

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma kolorektal (KKR) merupakan keganasan ketiga terbanyak dan penyebab kematian kedua terbanyak di dunia (WHO, 2021). Data di RS Dharmais Jakarta, menunjukkan bahwa KKR merupakan keganasan terbanyak keempat secara umum, dan merupakan kanker terbanyak kedua pada pria, dan keempat pada wanita (Kemenkes RI, 2019). Karsinoma kolorektal dapat berkembang melalui berbagai macam jalur molekuler. Kebanyakan KKR berkembang dalam jangka waktu lama, melalui proses *adenoma-carcinoma sequence*. Sekitar dua-pertiga kasus KKR sporadis tumbuh dari adenoma dan menunjukkan gambaran polipoid (Konda *et al.*, 2014). Jalur yang kedua adalah adanya defisiensi *DNA mismatch repair* mutasi terakumulasi pada mikrosatelit, sebuah kondisi yang disebut sebagai *microsatellite instability* (MSI). Dan jalur yang ketiga adalah KKR dengan peningkatan metilasi *CpG Island* tanpa MSI (Kumar and Abbas, 2013). Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa KKR lebih banyak terjadi pada pria daripada wanita. Insiden KKR 30% lebih tinggi pada pria daripada wanita, dan wanita memiliki prevalensi kejadian adenoma lebih rendah daripada pria (Alteri *et al.*, 2020). Pria juga mempunyai onset lebih dini terhadap KKR, dan banyak penelitian preklinis yang mengindikasikan adanya hubungan berbanding terbalik antara *estrogen receptor beta* (ER β /ESR2) dengan kejadian polip kolorektal dan stadium tumor, dan dapat memberikan efek protektif. Komponen alami seperti fitoestrogen, atau sintesis agonis selektif ER β dapat mengaktivasi ER β di colon, dan

meningkatkan apoptosis pada model preklinis dan penelitian klinis, sehingga dapat menurunkan insiden KKR (Williams *et al.*, 2017; Hases *et al.*, 2020). Data tersebut menunjukkan adanya peran protektif hormon seks terutama estrogen terhadap karsinoma kolorektal. Sementara beberapa peneliti yang lain melaporkan bahwa sitokin pro inflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6), dapat meningkatkan resiko KKR dan berkaitan dengan stadium tumor (Chen *et al.*, 2015; Zeng *et al.*, 2017). Apabila terjadi inflamasi maka akan terjadi peningkatan kadar radikal bebas, akibat dari reaksi Haber-Weiss, sehingga akan memicu defek DNA, yang menimbulkan neoplasma (Skrzycki, 2021). Beberapa penelitian tersebut, masih belum mampu menjelaskan mekanisme perkembangan KKR melalui jalur *Estrogen Receptor β* dan Interleukin-6, serta hubungannya dengan jalur patofisiologi yang sudah ada.

Jumlah penderita KKR semakin meningkat dan pada tahun 2018 menduduki peringkat ketiga, dengan jumlah pertambahan kasus baru di dunia mencapai 1,8 juta (10,2%) (Kemenkes RI, 2019). Berdasarkan data tersebut, maka perlu dipikirkan cara deteksi dini termasuk penemuan biomarker prognostik maupun modalitas terapi baru untuk KKR. Mekanisme ekspresi ER β dan IL-6 terhadap perkembangan KKR perlu ditelaah lebih lanjut, untuk melihat jalur manakah yang lebih dominan pada kejadian KKR secara *in vivo* pada manusia, dan apakah ada hubungan antara ER β dengan proses terjadinya inflamasi melalui sitokin pro inflamasi IL-6. Apabila didapatkan hubungan yang signifikan maka ER β maupun IL-6 dapat dipertimbangkan untuk menjadi target terapi baru maupun sebagai biomarker untuk memperkirakan prognosis pada penderita KKR.

Beberapa penelitian menyatakan obat-obat lama seperti hormon estrogen yang digunakan pada terapi sulih hormon (*hormonal replacement therapy*) pasca

menopause, dan Aspirin, *Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) dapat mencegah KKR. Beberapa penelitian *cohort* mendukung pernyataan bahwa penggunaan aspirin dan NSAIDs lainnya secara teratur dan jangka panjang dapat menurunkan risiko KKR. Di sisi lain, *American Cancer Society* belum merekomendasikan penggunaan kelompok NSAID ini sebagai pencegahan kanker karena potensi efek samping perdarahan saluran cerna. Penggunaan terapi sulih hormon pascamenopause tidak dianjurkan untuk mencegah KKR karena dapat meningkatkan risiko kanker payudara dan penyakit kardiovaskular. Sampai saat ini *American Cancer Society* tidak merekomendasikan penggunaan obat atau suplemen untuk mencegah KKR karena efektivitas, dosis yang tepat dan potensi toksik yang belum diketahui secara pasti (Depkes RI, 2018). Estrogen diduga dapat mempengaruhi proses proliferasi dan supresi KKR namun jalur dan mekanisme hingga saat ini belum diketahui secara pasti. Berdasarkan kedua hal tersebut, peneliti ingin mengungkap keterkaitan antara hormon estrogen dan proses inflamasi terhadap perkembangan KKR. Reseptor estrogen yang dominan terekspresi pada mukosa colon adalah ER β (Elbanna *et al.*, 2010). Penelitian menggunakan KKR *cell lines* yang ditanami ER β menunjukkan bahwa ER β dapat melakukan *down-regulation* melalui *nuclear factor kappa beta* (NF- κ B) terhadap IL-6 pada sel SW480. IL-6 mengaktivasi faktor transkripsi *signal transducer and activator of transcription-3* (STAT3) pada sel epitel, myeloid, dan myofibroblast, mendorong terjadinya tumorigenesis (Caiazza *et al.*, 2015). STAT3 ini diregulasi dengan umpan balik negatif dari *suppressor of cytokine signaling-3* (SOCS-3). Pada kultur sel MCF 7 (dari tumor mamma), HeLa (dari karsinoma serviks), dan Saos2 (dari osteosarkoma), estrogen mampu menurunkan ekspresi IL-6 melalui hambatan

