

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Menurut *World Health Organization* (WHO) Kanker Kolorektal (KKR) merupakan keganasan ke lima terbanyak di dunia dan penyebab kematian kedua terbanyak (terlepas dari gender) di seluruh dunia (*World Health Organization*, 2020). Dari data *Global Burden Of Cancer* (GLOBOCAN) 2018, yang dirilis oleh badan kesehatan dunia (WHO) menyebutkan bahwa KKR berada pada urutan ketiga terbanyak insidennya di seluruh dunia angka kejadian 1.8 juta (10.2%) kasus baru dan kasus kematian berjumlah 881.000 (9,2 %) (Kemenkes RI, 2018)

Di Indonesia, KKR merupakan jenis kanker ketiga terbanyak. Pada tahun 2008, Indonesia menempati urutan keempat di Negara ASEAN, dengan insiden rate 17.2 per 100.000 penduduk dan angka ini diprediksikan akan terus meningkat dari tahun ke tahun. Studi epidemiologi sebelumnya menunjukkan bahwa usia pasien KKR di Indonesia lebih muda dari pada pasien KKR di negara maju. Lebih dari 30% kasus didapat pada pasien yang berumur 40 tahun atau lebih muda, sedangkan di negara maju, pasien yang umurnya kurang dari 50 tahun hanya 2-8 % saja (Sayuti dan Nouva, 2019).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Humadi dan Juma didapatkan hasil mayoritas pasien dengan kanker kolorektal berada pada usia rata-rata diatas 40 tahun sebanyak 80% dan dibawah usia 40 tahun sebanyak 20% (MH *et al.*, 2021). Kejadian KKR biasanya muncul setelah usia 50 tahun, tetapi dalam beberapa tahun terakhir, peningkatan KKR telah ditemukan pada kelompok usia yang lebih muda, terutama di Eropa dan di Amerika Serikat.

Insiden KKR mulai meningkat secara bermakna setelah usia 40 tahun. Secara keseluruhan, 90% kasus baru dan 94% kematian terjadi pada umur 50 tahun atau lebih. Angka insidensi KKR 15 kali lebih tinggi pada umur 50 tahun keatas dari pada mereka yang berumur 20-49 tahun (NSA Astuti, Rafli and Zeffira, 2019).

Kenaikan tajam juga diakibatkan oleh perubahan pada diet orang Indonesia, baik sebagai konsekuensi peningkatan kemakmuran serta pergeseran ke arah cara makan orang barat (westernisasi) yang lebih tinggi lemak serta rendah serat (Kemenkes RI, 2018). Hasil penelitian di RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan bahwa penderita KKR paling banyak dengan rentang usia 46-55 tahun, Jenis kelamin laki-laki lebih banyak didapatkan dibandingkan perempuan (Astuti, dkk 2019).

Insiden kanker kolorektal mulai meningkat secara bermakna setelah usia 40 tahun. Secara keseluruhan, 90% kasus baru dan 94% kematian terjadi pada umur 50 tahun atau lebih. Angka insidensi kanker kolorektal 15 kali lebih tinggi pada umur 50 tahun keatas daripada mereka yang berumur 20-49 tahun (Astuti, dkk 2019). Insiden KKR sangat bervariasi di seluruh dunia bahkan di antara wilayah tetangga. Negara-negara seperti Norwegia, Denmark, Hungaria dan Korea Selatan memiliki insiden yang sangat tinggi yaitu lebih dari 45/100.000 pada pria dan 37/1.000.000 pada wanita, sedangkan beberapa negara seperti Swedia memiliki insiden yang lebih rendah yaitu 31/100.000 pada pria. dan 25/100.000 pada wanita (Hultcrantz, 2021).

Dalam penelitian yang di lakukan humadi dengan hasil didapatkan jenis kelamin laki-laki lebih sering terkena kanker kolorektal dengan persentas 68% dibanding dengan jenis perempuan hanya 32% (MH *et al.*, 2021). Hasil penelitian (Kumala *et al.*, 2021) dari 65 responden, diperoleh distribusi frekuensi usia dari 65 responden, pada usia < 50 tahun terdapat 31 pasien (47,7%) dan pada usia  $\geq$  50 tahun terdapat 34 pasien (52,3%). Responden dengan jenis kelamin perempuan terdapat 30 pasien (46,2%) dan laki-laki terdapat 35 pasien (53,6%).

