. Penampilan fisik suatu makhluk misalnya warna kulit atau warna rambut, merupakan hasil dari aktivitas gen yang mengatur sifat itu. Alel adalah pasangan gen. Sebagai contoh, gen A dan gen a merupakan satu alel, yaitu sepasang gen yang menempati satu lokus tertentu.

Antigen golongan darah ABO pembentukannya diatur oleh gen A, gen B (kromosom 9), dan gen H (kromosom 19). Gen H mengatur konjugasi precursor antigen ABO dengan fucose sehingga terbentuk antigen H. Gen A mengatur konjugasi molekul N-Acetyl galactosamine dengan antigen H sehingga terbentuk antigen A. Gen B mengatur konjugasi D-galactose dengan antigen H sehingga terbentuk antigen B.

Hukum I Mendel menyatakan adanya pemisahan bebas antara dua anggota dari sebuah pasangan gen atau alel dalam pembentukan gamet. Sebagian dari gamet membawa satu alel dan sebagian lain membawa alel yang lain. Dengan demikian satu gamet membawa hanya satu alel dari setiap lokus gen.

Hukum II Mendel menyatakan adanya prinsip penggabungan bebas. Prinsip penggabungan bebas terjadi dalam peristiwa perkawinan dengan dua atau lebih sifat. Kedua sifat itu saling berpasangan secara bebas. Sebagai contoh, ada dua sifat beda yang dilambangkan dengan alel A dan a serta B dan b. Individu yang diamati adalah memiliki genotip berupa AaBb dan AaBb. Kedua individu itu dapat membentuk pasangan secara bebas, baik berupa AABB, AABb, aBab dan sebagainya.

Menurut Mendel pembentukan antigen diawasi oleh gen maka segala sifatnya akan diwariskan. Gen A, B, O merupakan pasangan kromosom yang dapat mewariskan kepada keturunannya.

Menurut sistem ABO, golongan darah manusia dibedakan menjadi empat, yaitu sebagai berikut :

No.	Golongan Darah	Keterangan
1	A	Apabila di dalam sel darah seseorang mengandung aglutinogen A dan serumnya mengandung aglutinin $\beta$ sehingga dapat dirumuskan (A, $\beta$ )

2	B	Apabila di dalam sel darah seseorang terdapat aglutinogen <b>B</b> , sedangkan dalam serumnya terdapat aglutinin $\alpha$ sehingga dirumuskan ( <b>B, <math>\alpha</math></b> )
3	AB	Apabila di dalam sel darah seseorang terdapat aglutinogen <b>A</b> dan <b>B</b> , sedangkan di dalam serumnya tidak mengandung aglutinin, sehingga dapat dirumuskan ( <b>AB,-</b> )
4	O	Apabila di dalam sel darah seseorang tidak terdapat aglutinogen sedangkan dalam serumnya mengandung aglutinin $\alpha$ dan $\beta$ sehingga dapat dirumuskan ( <b>-, <math>\alpha</math>, <math>\beta</math></b> ).

Tabel 2.2 Golongan darah Berdasarkan Sistem ABO

Ibu	Ayah			
	O	A	B	AB
O	O	O, A	O, B	A, B
A	O, A	O, A	O, A, B, AB	A, B, AB
B	O, B	O, A, B, AB	O, B	A, B, AB
AB	A, B	A, B, AB	A, B, AB	A, B, AB

Tabel 2.3 Pewarisan golongan darah kepada anak berdasarkan hukum mendel

### 2.2.2. Epidemiologi

Secara umum, golongan darah O adalah yang paling umum dijumpai di dunia, meskipun di beberapa negara seperti Swedia dan Norwegia, golongan darah A lebih dominan. Antigen A lebih umum dijumpai dibanding antigen B. Karena golongan darah AB memerlukan keberadaan dua antigen, A dan B, golongan darah ini adalah jenis yang paling jarang dijumpai di dunia.

Penyebaran golongan darah A, B, O dan AB bervariasi di dunia tergantung populasi atau ras. Salah satu pembelajaran menunjukkan distribusi golongan darah terhadap populasi yang berbeda-beda.