ikatan protein pada NF- κ B dimana sitokin ini bertindak sebagai moderator pertumbuhan (Galien *and* Garcia, 1997). Overekspresi ER β juga menghambat produksi TNF- α , IL-1 β , MCP-1, dan IL-6 yang diinduksi oleh lipopolisakarida pada karsinoma prostat (Xiao *et al*, 2018). Pada multiple myeloma, estrogen ditemukan berhubungan erat dengan inflamasi dan proliferasi sel. Wang *et al*, menyatakan bahwa ER agonis 17 β -estradiol menghambat proliferasi sel multiple myeloma yang diinduksi oleh IL-6 (Wang *et al.*, 2001). Namun peran jalur ER β dan IL-6 pada perkembangan karsinoma kolorektal, belum diketahui.

Estrogen dapat mempunyai efek anti tumor melalui aktivasi selektif terhadap signal pro-apoptotik yang diperantarai oleh ER β , hambatan terhadap signal inflamasi, dan modulasi terhadap *tumor microenvironment* (Caiazza *et al.*, 2015; Roshan *et al.*, 2016). Pada penelitian terhadap sampel KKR pada manusia, penurunan ekspresi ER β memiliki korelasi searah dengan apoptosis dan terbalik terhadap proliferasi sel yang diwakili oleh ekspresi Ki67 (Barone *et al.*, 2010). Apabila level ER β menurun, proliferasi sel meningkat. Sementara IL-6 adalah sitokin yang bersifat pleiotropik, dapat berperan sebagai sitokin *pro-* atau *anti-inflammatory*. Interleukin-6 juga mengatur proliferasi epitel intestinal, dan berhubungan dengan Ki67 proliferative index (Sido *et al.*, 2017). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan dan mekanisme ekspresi *estrogen receptor- β* (ER β) dan Interleukin-6 pada perkembangan karsinoma kolorektal (KKR).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi dan hubungan antara ER β terhadap proliferasi, derajat diferensiasi, dan infiltrasi tumor pada karsinoma kolorektal?
2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi dan hubungan antara IL-6 terhadap proliferasi, derajat diferensiasi, dan infiltrasi tumor pada karsinoma kolorektal?
3. Apakah terdapat perbedaan ekspresi dan hubungan antara STAT-3 terhadap proliferasi, derajat diferensiasi, dan infiltrasi tumor pada karsinoma kolorektal?
4. Apakah terdapat perbedaan ekspresi dan hubungan antara proliferasi (Ki67) terhadap derajat diferensiasi dan infiltrasi tumor pada karsinoma kolorektal?
5. Bagaimana mekanisme jalur ER β dan IL-6 terhadap perkembangan karsinoma kolorektal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan perbedaan dan mekanisme ekspresi *estrogen receptor- β* (ER β) dan Interleukin-6 pada perkembangan karsinoma kolorektal (KKR).

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan ekspresi dan hubungan antara ER β terhadap proliferasi, derajat diferensiasi, dan infiltrasi tumor pada karsinoma kolorektal.

2. Menganalisis perbedaan ekspresi dan hubungan antara IL-6 terhadap proliferasi, derajat diferensiasi, dan infiltrasi tumor pada karsinoma kolorektal.
3. Menganalisis perbedaan ekspresi dan hubungan antara STAT-3 terhadap proliferasi, derajat diferensiasi, dan infiltrasi tumor pada karsinoma kolorektal.
4. Menganalisis perbedaan ekspresi dan hubungan antara proliferasi (Ki67) terhadap derajat diferensiasi dan infiltrasi tumor pada karsinoma kolorektal.
5. Menganalisis mekanisme jalur ekspresi ER β dan IL-6 terhadap proliferasi, derajat diferensiasi, dan infiltrasi tumor pada karsinoma kolorektal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Manfaat teoritis penelitian ini adalah untuk memberikan sumbangan informasi ilmiah tentang mekanisme perkembangan tumor pada KKR melalui jalur ER β dan IL-6.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini adalah sebagai dasar pengembangan alat prognostik dan pengobatan personal pada penderita kanker kolorektal.