Secara keseluruhan risiko untuk mendapatkan kanker kolorektal adalah 1 dari 20 orang (5%). Risiko penyakit cenderung lebih sedikit pada wanita dibandingkan pada pria (Kemenkes RI, 2018). Hasil penelitian di RSUD Dr. M. Haulussy Ambon periode 2013-2015 berdasarkan jenis kelamin, didapatkan dari total 35 orang yang merupakan penderita kanker kolorektal, sebanyak 18 orang (51,43%) adalah responden perempuan dan 17 orang (48,57%) adalah responden laki laki (Nikijuluw, dkk. 2018). Jenis kelamin penderita kanker kolorektal di RSUP dr.

kariadi Semarang periode 2015-2017 yang menunjukkan bahwa jenis kelamin penderita kanker kolorektal perempuan sebanyak 48,3% dan laki-laki sebanyak 51,7%. Hal ini diduga dikarenakan oleh adanya efek protektif hormonal pada wanita yang menurunkan risiko untuk terjadinya kanker kolorektal pada wanita (Pratama dan Adrianto, 2019).

Berdasarkan literatur yang digunakan oleh peneliti, menyatakan bahwa usia dan jenis kelamin merupakan faktor risiko terjadinya KKR, sehingga peneliti tertarik untuk melihat hubungan usia dan jenis kelamin terhadap kejadian KKR di RSUD Dr.Pirgadi Medan tahun 2021.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis ingin mengetahui hubungan usia dan jenis kelamin terhadap kejadian KKR di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2018 – 2021.

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

1. Ha : Terdapat hubungan usia dan jenis kelamin terhadap kejadian KKR di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2018-2021.
2. Ho : Tidak terdapat hubungan usia dan jenis kelamin terhadap kejadian KKR di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2018-2021.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Untuk melihat Hubungan Usia dan Jenis Kelamin Terhadap Kejadian Kanker Kolorektal Di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2018-2021.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui gambaran usia terhadap kejadian KKR di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2018–2021.
2. Mengetahui gambaran jenis kelamin terhadap kejadian KKR di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2018–2021.
3. Mengetahui gambaran lokasi KKR di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2018–2021.

4. Mengetahui hubungan usia terhadap kejadian KKR di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2018-2021.
5. Mengetahui hubungan jenis kelamin terhadap kejadian KKR di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2018-2021.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Bagi Peneliti  
Menambah pengetahuan dan wawasan dalam melaksanakan penelitian tentang KKR.
2. Bagi Instansi Pendidikan  
Memberi manfaat terhadap kemajuan ilmu pengetahuan dalam pembelajaran pada penyakit KKR.
3. Bagi Masyarakat  
Literatur ini dapat membantu masyarakat untuk menambah pengetahuan dan mengatur serta mengubah gaya hidup sehat guna pencegahan dan penurunan angka kejadian KKR.
4. Penelitian Selanjutnya  
Dapat dijadikan sebagai sumber referensi penelitian selanjutnya berkaitan dengan KKR.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Fisiologi Kolon**

Fungsi utama dari kolon adalah menyerap air dan elektrolit dari kimus menjadi bentuk padat feces dan menyimpan feces sampai bisa dieksresikan. Sekitar 1500 ml kimus biasanya melewati katub ilioaekal menuju usus besar setiap hari. Kebanyakan air dan elektrolit dalam kimus ini diserap di dalam kolon, biasanya hanya meninggalkan sekitar 100 ml dari cairan yang akan dieksresikan ke dalam feces. Pada pokoknya semua ion diserap dan hanya meninggalkan 1 hingga 5 miliequivalen setiap ion sodium dan klorida di dalam feces. Kebanyakan penyerapan di usus besar terjadi di pertengahan proksimal dari kolon, sehingga dapat disebut juga kolon penyerapan (Guyton, 2016).