Populasi	O	A	B	AB
Suku pribumi <u>Amerika Selatan</u>	100%	–	–	–
<u>Orang Vietnam</u>	45.0%	21.4%	29.1%	4.5%

<u>Suku Aborigin di Australia</u>	44.4%	55.6%	–	–
<u>Orang Jerman</u>	42.8%	41.9%	11.0%	4.2%
<u>Suku Bengalis</u>	22.0%	24.0%	38.2%	15.7%
<u>Suku Saami</u>	18.2%	54.6%	4.8%	12.4%
Indonesia	45%	24%	25%	6%

Tabel 2.4 Distribusi Golongan darah ABO di dunia

### 2.2.3 Hubungan Golongan Darah dan Keganasan

Telah banyak penelitian yang dipublikasikan yang menghubungkan golongan darah dan kejadian penyakit termasuk penyakit keganasan. Walaupun hasil dari penelitian tersebut banyak yang kontroversi terutama karena jumlah sampel dan kontrol yang kurang dan karena proses analisa yang salah.

Pada banyak penelitian yang menghubungkan golongan darah dengan keganasan ditemukan Golongan darah A yang signifikan berhubungan dengan keganasan misalnya pada kanker payudara, karsinoma gaster, kanker hepar dan kanker kandung empedu.

Antigen golongan darah ABO tidak hanya ditemukan pada sel darah merah tetapi juga di temukan di epitel sel jaringan tubuh yang lain termasuk kolon. Antigen golongan darah dapat ditemukan di seluruh bagian kolon fetus dan tidak ditemukan pada kolon orang dewasa. Pada penelitian yang dilakukan Yuan M dkk di *California*, ditemukan ekspresi antigen golongan darah ABO pada kanker kolon distal. Dan pada penelitian yang dilakukan Steven H dkk di *California* juga ditemukan ekspresi antigen golongan darah ABO pada polip kolon distal.

Pada penelitian yang dilakukan Genome Wide Association Studies (GWAS) telah menemukan adanya hubungan *Single Nucleotide Polymorphism (SNPs)* pada lokus darah ABO dengan jumlah serum TNF alfa yang beredar. Dimana diketahui TNF alfa merupakan marker inflamasi yang berhubungan dengan keganasan kolorektal. Pada penelitian di Karst Karacani Hospital, Turkey, yang meneliti tentang hubungan darah ABO dengan antigen Rh dengan kejadian kanker kolorectal yang melibatkan banyak factor etiologis. Hasil menunjukkan bahwa prevalensi golongan darah A dan B serta anti gen Rh kepositifan secara

signifikan lebih tinggi diantara pasien CRC. Meskipun merupakan studi arsip, itu merupakan retrospektif desain, yang merupakan kelemahan dalam hal bukti. Antigen golongan darah ABO ditemukan oleh Karl Landsteiner pada tahun 1901. Antigen golongan darah ABO dikodekan dalam kromosom 9q34. Meskipun antigen ini adalah komponen biokimia dari membran eritrosit, mereka juga telah diidentifikasi dalam sel mukosa gastro intestinal. Ada sebuah hipotesis menarik tentang hubungan patofisiologis antara golongan darah ABO dan keganasan. Diregulasi aktivitas enzim glikosiltransferase A, dan glikoronil transferase B, yang bertanggung jawab untuk sel pensinyalan dan adhesi antar sel yang diperantarai membran selama respon imun, dapat meningkatkan kadar plasma factor von Willebrand, sehingga mengarah ke angiogenesis, apoptosis, dan tumor genesis. Selain itu, asosiasi ditunjukkan antara antigen ABO dan tumor necrotizing factor  $\alpha$ , E-selectin, dan adhesi molekul antar satu, juga mendukung hipotesis bahwa pengaruh alel ABO pembentukan dan penyebaran keganasan. Sejalan dengan mekanisme patofisiologia ini, pertama menunjukkan hubungan antara kanker lambung dan golongan darah A antigen Rh pada tahun 1953. Langkah pertama ini mengarah pada teori bahwa antigen golongan darah  $\alpha$  bias menjadi factor predisposisi dalam banyak jenis keganasan dan terus membimbing studi baru dibidang ini bahkan hari ini.