

HUBUNGAN DERAJAT DISPLASIA DENGAN JUMLAH SEL GOBLET PADA GAMBARAN HISTOPATOLOGI KOLITIS DI RSUD ULIN BANJARMASIN PADA TAHUN 2020-2022

Kanessha Winola Sunata¹, Agung Ary Wibowo², Ika Kustiyah Oktaviyanti³,
Winardi Budiwinata², Lena Rosida⁴

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Bedah Digestif, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

⁴Departemen Biomedik Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

Email Korespondensi: kanesshaws@gmail.com

Abstract: *Colitis is a condition in which the lining of the colon is inflamed, either acutely or chronically. Over the last 2 decades, the incidence of IBD has increased significantly in Asia. In addition, colitis can also develop into a malignancy. This can be seen by monitoring an increase in the degree of dysplasia and a decrease in the number of goblet cells as the disease progresses. The purpose of this study was to analyse the characteristics and the relationship between the degree of dysplasia and the number of goblet cells in colitis in Banjarmasin Hospital in 2020-2022. This study uses an analytic observational research design with a cross sectional approach, using a sample of 39 histopathological preparations (preparations/slides) of colitis patients taken by total sampling technique. The results of this study were analyzed using the Rank Spearman test and it was found that there was a relationship between an increase in the degree of dysplasia and a decrease in the number of goblet cells. The higher the degree of dysplasia, the lower the average number of goblet cells in colitis.*

Keywords: *colitis, dysplasia, goblet cells*

Abstrak: *Kolitis merupakan suatu kondisi dimana lapisan mukosa kolon meradang, secara akut maupun kronis. Selama 2 dekade terakhir, insidensi IBD meningkat secara signifikan di Asia. Selain itu, kolitis juga bisa berkembang menjadi suatu keganasan. Hal ini bisa dilihat dengan memantau peningkatan derajat displasia dan pengurangan jumlah sel goblet sejalan dengan progresivitas penyakit. Tujuan dari penelitian ini ialah menganalisis karakteristik serta hubungan derajat displasia dengan jumlah sel goblet pada kolitis di RSUD Banjarmasin tahun 2020-2022. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*, menggunakan sampel sebanyak 39 sediaan (*preparate/slide*) histopatologi pasien kolitis yang diambil dengan teknik *total sampling*. Hasil dari penelitian ini dianalisis dengan uji Rank Spearman dan ditemukan ada hubungan antara peningkatan derajat displasia dengan penurunan jumlah sel goblet. Semakin tinggi derajat displasia maka semakin rendah jumlah rata – rata sel goblet pada kolitis.*

Kata – kata kunci: kolitis, displasia, sel goblet

PENDAHULUAN

Kolitis merupakan suatu kondisi dimana lapisan mukosa kolon meradang, secara akut maupun kronis. Pasien dengan kolitis memiliki gejala seperti diare berair, sakit perut, tenesmus, urgensi, demam, kelelahan subjektif, atau darah dalam tinja. Penyebab dari kolitis sangat beragam.^{1,2} Kejadian kolitis di seluruh dunia telah meningkat selama beberapa tahun terakhir. Semakin meningkatnya kejadian kolitis memengaruhi aspek kehidupan pasien termasuk fisik, sosial dan psikologis. Sebagian besar pasien IBD sulit menjelaskan hal – hal penting terkait dengan penyakitnya kepada dokter. Sehingga pasien dengan kolitis memiliki kualitas hidup yang lebih rendah dibandingkan populasi non-kolitis.^{3,4,5}

Bedasarkan penelitian, pasien dengan kolitis memiliki peningkatan risiko terkena *colorectal cancer* (CRC) dibandingkan dengan pasien tanpa riwayat kolitis.^{6,7} Peningkatan risiko ini terkait erat juga dengan luasnya, durasi dan keparahan inflamasi yang dimana bisa memicu terjadinya displasia pada lapisan mukosa kolon.^{6,7} Pasien CRC yang berkembang dari IBD ini dikenal sebagai *colitis-associated colorectal cancer* (CAC), tetapi mekanisme karsinogenik yang mendasarinya masih belum jelas.^{8,9}