Defekasi biasanya dibantu oleh gerakan mengejan volunteer yang melibatkan kontraksi otot abdomen dan ekspirasi paksa dengan glottis tertutup secara bersamaan. Tindakan ini sangat meningkatkan tekanan intraabdomen yang membantu mendorong tinja. Jika defekasi ditunda terlalu lama dapat terjadi konstipasi. Ketika isi kolon tertahan lebih lama daripada normal, H<sub>2</sub>O yang diserap dari tinja meningkat sehingga tinja menjadi kering dan keras. Variasi normal frekuensi defekasi di antara individu berkisar dari setiap makan hingga sekali seminggu. Ketika frekuensi berkurang melebihi apa yang normal bagi yang bersangkutan dapat terjadi konstipasi. Gejala-gejala yang terkait mencakup rasa tidak nyaman di abdomen, nyeri kepala tumpul, hilangnya nafsu makan yang kadang disertai mual dan depresi mental (Guyton, 2016).

Kolon dalam keadaan normal menyerap garam dan H<sub>2</sub>O Natrium diserap secara aktif, Cl<sup>-</sup> mengikuti secara pasif menuruni gradien listrik, dan H<sub>2</sub>O mengikuti secara osmotik. Kolon menyerap sejumlah elektrolit lain serta vitamin K yang disintesis oleh bakteri kolon (Lauralee Sherwood, 2014). Kolon juga mengandung beragam bakteri yang bermanfaat, diperkirakan 500 hingga 1000 spesies bakteri berbeda hidup dikolon. Mikroorganisme kolonik ini biasanya berfungsi meningkatkan imunitas usus dengan berkompetisi memperebutkan

nutrien dan ruang dengan mikroba yang berpotensi patogen, mendorong motilitas kolon, membantu memelihara integritas mukosa kolon, dan memberi kontribusi nutrisi (Lauralee Sherwood, 2014).

## **2.2 Kanker Kolorektal**

### **2.2.1 Definisi**

Kanker kolorektal adalah suatu tumor maligna yang muncul dari jaringan epitel dari kolon atau rektum. KKR ditujukan pada tumor ganas yang ditemukan di kolon dan rektum. (Harahap, 2004). KKR adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus) (IKABDI, 2017).

Menurut (*American Cancer Society*, 2017) KKR adalah kanker yang dimulai di usus besar atau rektum. Kanker ini juga bisa dinamakan kanker usus besar atau kanker rektum, tergantung darimana kanker berasal. Kanker usus besar dan kanker rektum sering dikelompokkan bersama karena keduanya memiliki banyak ciri yang sama.

### **2.2.2 Epidemiologi**

Di Indonesia, KKR merupakan jenis kanker ketiga terbanyak. Pada tahun 2008, Indonesia menempati urutan keempat di Negara ASEAN, dengan *incidence rate* 17,2 per 100.000 penduduk dan angka ini diprediksikan akan terus meningkat dari tahun ke tahun (Kimman, 2012).

KKR di Indonesia adalah keganasan yang sering terjadi baik pada pria dan wanita setelah kanker prostat dan kanker payudara dengan persentase 11,5% dari jumlah demikian juga angka kematiannya. Insidensi KKR pada pria sebanding dengan wanita dan lebih banyak terjadi pada usia produktif. Hal ini berbeda dengan data yang diperoleh di negara barat dimana kanker biasanya terjadi pada pasien usia lanjut. Perbandingan insidensi pada laki-laki dan perempuan adalah 3 berbanding satu dan kurang dari 50% kanker kolon dan rektum ditemukan di rektosigmoid (Pratama and Adrianto, 2019).

### **2.2.3 Etiologi**

Etiologi kanker usus besar sama seperti kanker lain belum jelas hingga kini, tapi sudah diperhatikan adanya kaitan dengan faktor berikut ini.

### 1. Hereditas

Risiko terkena kanker usus besar untuk masyarakat umum adalah 1/50, risiko terkena kanker bagi generasi pertama pasien meningkat 3 kali menjadi 1/17, jika dalam keluarga generasi pertama terdapat 2 orang penderita, risikonya naik menjadi 1/6. Sifat herediter familial ini pada kanker kolon lebih sering ditemukandibandingkan kanker rektum.

