

## Inflamasi Kronis pada Kolon: Tinjauan dari Aspek COX-2 dan IL-10

<sup>1</sup>Kingkin Dia Pita Loka,

<sup>2</sup>Ria Kodariah

<sup>1</sup>Program Magister Spesialisasi

Patobiologi Ilmu Biomedik,

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomik

Fakultas Kedokteran Universitas

Indonesia

Jakarta

Penulis korespondensi:

Dr. Dra. Ria Kodariah, MS.

Departemen Patologi Anatomik,

Fakultas Kedokteran,

Universitas Indonesia

Jl. Salemba Raya No. 6,

Jakarta 10430, Indonesia.

Tel: +6281282115596,

Fax: (021) 31934465

E-mail: rkodariah@gmail.com

### ABSTRAK

Kolon sebagai bagian dari saluran cerna memiliki lapisan dinding yang berfungsi sebagai sawar pelindung antara lumen dan lingkungan internal tubuh. Lapisan tersebut terdiri atas mukosa, submukosa, muskularis, dan serosa. Peradangan kronik saluran cerna seperti *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) dapat menyebabkan terjadinya kerusakan fungsi sawar epitel dan mukosa serta disbiosis mukosa usus yang memungkinkan mikroba patogen lumen usus dan antigen bermigrasi ke lapisan mukosa. Disbiosis tersebut dapat memicu aktivasi sel-sel imun melepaskan sitokin anti-inflamasi seperti Interleukin-10 (IL-10) dan faktor pertumbuhan seperti IL-6, *Transforming Growth Factor β* (TGF-β), *Tumor Necrosis Factor* (TNF), NFκβ dan *Cyclooxygenase-2* (COX-2). COX-2 dan IL-10 yang ditemukan pada kasus inflamasi dapat dijadikan penanda (biomarker) untuk melihat perkembangan dan efek terapi inflamasi kronik. Pemeriksaan ekspresi biomarker tersebut dapat dijadikan pedoman. Hasil ekspresi dari biomarker tersebut diharapkan dapat dijadikan pedoman dalam screening, diagnosis, faktor prognosis dan faktor prediktif inflamasi kronis.

**Kata kunci:** inflamasi kronis, COX-2, IL-10.

### Chronic Inflammation of the Colon: An Overview of COX-2 and IL-10 Aspects

### ABSTRACT

Colon has layers that acts as a protective barrier between the substances of the lumen and the internal environment of body. The wall layer consists of the mucosa, submucosa, muscularis, and serosa. The occurrence of chronic inflammation of the gastrointestinal tract such as Inflammatory Bowel Disease (IBD) causes defects of epithelial and mucosal barrier function as well as intestinal mucosal dysbiosis which allows intestinal lumen pathogenic microbes and antigens to migrate to the mucosal layer. The dysbiosis can also trigger the activation of immune cells releasing anti-inflammatory cytokines such as Interleukin-10 (IL-10) and growth factors such as IL-6, Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), Tumor Necrosis Factor (TNF), NFκ $\beta$  and Cyclooxygenase-2 (COX-2). Identifying biomarkers of the factors that are thought to be involved in the pathogenesis of chronic inflammation can provide an overview of the cytokine conditions in the tissue, so that the level of intestinal inflammation in patients can be determined. The results of the expression of these biomarkers are expected to be used as guidelines in screening, diagnosis, prognostic factors and predictive factors in follow-up therapy.

**Keywords:** COX-2, IBD, IL-10, Inflammation.

### PENDAHULUAN

Inflamasi kronis saluran cerna merupakan penyakit yang dapat menjadi penyebab berkembangnya kanker kolorektal. Perkem-

bangkit peradangan kronik dapat ditandai dengan adanya ketidakseimbangan sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi yang berkontribusi pada karsinogenesis.<sup>1</sup> Salah satu inflamasi kronik yang menyebabkan keabnormalan respons imun mukosa adalah *Inflammatory Bowel Disease* (IBD). IBD dapat ditandai dengan peradangan mukosa secara terus menerus pada sistem pencernaan sehingga inflamasi menjadi tidak terkontrol.<sup>2</sup>