Displasia merupakan salah satu hal yang sangat penting untuk diperhatikan, dimana hal ini menjadi risiko potensial untuk berkembang menjadi CRC. Displasia merupakan salah satu kondisi prakanker yang dimana bisa menjadi *marker* awal untuk menandakan perkembangan kolitis yang perlahan lahan berubah menjadi CRC.⁷

Selain itu, semakin parah inflamasi dari kolitis akan mempengaruhi dari *barrier* mukusnya sendiri. Penghalang epitel kolon terdiri dari sel-sel epitel yang melekat erat yang termasuk sel epitel kolumnar, sel goblet, sel Paneth, sel enteroendokrin, dan sel M.^{10,11} Sel goblet bekerja sebagai pertahanan

lini pertama dengan cara mensekresi lendir MUC2 yang memiliki sifat antibakteri. Dibandingkan dengan kolon normal, kolon yang meradang menunjukkan penurunan dari jumlah sel goblet dan sekresi musin, penurunan ini bersamaan dengan meningkatnya keparahan penyakit¹². Berdasarkan uraian di atas penelitian ini perlu untuk dilakukan untuk meneliti perbandingan displasia dan penurunan sel goblet dalam kolon pasien kolitis, yang bisa menunjukan tingkat keparahan penyakit pasien. Diharapkan dalam penelitian ini bisa melihat salah satu faktor resiko *colitis-associated colorectal cancer* (CAC) yang dapat dicegah sebelum terjadi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* dengan menggunakan data primer yang diambil dari hasil perhitungan sel goblet dan identifikasi derajat displasia pada preparat pasien kolitis dan data sekunder dari lembar hasil pemeriksaan histopatologi pasien kolitis di RSUD Ulin Banjarmasin.

Hubungan derajat displasia dengan jumlah sel goblet pada gambaran histopatologi kolitis di RSUD Ulin Banjarmasin 2020-2022 akan diketahui pada penelitian ini.

Populasi Penelitian ini adalah sediaan (preparat/slide) histopatologi kolon pasien kolitis di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2020-2022. Sampel penelitian ini berjumlah 39 preparat dari hasil biopsi yang diambil secara *total sampling*. Teknik pengambilan sampel *total sampling* digunakan dengan alasan jumlah sampel yang sedikit sehingga peneliti menggunakan keseluruhan sampel preparat.

Derajat displasia diidentifikasi sesuai dengan definisi operasional dan jumlah sel goblet yang terlihat dibawah mikroskop dengan perbesaran 400x akan dihitung dalam

10 lapang pandang. Hasil perhitungan dari 10 lapang pandang tersebut akan ditotalkan kemudian di rata-rata. Data yang telah didapatkan kemudian diolah dalam bentuk tabel dan gambar. Uji analisis data menggunakan analisis korelasi Rank-

Spearman pada aplikasi SPSS dengan tingkat kepercayaan 95%. Hasil dikatakan bermakna jika $p < 0,05$.

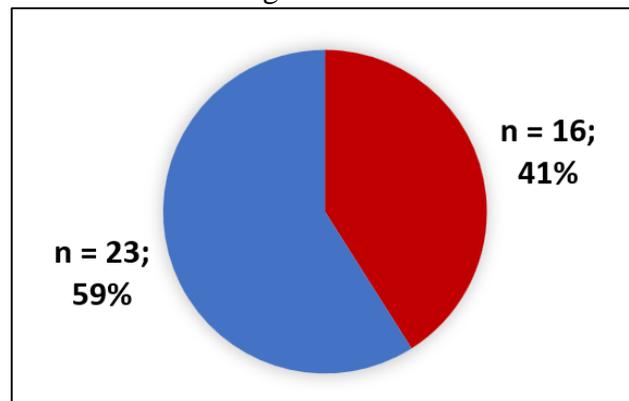
HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 Karakteristik Sampel Pasien Kolitis Berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin 2020-2022