### 2. Faktor Diet

Umumnya dianggap tingginya masukan protein hewani, lemak dan rendanya serat makanan merupakan faktor insiden tinggi kanker usus besar. Masukan tinggi lemak, sekresi empedu juga banyak, hasil uraian asam empedu juga banyak, aktivitas enzim bakteri anaerob dalam usus juga meningkat, sehingga karsinogen, pemacu karsinogenesis dalam usus juga bertambah mengarah ke timbulnya kanker usus besar. Misalnya bakteri anaerob *Bacillus fusiformis* dapat mengubah asam deoksikolat menjadi 3-metilkolatren yang sudah terbukti merupakan karsinogen. Penelitian awal menunjukkan bahwa diet makanan tinggi bahan fitokimia mengandung zat gizi seperti serat, vitamin C, E dan karoten dapat meningkatkan fungsi kolon dan bersifat protektif dan mutagen yang menyebabkan timbulnya kanker (Silvia A.Price, 2005).

### 3. Kelainan non-karsinoma

Penyakit kolitis ulseratif kronis, poliposis, adenoma, dan lainnya. Diperkirakan sekitar 3-5% pasien kolitis ulseratif setelahnya timbul kanker usus besar. Riwayat kolitis ulseratif 20 tahun, probabilitas kejadian kanker 12,5%; 30 tahun mencapai 40%. Ada yang berpendapat sekitar 15-40% KKR berawal dari poliposis kolon, riwayat penyakit prekanker selama 5-20 tahun. Adenoma dapat berubah ganas, adenoma berdiameter 1 cm berubah ganas 0,9%, bila diameter > 2,5 cm terdapat 12% berubah ganas.

### 4. Parasitosis

Data dari China menunjukkan sekitar 10,8-14,5% penyakit skistomiasis lanjut berkomplikasi menjadi kanker usus. Di Mesir, kanker usus besar disertai skistosomiasis mansoni menempati 12,5-17,34%.

#### 5. Lainnya

Misalnya faktor lingkungan berkaitan dengan kanker usus besar, di daerah defisiensi molibdenum kejadian kanker usus besar banyak, pekerja asbes juga banyak menderita kanker usus besar. Kebiasaan defekasi, volume fekal, bakteri usus dan hubungannya dengan kanker usus besar dicurigai dapat berpengaruh (Japaries, 2017).

### 2.2.4 Faktor Risiko

Terdapat banyak faktor yang dapat meningkatkan atau menurunkan risiko terjadinya KKR; faktor risiko dibagi menjadi dua yaitu faktor yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Termasuk di dalam faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah riwayat KKR atau polip adenoma individu dan keluarga, dan riwayat individu penyakit inflamasi kronis pada usus. Yang termasuk di dalam faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah inaktivitas, obesitas, konsumsi tinggi daging merah, merokok dan konsumsi alkohol.

#### a. Faktor genetik

Sekitar 20% kasus KKR memiliki riwayat keluarga. Anggota keluarga tingkat pertama (*first-degree*) pasien yang baru didiagnosis adenoma kolorektal atau KKR invasif memiliki peningkatan risiko KKR. Kerentanan genetik terhadap KKR meliputi sindrom Lynch (atau *hereditary nonpolyposis colorectal cancer* [HNPCC]) dan *familial adenomatous polyposis*. Oleh karena itu, riwayat keluarga perlu ditanyakan pada semua pasien KKR (IKABDI, 2017). Riwayat familial berkontribusi pada sekitar 20% kasus KKR. Kondisi yang paling sering diwariskan adalah *familial adenomatous polyposis* (FAP) dan *hereditary nonpolyposis colorectal cancer* (HNPCC), dikenal sebagai sindrom *Lynch*. Gen-gen yang berperan dalam pewarisan KKR ini telah diidentifikasi. HNPCC berhubungan dengan mutasi genen yang terlibat dalam jalur perbaikan DNA, disebut gen MLH1 dan MLH2. FAP disebabkan mutasi



tumor supresor gen APC (*Antigen Presenting Cell*) (Pratama and Adrianto, 2019).