Usus normal memiliki lapisan mukosa yang dilengkapi dengan sistem imun yang dapat melawan mikroba patogen dan dapat mempertahankan toleransi terhadap sejumlah besar antigen yang berasal dari makanan dan mikrobiota komensal. Apabila terjadi IBD, proses inflamasi yang terjadi secara terus menerus dapat menyebabkan disrupti sawar epitel dan pembentukan ulkus epitel. Hal tersebut memungkinkan mikroba patogen lumen usus dan antigen bermigrasi ke lamina propria. Dengan demikian, terjadi ketidak-seimbangan regulasi sistem imun inang yang melibatkan makrofag, sel dendritik, serta sel limfosit T terhadap mikroba komensal.<sup>3</sup>

Disbiosis tersebut dapat memicu aktivasi sel-sel imun melepaskan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan faktor pertumbuhan seperti IL-6, TGF-β, TNF, NFκB dan COX-2.<sup>4</sup> Bila keadaan inflamasi ini terus berlanjut, maka kaskade sinyal inflamasi akan memicu terjadinya proliferasi, angiogenesis, hambatan apoptosis serta meningkatnya faktor-faktor pertumbuhan lain yang menyebabkan inflamasi kronis semakin buruk.<sup>5</sup>

Proses identifikasi biomarker pada jaringan dapat memberikan gambaran mengenai kondisi sitokin pada jaringan, sehingga dapat diketahui tingkatkan inflamasi usus pada penderita. Hasil ekspresi dari biomarker tersebut diharapkan dapat dijadikan pedoman dalam screening, diag-nosis, faktor prognosis dan faktor prediktif dalam terapi lanjutan.<sup>6</sup>

### **Saluran Cerna: Kondisi Lapisan pada Kolon**

Saluran cerna yang menyusun sistem pencernaan dimulai dari rongga mulut, esofagus, lambung, usus halus, usus besar, rektum, hingga anus. Fungsi dari saluran cerna adalah agar molekul-molekul yang diperlukan dari makanan untuk pertahanan, pertumbuhan, dan kebutuhan energi tubuh dapat diserap.<sup>7</sup> Salah satu komponen penyusun saluran cerna adalah kolon. Kolon berfungsi untuk menyerap air dan mineral (elektrolit) dari *indigestible material*,

serta sebagai tempat pemasakan zat buangan-feses-untuk dikeluarkan dari tubuh. Usus besar terdiri atas bagian cecum, termasuk diantaranya *ileocecal valve* dan appendiks, bagian kolon yang panjang yaitu bagian kolon *ascending*, *transverse*, *descending*, serta rektum. Struktur yang terdapat pada usus besar berupa *taenia coli* yang merupakan struktur otot polos, sel goblet penghasil mucus, serta sel-sel absorptif kolumnar.<sup>8</sup>

Saluran cerna termasuk kolon memiliki struktur yang khas, yaitu adanya suatu tabung berongga yang terdiri atas lumen dengan diameter bervariasi dan dikelilingi oleh dinding yang berlapis. Lapisan dinding bagian dalam merupakan sawar pelindung antara isi lumen saluran dan lingkungan internal tubuh.<sup>9</sup>

Lapisan dinding tersebut terdiri atas bagian mukosa, submukosa, muskularis, dan serosa. Mukosa terdiri atas epitel pelapis, yaitu lamina propria jaringan ikat yang kaya akan pembuluh darah, pembuluh limfe, sel-sel otot polos, serta kelenjar dan jaringan limfoid. Lamina propria mengandung banyak nodul limfoid, dan banyak akan makrofag dan sel-sel limfoid, serta beberapa di antaranya aktif menghasilkan antibody.<sup>9</sup>

Submukosa terdiri atas jaringan ikat padat dengan banyak pembuluh darah, pembuluh limfe, dan pleksus saraf submukosa. Lapisan tersebut mengandung kelenjar dan jaringan limfoid. Lapisan muskularis mengandung sel-sel otot polos yang tersusun spiral dan memiliki dua lapisan, yaitu lapisan dalam yang terletak didekat lumen dan lapisan luar. Muskularis mengandung pleksus saraf mienterikus yang terletak di antara kedua lapisan otot dan pembuluh darah serta limfe dalam jaringan ikat di antara lapisan-lapisan otot.<sup>9</sup>

Serosa adalah lapisan tipis jaringan ikat longgar, yang kaya akan pembuluh darah, pembuluh limfe, jaringan lemak, dan epitel selapis gepeng. Epitel pelapis tersebut berfungsi sebagai sawar yang secara selektif bersifat permeabel di antara isi saluran cerna dan jaringan tubuh. Selain itu, epitel pelapis berfungsi untuk memudahkan transport dan pencernaan makanan, membantu absorpsi produk pencernaan, dan menghasilkan hormone yang memengaruhi aktivitas sistem pencernaan. Sel-sel lapisan tersebut menghasilkan mucus sebagai pelumas dan pelindung.<sup>9</sup>