Usia (tahun)	Jumlah (%)
<17	1 (2,56%)
17-25	3 (7,69%)
26-35	8 (20,51%)
36-45	7 (17,94%)
46-55	13 (33,33%)
56-65	4 (10,25%)
>65	3 (7,69%)
Total	39 (100%)

Mengacu pada tabel 1 dapat dilihat bahwa rentang usia yang menderita kolitis lebih banyak pada usia 46-55 dibandingkan dengan rentang usia yang lain, dengan rata – rata umur total adalah 44 tahun, Hal ini sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Ng, *et al* dimana usia rata-rata yang dilaporkan di Asia-Pasifik pada pasien terdiagnosis dengan kolitis adalah 39 tahun pada data secara keseluruhan. Perbedaan ini kemungkinan besar dipengaruhi oleh beberapa hal. Pertama merupakan luas lingkup penelitian ini yang masih tergolong kecil. Jika kita lihat berdasarkan data kurang

lebih 30 tahun yang lalu kolitis jarang atau hampir tidak ada di Asia. Seiring perkembangan dan globalisasi di Asia berlanjut, insiden kolitis kemungkinan akan meningkat.¹³ Hal ini bisa menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi perbedaan rata – rata usia pada penelitian ini, dikarenakan kasus kolitis di Indonesia masih tergolong rendah. Faktor ini juga mempengaruhi kemungkinan yang kedua yaitu jumlah sampel yang peneliti ambil masih termasuk sedikit jika dibandingkan dengan penelitian – penelitian lain.



Gambar 1 Karakteristik Pasien Kolitis Berdasarkan Jenis Kelamin di RSUD Ulin pada Tahun 2020-2022

Berdasarkan gambar 1 jumlah pasien dengan jenis kelamin laki – laki yaitu sebanyak 23 orang (59%) lebih banyak jumlahnya jika dibandingkan dengan pasien dengan jenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 16 orang (41%). Hal ini sejalan dengan penelitian Ng, *et al* yang mengatakan bahwa data Asia tampaknya mendukung laki-laki lebih banyak untuk kolitis. Rasio penderita kolitis antara pria dan wanita di Asia mencapai 2,83.¹⁴ Hal yang serupa juga dinyatakan dalam penelitian yang dilakukan oleh Ng, *et al* yaitu di Asia ada lebih banyak pasien laki-laki daripada perempuan dengan diagnosis CD (61,4% vs 38,6%) dan UC (57,9% vs 42,1%).¹³

Persamaan ini tetap dipengaruhi oleh beberapa faktor lain dari kolitis itu sendiri seperti faktor genetik, faktor stress, terkhususnya faktor lingkungan. Sejumlah besar faktor lingkungan yang berpotensi berkontribusi pada perkembangan kolitis dan komplikasi penyakit berpengaruh pada jenis kelamin penderita. Tampaknya ada

perbedaan yang cukup besar dalam hal paparan zat antara pria dan wanita, seperti terlihat pada penggunaan obat-obatan, zat kimia yang berhubungan dengan pekerjaan, sinar matahari dan vitamin D, faktor gaya hidup termasuk tidur, dan kerja shift. Pasien laki-laki antibiotik lebih sering dilaporkan menggunakan antibiotik, dan anak laki-laki lebih rentan mengembangkan kolitis pada kemudian kolitis setelah asupan antibiotik, hal ini bisa menjadi salah satu faktor mengapa dalam penelitian ini lebih banyak jumlah pasien berjenis kelamin laki – laki daripada perempuan.¹⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Isnani dan Muliyani pada tahun 2019 menyatakan bahwa disalah satu rumah sakit di Banjarmasin, yaitu RSUD dr. H. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin, menyebutkan bahwa lebih banyak pasien anak – anak berjenis kelamin laki – laki (34;61.81%) yang menerima pengobatan antibiotik jika dibandingkan dengan anak berjenis kelamin perempuan (21;38.18%).¹⁶