b. Obesitas

Obesitas merupakan kondisi akumulasi lemak yang berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan. Akumulasi lemak berarti adanya peningkatan jumlah serta ukuran dari sel-sel lemak di tubuh. Saat ini obesitas menjadi salah satu problematika kesehatan yang sering terjadi. Penyebab dari *overweight* dan obesitas adalah akibat ketidakseimbangan energi antara asupan kalori dengan kalori yang diperlukan oleh tubuh. Secara umum, peningkatan asupan dari makanan tinggi kalori seperti tinggi lemak ataupun gula serta adanya peningkatan gaya hidup yang sedenter meningkatkan risiko terjadinya obesitas. Saat ini konsumsi makanan cepat saji setiap harinya mengalami peningkatan pada 30% anak dan 50% pada mahasiswa. Makanan cepat saji miskin akan mikronutrien, rendah serat, tinggi energi dan tinggi gula sehingga mengonsumsi makanan tersebut dapat memberikan jumlah energi yang melebihi dari yang tubuh perlukan. Kelebihan energi inilah dapat meningkatkan jumlah lemak didalam tubuh. Contoh makanan cepat saji seperti sandwich, pizza, makanan berlemak, burger, makanan yang digoreng, selain itu minuman yang memiliki pemanis seperti soda, sirup dan minuman energi (Balatif and Lubis, 2021). Obesitas dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi terjadinya KKR pada laki-laki dan kanker usus pada perempuan. (Alhudawy, 2021)

c. Konsumsi alkohol

Konsumsi alcohol merupakan salah satu penyebab terjadinya kanker kolon bagian distal pada usia muda. Metabolit reaktif yang terdapat pada alcohol seperti asetaldehid bersifat karsinogenik. Konsumsi alcohol 2-4 porsi per hari meningkatkan risiko hingga 23% dibandingkan individu yang mengonsumsi kurang dari 1 porsi per hari. Porsi yang dimaksud merupakan satuan jumlah minuman yang dikeluarkan oleh National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 1 porsi mengandung sekitar 14 gram alcohol murni, volumenya berbedabeda untuk minuman

beralkohol– 1 porsi = 355 ml bir (kadar alkohol 5%), 148 ml wine (kadar alkohol 7%), 29,5 ml brandy atau minuman keras lainnya (kadar alkohol 40%).

Konsumsi rutin dari alkohol berhubungan dengan peningkatan risiko dari perkembangan KKR. Konsumsi alkohol merupakan faktor dari onset KKR pada usia muda. Metabolit reaktif di alkohol seperti acetaldehyde dapat menjadi *carcinogenic* . Alkohol juga dapat berperan sebagai pelarut, memicu penetrasi dari molekul *carcinogenic* lainnya kedalam mukosa sel. Sebagai tambahan, efek alkohol dapat dimediasi melalui produksi prostaglandin, peroksidasi lipid, dan generasi dari radikal bebas. Seseorang yang mengonsumsi alkohol akan terjadi penurunan nutrisi esensial dari makanan yang telah dikonsumsi, sehingga jaringan tubuh mudah mengalami proses karsinogenik (Sayuti and Nouva, 2019)

d. Usia

Usia merupakan faktor yang paling relevan mempengaruhi resiko KKR pada sebagian besar populasi. Resiko KKR meningkat bersamaan dengan usia, terutama pada usia 50 tahun keatas dan hanya 3% dari KKR muncul pada orang dengan usia dibawah 40 tahun. Lima puluh lima persen kanker terdapat pada usia lebih dari 64 tahun dengan angka insiden 19 per 100.000 populasi. Di Amerika, seseorang mempunyai resiko untuk terkena KKR sebesar 5%, kelompok terbesar dengan peningkatan resiko KKR adalah pada usia diatas 40 tahun. Rata-rata usia terdiagnosa KKR pada usia 61 tahun. Di Eropa, KKR ditemukan pada kelompok usia rerata di atas 65 tahun. Di Indonesia, rata-rata umur penderita KKR ditemukan terbanyak pada usia dekade 50 an kemudian 60an dan 40an. Didapatkan juga penderita KKR dengan usia dibawah 20 tahun sekitar 4 pasien. Ditemukannya KKR pada usia muda memerlukan perhatian khusus di masa datang (Sapu.P, 2018)

e. Jenis Kelamin

Keganasan kolorektal di negara maju seperti Amerika Serikat lebih banyak menimpa laki-laki dibandingkan dengan perempuan dengan perbandingan 1,8:1. Di Indonesia juga sama, dimana laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan, dari total 159 pasien, 92 diantaranya laki-laki dan 67 penderita perempuan (Sapu.P, 2018).