## Inflamasi Kronis pada Kolon

Inflamasi kronis pada kolon termasuk bagian dari penyakit *Inflammatory Bowel Disease* (IBD). Patogenesis IBD belum diketahui secara pasti, namun diduga terjadi akibat toleransi yang hilang dari flora usus yang menimbulkan respons aberan dan inflamasi kronis yang dapat disertai defek fungsi sawar epitel dan lapisan mukosa. Selain itu, terdapat faktor lain berupa disfungsi epitelial saluran pencernaan.<sup>10</sup>

Antigen dari makanan dan bakteri mengalami kontak dengan lapisan epitel menyebabkan peningkatan permeabilitas antigen luminal melalui lapisan epitel. Antigen tersebut menyajikan sel makrofag dan dendritik pengenalan antigen melalui reseptör atau mekanisme dengan *Toll Like Receptor* (TLR). Pengenalan bakteri komensal berupa antigen oleh sistem *innate* berperan penting pada patogenesis IBD. Peran *adaptive immunity* dapat dilihat dari sel T efektor yang mempengaruhi inflamasi pada usus. Terjadinya diferensiasi sel T subset yang berasal dari sel T naif menjadi sel T helper yang dapat menjadi 3 subset sel T helper, yakni Th1, Th2, dan Th17. IL-12 dapat menginduksi formasi IFN-γ untuk memproduksi sel Th1.<sup>10</sup>

Selain itu, terjadi peningkatan respon sel Th2 dengan bakteri komensal yang berhubungan dengan kenaikan sekresi IL-5, IL-13, dan penurunan IL-10. Sitokin IL-10 memiliki peran yang penting dalam *adaptive* imun sebagai awal pergerakan pertahanan spesifik yang akan mengeliminasi masuknya mikroba dan penyerapan produk mikroba. IL-10 adalah sitokin yang efektif sebagai regulator sistem imun yang berkontribusi dalam menjaga homeostasis tubuh.<sup>10</sup>

Ketidakseimbangan sel T pada penderita IBD akan memengaruhi sel Treg, yang berperan untuk meregulasi jumlah aktivasi dari sel T helper seperti Th17. Th17 merupakan sel T yang banyak mensekresikan sitokin pro-inflamasi seperti IL-17 yang akan merekrut neutrofil [10]. Selain itu neutrofil direkrut oleh adanya faktor COX-2 dari hasil stimulasi prostaglandin E2 (PGE2) dan prostaglandin D2 (PGD2) selama fase awal inflamasi.<sup>11</sup>

IL-17 juga merupakan sitokin pro-inflamasi yang dapat meningkatkan pembentukan sel T dan menstimulasi fibroblast, sel endotel, makrofag, dan sel epitel untuk dapat memproduksi mediator lain, seperti IL-1, IL-6, TNF, NOS2, metal protease, dan kemokin.<sup>10</sup>

## COX-2 Sebagai Mediator Pro-Inflamasi

Cyclooxygenase (COX) adalah enzim yang mengkatalis proses sintesis prostaglandin dari asam arakidonat. COX dapat bertindak sebagai enzim yang menginduksi proses inflamasi dan keganasan. Penghambatan COX-2 memberikan efek anti-inflamasi dan mencegah efek fisiologik dari hasil ketidakseimbangan sitokin-sitokin pada sistem imun.<sup>13</sup>

Terdapat dua macam COX, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 berfungsi dalam sintesis prostaglandin, sehingga peran COX-1 banyak berkaitan dengan fungsi fisiologis. COX-1 dapat bertindak sebagai *housekeeping enzyme* yang terekspresi pada semua jaringan dan memediasi respons fisiologis seperti sitoproteksi lambung, agregasi platelet, dan regulasi aliran darah ginjal. Sedangkan COX-2 lebih banyak bekerja pada proses inflamasi, regulasi pertumbuhan sel, apoptosis, dan angiogenesis. COX-2 biasanya tidak ditemukan pada jaringan normal, melainkan ditemukan pada pre-tumor dan sel tumor. Selain itu, COX-2 memiliki peran yang penting pada proses karsinogenesis. COX-2 yang overekspresi menandakan telah terjadinya keganasan pada tumor dan prognosis yang buruk.<sup>12</sup>