Tabel 2 Karakteristik Derajat Displasia pada Pasien Kolitis di RSUD Ulin Banjarmasin 2020-2022

Derajat Displasia	Jumlah n (%)
Negatif	2 (7,7 %)
Indefinitif	17 (43,6%)
<i>Low Grade</i>	15 (38,5%)
<i>High Grade</i>	4 (10,3%)
Total	39 (100%)

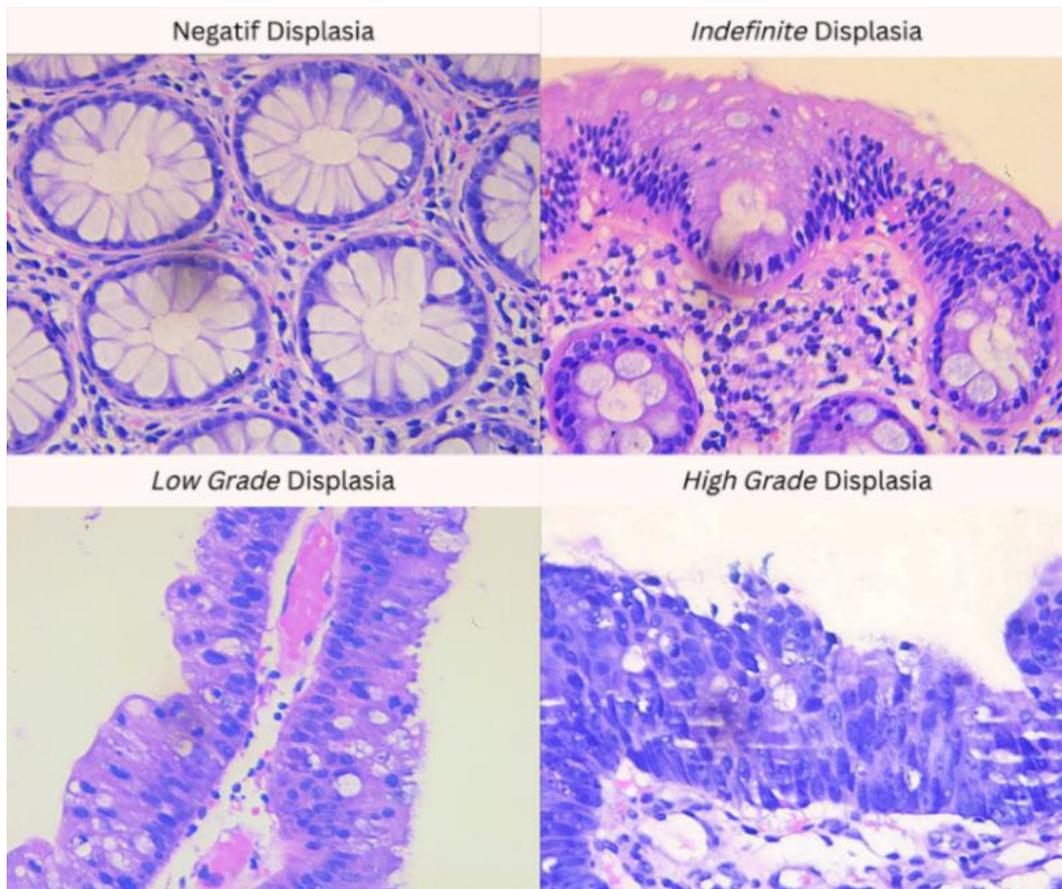
Mengacu pada tabel 2, ditemukan dari 39 pasien dengan kolitis teridentifikasi bahwa adalah 37 orang memiliki displasia dan 2 orang lainnya tidak teridentifikasi displasia atau negatif. Hal ini tidak sesuai jika kita bandingkan dengan penelitian dari Younus *et al* dimana dari 76 pasien yang direkrut, 3 (3,94%) dengan displasia indefinitif, 8 (10,53%) dengan displasia derajat rendah (*low grade dysplasia*), dan 2 (2,63%) dengan displasia derajat tinggi (*high grade dysplasia*), 60 pasien didiagnosis negatif displasia dan 3 lainnya ditemukan CRC.¹⁷