COX-2 dapat menginduksi pertumbuhan tumor pada *animal models* dan delesi COX-2 gene dapat menekan progresi tumor pada mencit neoplasia usus. Inhibitor COX-2 dapat menurunkan polip kolorektal pada pasien dengan *familial adenomatous polyposis*, yaitu penyakit *precancerous* keturunan yang diakibatkan karena kehilangan *Adenomatous Polyposis Coli (APC) Tumor Suppressor Gene*.<sup>12</sup>

Peningkatan COX-2 menyebabkan terjadinya proses oksigenasi sehingga akan menghasilkan produk berupa radikal bebas dan prostaglandin. Hal tersebut dapat menginduksi proses mutasi. Prostaglandin dapat meningkatkan angiogenesis dan sifat invasif tumor.<sup>12</sup> COX-2 dapat menginduksi respons gen secara cepat dan mengaktifkan respons pada beberapa komponen ekstraselular ataupun stimulus intraselular secara fisiologi. Komponen tersebut di antaranya *Lipopolysaccharide* (LPS), Interleukin-1 (IL-1), *Tumour Necrosis Factor* (TNF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Platelet Activating Factor* (PAF), serum, endotelin, dan asam arakidonat.<sup>14</sup>

Enzim COX-2 mengubah asam arakidonat bebas menjadi prostanoid, yang terdiri atas *prostaglandins* (PGs) dan *thrombo-*

xanes (TXs). Proses tersebut melibatkan konversi secara enzimatis dari asam arakidonat menjadi PGG2, yang kemudian tereduksi menjadi PGH2, yaitu *unstable endoperoxide intermediate*. PGH2 dimetabolisme menjadi lima komponen aktif *structurally-related-prostanoids*, yaitu PGE2, PGD2, PGF2a, PGI2 dan *thromboxane A2* (Tx2) melalui sintesis PG. PGE2 yang diproduksi dari COX-2 meningkatkan pertumbuhan tumor, angiogenesis, motilitas sel, dan mencegah apoptosis.<sup>12</sup>

### IL-10 Sebagai Mediator Anti-Inflamasi

IL-10 merupakan sitokin pluripoten dan dapat bertindak sebagai sitokin anti-inflamasi yang ditemukan pada respons imun manusia. Terdapat beberapa tipe sel yang dapat memproduksi IL-10 seperti limfosit B, limfosit T, makrofag, sel dendritik, dan sel mast. IL-10 memiliki peranan pada sistem imun innate dan adaptif, serta berperan dalam imunoregulasi dan pertahanan host. IL-10 juga dapat menghambat produksi mediator pro-inflamasi dengan meningkatkan produksi mediator anti-inflamasi.<sup>15</sup>

IL-10 dapat bertindak sebagai inhibitor makrofag dan sel dendritik yang berperan dalam mengontrol rekasi imun nonspesifik dan imun selular. IL-10 diproduksi terutama oleh makrofag yang teraktivasi. IL-10 mencegah produksi IL-12 oleh makrofag dan sel-sel dendritik yang diaktifkan. Selain itu, IL-10 mencegah ekspresi kostimulator molekul MHC-II pada makrofag dan sel dendritik.<sup>16</sup>

IL-10 dapat bertindak secara autokrin untuk menghambat proliferasi dan fungsi APC pro-inflamasi dengan melibatkan efektor sel T. Sel T regulator adaptif dan bawaan akan memengaruhi makrofag, sel dendritik, dan sel T efektor melalui jalur IL-10 *dependent*. IL-10 dapat menghambat kerja dari faktor pertumbuhan seperti TGF-β untuk menghentikan proses patogenesis, dan mengendalikan sel T dalam upaya regulasi APC.<sup>17</sup>

Jalur persinyalan IL-10 dimulai dari homodimer IL-10 berikatan dengan reseptor tetrameric IL-10R kompleks, yang terdiri atas 2 molekul IL-10 R α-chain (IL-10R1) dan 2 molekul IL-10R β-chain (IL-10R2). Ikatan tersebut mengaktifkan *Janus Kinase 1* (JAK1) dan *tyrosine kinase 2* (Tyk2). Hasil dari proses *self-phosphorylate* tersebut akan merekrut *signal transducer* dan aktivator dari *transcription 3* (STAT3) melalui SH2-domain. STAT3 terfosforilasi dengan JAK1 dan Tyk2 menyebabkan

dimerisasi dan translokasi ke nucleus, sehingga akan menginduksi gen target. STAT3 berfungsi untuk memediasi *mucosa-protective* pada epitel dan sel *myeloid*, serta mengaktifkan makrofag dalam kaitannya sebagai efek anti-inflamasi.<sup>15</sup>