Perbedaan penelitian ini bisa dipengaruhi oleh keterlambatan diagnostik, yang dipengaruhi 2 interval, yaitu waktu dari pertama kali pasien menderita kolitis hingga pasien datang ke dokter (*symptom to visit*) dan waktu dari pasien datang hingga pasien menerima diagnosis dan penanganan (*visit to diagnosis*). Berdasarkan Lee *et al* keterlambatan diagnostik dikaitkan dengan hasil yang buruk, seperti peningkatan risiko operasi pada pasien kolitis. Sedangkan pada penelitian ini bisa kita kaitkan pada penelitian ini dimana keterlambatan dari

pasien untuk menemui dokter sangat sering terjadi di Indonesia, yang mempengaruhi keterlambatan diagnostik. Edukasi masyarakat Indonesia terkait kolitis masih sangat rendah bisa menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi hal ini, tetapi dalam hal ini masih dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut.¹⁸

Perbedaan lain juga dipengaruhi oleh keaktifan penyakit. Berdasarkan Popp dan Mateescu, diagnosis displasia pada kolitis termasuk sulit, karena biasanya, biopsi diambil saat penyakit masih aktif. Ahli

patologi biasanya mengidentifikasi perubahan seluler yang signifikan (polimorfisme nuklir, hiperkromasia dan hipertrofi dan terkadang aktivitas mitosis tinggi) terkait dengan peradangan dan regenerasi, sehingga kadang karakteristik peradangan dan displasia sulit untuk dibedakan.¹⁹ Hal ini bisa menjadi salah satu faktor dimana kemungkinan besar pada penelitian ini pasien dibiopsi saat penyakitnya sudah tidak aktif lagi. Selain itu, objektivitas pemeriksa juga sangat berpengaruh dalam identifikasi



Gambar 2 Karakteristik Pasien Kolitis Berdasarkan Jenis Kelamin di RSUD Ulin pada Tahun 2020-2022

Terlampir pada gambar 2, terlihat perbedaan dari kelenjar sel goblet kolon yang memiliki displasia dan yang tidak memiliki displasia. Kolon dengan displasia negatif

memiliki mukosa yang mengalami inflamasi, tetapi regenerasi dengan maturasi tetap normal dari epitel kelenjar. Sedangkan pada kolon dengan displasia *indefinite* epitel memiliki ciri-ciri yang menunjukkan

displasia tetapi perubahannya tidak cukup untuk didiagnosis sebagai displasia. Selanjutnya pada kolon dengan displasia tingkat rendah kelenjar dilapisi oleh sel-sel yang memiliki inti hiperkromatik, serta diferensiasi musinus menurun, dan terdapat distrofi sel goblet. Terakhir pada kolon dengan displasia tingkat tinggi kelenjar yang dilapisi oleh sel-sel atipikal yang memiliki pleomorfisme nuklir yang menonjol dengan inti hiperkromatik yang sering membulat yang bertingkat di seluruh sel.

Selanjutnya ditemukan rerata jumlah sel goblet dalam 10x lapangan pandang jumlah rentang sel yang paling banyak ada pada rentang 20-29 sel dengan jumlah 12 orang. Jika dirata – ratakan jumlah sel goblet pada seluruh preparat pasien kolitis dalam penelitian ini berjumlah 35,9 perlapangan pandang. Jumlah tersebut selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Ranti dkk yang menghitung jumlah sel goblet pada pasien kolitis per 10 lapangan pandang dimana rentang rerata jumlah sel goblet adalah 229 – 372 atau pada 1 lapangan pandang 22,9 – 37,2.

Tabel 3. Karakteristik Rerata Jumlah Sel Goblet dalam 10x Lapangan Pandang pada Pasien Kolitis di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2020-2022

Rerata jumlah sel goblet dalam 10x lapangan pandang	Jumlah n (%)
0-9	4 (10,25%)
10-19	1 (2,56%)
20-29	12 (30,76%)
30-39	3 (7,69%)
40-49	11 (28,2%)
50-59	5 (12,82%)
>60	3 (7,69%)
Total	39 (100%)

Sel goblet merupakan pertahanan awal dinding mukosa kolon. Sel goblet memberikan perlindungan terhadap serangan kimia yang disebabkan oleh antigen, racun maupun enzim pencernaan yang ada di dalam lumen usus. Salah satu cara sel goblet menjalankan peran ini adalah dengan mensekresi lendir, yaitu MUC2 dan *small peptide trefoil factor 3* (TFF3). Dua produk yang dihasilkan sel goblet ini memiliki sifat antibakteri, karena mengurangi populasi bakteri agar tidak dapat kontak langsung dengan permukaan epitel, menghambat translokasi ke lingkungan internal dan juga membantu untuk penyembuhan epitel kolon.^{20,21} Selain itu, sel goblet memiliki beberapa fungsi lain pada kolon, pertama sebagai lubrikasi yang memfasilitasi

perkembangan isi tinja, dan menjaga homeostasis imun mukosa. Peran sel goblet sebagai pertahanan mukosa kolon terdiri dari pembentukan lapisan lendir yang melapisi lumen usus.²⁰ Ketika lapisan lender yang melapisi lumen usus ini menipis atau bahkan menghilang maka integritas *barrier* mukosa pada kolon sudah rusak. Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas mukosa kolon. Selanjutnya mukosa kolon akan menjadi rentan terhadap antigen, racun dan enzim pencernaan yang ada di dalam lumen usus, yang akan mengakibatkan terjadinya inflamasi akut pada dinding mukosa. Sehingga terjadilah kolitis.^{10,11}

Berdasarkan data uji bivariat untuk data nominal yang telah dilakukan yaitu uji

korelasi *Spearman* (lampiran 4), data dikatakan memiliki korelasi/hubungan bermakna apabila $p < 0,05$. Oleh karena itu dalam penelitian ini disimpulkan terdapat hubungan rata – rata sel goblet dengan derajat displasia karena didapatkan nilai Sig. (2 – tailed) kedua variabel adalah $0,00 < 0,05$ maka disimpulkan ada hubungan signifikan antara rata – rata sel goblet dengan derajat displasia. Koefisien korelasi pada uji *Spearman* diperoleh angka sebesar $-0,927$ yang berarti tingkat kekuatan hubungan antara variabel rata – rata sel goblet dengan variabel derajat displasia sangat kuat. Sedangkan, angka koefisien korelasi bernilai negatif. Hal ini menunjukkan arah hubungan kedua variabel tersebut berlawanan arah, dengan demikian dapat diartikan semakin tinggi derajat displasia maka semakin rendah jumlah rata – rata sel goblet pada kolitis.

Temuan pada penelitian ini sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Van der Post *et al* yang menyebutkan adanya penurunan sel goblet sebagai *barrier* mukosa kolon sejalan dengan keparahan inflamasi.¹⁰ Individu dengan kerentanan terhadap penipisan sel goblet individu sehat yang dipicu oleh faktor – faktor lingkungan (infeksi gastrointestinal, racun, dan pengguna NSAID jangka panjang) menimbulkan proses inflamasi yang kemudian memicu respons imun. Selanjutnya, proses inflamasi sel goblet meningkat dengan pelepasan musin, yang signifikan untuk mencapai homeostasis. Proses inflamasi ini menyebabkan stres pada retikulum endoplasma (RE) yang kemudian menyebabkan apoptosis dan gangguan pematangan sel goblet. Namun, ada gangguan glikosilasi musin dan penurunan sintesis musin. Akibatnya terjadi penurunan kualitas dan jumlah mukus sebagai sawar mukosa dan memudahkan terjadinya inflamasi kolorektal.^{10,22} Inflamasi kolorektal ini jika berlangsung akan mengakibatkan terjadinya displasia, yang jika faktor