### KESIMPULAN

Inflamasi kronik saluran cerna adalah penyakit yang disebabkan oleh ketidakseimbangan sitokin-sitokin pada sistem imun tubuh. Ekspresi dari sitokin pro-inflamasi seperti COX-2 dan sitokin anti-inflamasi IL-10 yang ditemukan pada kasus inflamasi dapat dijadikan penanda (biomarker) untuk melihat perkembangan dan efek terapi inflamasi kronik. Pemeriksaan ekspresi biomarker tersebut dapat dijadikan pedoman untuk screening, diagnosis, faktor prognosis dan faktor prediktif dalam terapi lanjutan.

### ACKNOWLEDGMENTS

Artikel ini merupakan bagian dari mata kuliah Publikasi Program Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

### REFERENCES

1. Talero E, Bolivar S, Roman J, Alcaide A, Fiorucci S, Motilva V. Inhibition of Chronic Ulcerative Colitis-associated Adeno-carcinoma Development in Mice by VSL#3. America. Crohn's & Colitis Foundation of America. 2015. Volume 21, Number 5, DOI 10.1097/MIB.
2. Yosy DS, Salwan H. Inflammatory bowel disease pada anak Palembang. Departemen Ilmu kesehatan Anak. Maj Ked Sriwijaya. 2014;46(2): 158-63.
3. Orel, Rok and Trop, Tina. 2014. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. Slovenia. World Jurnal of Gastroenterology.
4. Cavaillon, Jean-Marc. Exotoxins and endotoxins: Inducers of inflammatory cytokines. Philadelphia. Toxicon 149 2017. Elsevier. 45-53
5. Hendler R, Zhang Y. Probiotics in the treatment of colorectal cancer. Medicines. 2008. 5(101):1-14.
6. Yahyoufi, et al. Role of probiotics and prebiotics in immunomodulation. Current Opinion in Food Science. 2018;20:82-91.
7. Eroschenko VP. diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations 11<sup>th</sup> ed.

- Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2008.
8. Mescher AL. 2013. Janqueira's Basic Histology 13<sup>th</sup> ed. USA: McGraw-Hill Education.
9. Gartner LP, Hiatt JL. Color Atlas and Text of Histology 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2014.
10. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. 2018. Robbins Basic Pathology 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier.
11. Onali, Favale, Fantini. The Resolution of Intestinal Inflammation: The Peace-Keeper's Perspective. *Cells*. 2019;8(4):344. doi:10.3390/cells8040344
12. Jalalabadi Y, Shirazi A, Nasiri MR, Aledavood SA, Sardari D, Memar B, Shahidsales S, Tabrizi FV, Dehghan P, Vosughiniya H. Evaluating the expression of cyclooxygenase-2 enzyme by immunohistochemistry in normal and tumoral tissue before and after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer in Khorasan Province. *J Cancer Res Ther*. 2017; 14(3): 509-15.
13. Li Y, Soendergaard C, Bergenheim FH, et al. COX-2–PGE2 Signaling Impairs Intestinal Epithelial Regeneration and Associates with TNF Inhibitor Responsiveness in Ulcerative Colitis. *EBioMedicine*. 2018;36:497-507. doi:10.1016/j.ebiom.2018.08.040
14. Gandhi J, Khera L, Gaur N, Paul C, Kaul R. Role of Modulator of Inflammation Cyclooxygenase-2 in Gammaherpesvirus Mediated Tumorigenesis. *Frontiers in Microbiology*. 2017. 538(8): 1-12.
15. Marlow GJ, Gent D, Ferguson LR. Why interleukin-10 supplementation does not work in Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(25): 3931-41.
16. Quiros M, Nishio H, Neumann P, Siuda D, et al. Macrophage-derived IL-10 mediates mucosal repair by epithelial WISP-1 signaling. *J Clin Invest*. 2017; 127(9): 3510-21.
17. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: The master regulator of immunity to infection. *J Immunol*. 2008. 180: 5771-77.