pemicunya tidak dapat dihentikan maka akan berubah menjadi karsinoma kolorektal. Sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Wibowo *et al* yang menunjukkan adanya pengurangan sel goblet pada pasien terdiagnosis kolitis dengan karsinoma kolorektal. Rata-rata jumlah sel goblet (sel/lapangan pandang) adalah $41,74 \pm 25,51$ pada kanker kolorektal, $53,67 \pm 22,98$ pada kolitis.²² Penurunan jumlah sel goblet dalam kolitis ini juga mempengaruhi dari produksi musin yang dihasilkan. Berdasarkan Wibowo *et al* ekspresi MUC-2 menurun secara signifikan pada kolitis dibandingkan dengan sampel kontrol, yang menunjukkan penurunan regulasi ekspresi MUC-2 pada kolitis dibandingkan dengan sampel kontrol.²³

Progresivitas keparahan inflamasi pada kolitis dapat kita lihat melalui derajat displasia. Displasia adalah lesi proliferasif yang ditandai dengan hilangnya keseragaman sel individu dalam jaringan dan hilangnya orientasi arsitektur sel dalam jaringan.²¹ Pasien dengan kolitis yang memiliki risiko displasia sebagian besar dipengaruhi oleh kronisitas penyakit, usia diagnosis, riwayat keluarga sebelumnya, dan lain – lain.¹⁷ Displasia juga merupakan perubahan morfologi sel epitel yang mengindikasikan akumulasi kerusakan DNA dan progresi menuju keganasan, semakin tinggi derajat displasia maka semakin tinggi juga derajat keparahan inflamasi. Oleh karena itu karsinogenesis pada CAC merupakan proses perkembangan kanker yang dipicu inflamasi dan memiliki jalur patogenesis yang berbeda dari karsinogenesis kolorektal biasa. Sel epitel memperoleh mutasi awal gen TP53 dan KRAS dan tidak ada mutasi gen APC, sedangkan pada karsinogenesis kolon non-inflamasi, mutasi APC adalah peristiwa paling awal.²³ Hal ini mendukung hasil penelitian ini dimana semakin parah derajat inflamasi yang kita lihat dari keparahan derajat displasia pada kolitis, maka semakin

menurun juga jumlah sel goblet pada dinding mukosa kolon.

PENUTUP

Kesimpulan pada penelitian ini adalah terdapat korelasi yang bermakna antara jumlah sel goblet dengan jumlah sel radang limfosit pada gambaran histopatologi pasien kolitis di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2021-2022. Derajat displasia pada preparat histopatologi kolon pasien dengan kolitis di RSUD Banjarmasin tahun 2020-2022 teridentifikasi 2 orang negatif displasia, 17 orang teridentifikasi displasia indefinitif, 15 orang teridentifikasi displasia derajat rendah (*low grade dysplasia*), dan 4 orang teridentifikasi displasia derajat tinggi (*high grade dysplasia*). Sedangkan rerata jumlah sel goblet pada seluruh preparat pasien kolitis dalam penelitian ini berjumlah 35,9 perlapangan pandang.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat hubungan antara reraya sel goblet dengan derajat displasia pada pasien kolitis di RSUD Ulin Banjarmasin. Secara statistik didapatkan kesimpulan semakin tinggi derajat displasia maka semakin rendah jumlah rata – rata sel goblet pada kolitis.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka diharapkan penelitian ini selanjutnya menjadi masukan untuk beberapa hal salah satunya penelitian selanjutnya dapat menghubungkan hubungan rata – rata sel goblet dengan derajat displasia dengan besar sampel multicenter. Serta meneliti tentang pengaruh keterlambatan diagnostik terhadap prognosis kolitis. Selanjutnya untuk kepentingan klinisi hasil penelitian ini bisa jadi rekomendasi lebih lanjut apakah akan dilakukan penelitian lanjutan tentang hubungan rata – rata sel goblet dengan derajat displasia. Penelitian lanjutan ini bisa dengan menghitung jumlah musin dengan metode FISH of MUC2 pada kolon dengan displasia untuk melihat apakah benar adanya deplesi produksi musin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Azer SA, Sun Y. Colitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Dec 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541037/>
2. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et.al World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflammatory bowel diseases*. 2010 Jan;16(1):112-24.
3. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down?. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(38):6102-108.
4. Simadibrata M, Adiwinata R. Current issue of gastroenterology in Indonesia. *Acta Med Indones-Indonesia J International Medicine*. 2017;49(3)1-10.
5. Nadia A, Rahmiati R, Wibowo AA, Poerwosusanta H, Oktavianti IK. Literature Review: Kualitas Hidup Pasien Kolitis Berdasarkan Data Demografi dan Klinis. *Homeostasis*. 2021;4(1):163-70.
6. Baker AM, Cross W, Curtius K, et al. Evolutionary history of human colitis-associated colorectal cancer. *Gut*. 2019;68(6):985-95.
7. Ünal NG, Özütemiz Ö, Tekin F, et al. Colorectal cancer and dysplasia risk of ulcerative colitis patients in a tertiary referral center in Turkey. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2019;30(2):139-47.
8. Kameyama H, Nagahashi M, Shimada Y, et al. Genomic characterization of colitis-associated colorectal cancer. *World journal of surgical oncology*. 2018;16(1):1-6.
9. Kusunoki M, editor. *Colitis-associated cancer*. Springer: New York; 2015.
10. Van der Post S, Jabbar KS, Birchenough G, et al. Structural weakening of the

- colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis. *Gut*. 2019;68(12):2142-51.
11. Gartner L, Hiatt J, Suryono I, Damayanti L, Wonodirekso S. *Color Textbook of Histology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2007.
 12. Chapel H, Haeney M, Misbah S, et al. *Essential of Clinical Immunology* 6th Edition. New York: John Wiley & Sons, Ltd; 2014
 13. Ng SC, Tang W, Ching JY, et. al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*. 2013 1;145(1):158-65.
 14. Ng WK, Wong SH, Ng SC. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia. *Intestinal research*. 2016;14(2):111-20.
 15. Greuter T, Manser C, Pittet V, Vavricka SR, Biedermann L. Gender differences in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2020;101(1):98-104.
 16. Isnani N, Mulyani M. Gambaran pola penggunaan antibiotik pada pasien common cold anak di Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. Moch Ansari Saleh Banjarmasin. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*. 2019 29;2(1):82-8.
 17. Younus N, Abid M, Hashmi AA, et al. Colorectal dysplasia and adenocarcinoma in patients with ulcerative colitis: an experience from a tertiary care hospital. *World Journal of Surgical Oncology*. 2018;16(1):1-7.
 18. Lee DW, Koo JS, Choe JW, et. al. Diagnostic delay in inflammatory bowel disease increases the risk of intestinal surgery. *World journal of gastroenterology*. 2017 21;23(35):6474.
 19. Popp C and Mateescu RB, Histologic Features with Predictive Value for Outcome of Patients with Ulcerative Colitis. In: Mahdi, B. M. , editor. *New Concepts in Inflammatory Bowel Disease* [Internet]. London: IntechOpen; 2017 [cited 2022 Nov 12]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/58559> doi: 10.5772/intechopen.72893
 20. Mello RD, Silva CM, Fonte FP, et al. Evaluation of the number of goblet cells in crypts of the colonic mucosa with and without fecal transit. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*. 2012; 39:139-45.
 21. Miyasaka M, Takatsu K. *Chronic inflammation*. Tokyo: Springer; 2016.
 22. Wibowo AA, Sitompul A, Yasmina A, Oktaviyanti IK, Lahdimawan A, Damayanthi ED. An increase in inflammatory cells related to the increase incidence of colitis and colorectal cancer. *Bali Medical Journal*. 2022 30;11(1):499-502.
 23. Wibowo AA, Pardjianto B, Sumitro SB, Kania N, Handono K. Decreased expression of MUC2 due to a decrease in the expression of lectins and apoptotic defects in colitis patients. *Biochemistry and biophysics reports*. 2019 1;(19):1-10.