f. Pola Makan

Beberapa studi, termasuk studi yang dilakukan oleh *American Cancer Society* menemukan bahwa konsumsi tinggi daging merah dan/atau daging yang telah diproses meningkatkan risiko kanker kolon dan rektum. Risiko tinggi KKR ditemukan pada individu yang mengonsumsi daging merah yang dimasak pada temperatur tinggi dengan waktu masak yang lama. Selain itu, individu yang mengonsumsi sedikit buah dan sayur juga mempunyai faktor risiko KKR yang lebih tinggi. Diet merupakan faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan KKR. Hal ini berhubungan dengan diet tinggi lemak, tinggi protein dan rendah serat. Lemak diduga merupakan bahan toksik untuk mukosa kolon. Dari beberapa penelitian di duga ada 4 elemen dalam diet yang juga bersifat melindungi dari kanker ini seperti *selenium*, *dithiothiones*, *tioster*, dan *karotenoid* yang mungkin bekerja sebagai antikarsinogen dengan mengurangi radikal bebas oksigen pada mukosa kolon (Winaktu, 2011). Diet yang memiliki lemak, khususnya lemak hewani, merupakan faktor risiko mayor dari KKR. Implikasi lemak, sebagai faktor kemungkinan etiologi, berhubungan dengan konsep dari diet umum orang barat, yang mendukung perkembangan flora bakterial yang mampu mendegradasi empedu menjadi senyawa N-nitroso yang berpotensi karsinogenik (Rahdi, Wibowo and Rosida, 2014)

Secara fisiologis, serat makanan didefinisikan sebagai sisa sel tanaman yang resisten terhadap hidrolisis oleh enzim pencernaan manusia, dan karena itu tidak dapat di cerna. Termasuk kedalamnya adalah bahan pembentuk dinding sel tanaman (selulose, hemiselulose, pektin, dan lignin) serta polisakarida intrasel (*gum* dan *mucilages*). Secara kimiawi

serat makanan adalah polisakarida non-pati dan lignin. Komponen utama polisakarida non-pati adalah selulose, hemiselulose, pektin dan gum (Winaktu, 2011). Konsumsi tinggi daging juga berimplikasi pada perkembangan KKR. Hubungan positif konsumsi daging lebih besar untuk kanker kolon dibandingkan dengan rektal. Kemungkinan mekanisme yang mendasari hubungan positif dari konsumsi daging merah dengan KKR mencakup keberadaan besi heme di dalam daging merah. Sebagai tambahan, beberapa studi mensugestikan bahwa asupan serat berbanding terbalik dengan risiko KKR. Orang yang mengkonsumsi sedikit buah dan sayur dapat memiliki risiko tinggi KKR, didasari fakta bahwa peningkatan asupan serat dalam diet dapat mengencerkan isi feses, meningkatkan ukuran feses, dan mengurangi waktu transit di usus (Rahdi, Wibowo and Rosida, 2014).

### **2.2.5 Patogenesis Kanker Kolorektal**

Tumor dapat berupa massa polipoid, besar, tumbuh ke dalam lumen dan dengan cepat meluas ke sekitar usus sebagai striktura *anular* (mirip cincin) lesi anular lebih sering terjadi pada bagian rektosigmoid, sedangkan lesi polipoid yang datar lebih sering terjadi pada sekum dan kolon asenden. Tumor dapat menyebar (1) melalui infiltrasi langsung ke struktur yang berdekatan, seperti ke dalam kandung kemih, (2) melalui pembuluh limfe ke kelenjar limfe perikolon dan mesokolon; dan (3) melalui aliran darah, biasanya ke hati karena kolon mengalirkan darah ke sistem portal (Silvia A.Price, 2005).

Perjalanan penyakit dari KKR terjadi akibat perubahan pada gen kunci pengatur pertumbuhan, yaitu APC, tp53, TGF- $\beta$  Tumor-Suppressor Pathway (gen penekan tumor).

#### **1. APC (*Antigen Presenting Cell*)**

KKR terjadi akibat banyak perubahan genetik, tetapi jalur sinyal tertentu telah secara jelas dipilih sebagai faktor kunci dalam pembentukan tumor. Aktifasi dari jalur sinyal Wnt menjadi awal dari kejadian KKR. APC merupakan komponen dari kompleks degradasi protein  $\beta$ -catenin yaitu proteolisis. Mutasi KKR yang paling sering adalah menginaktivasi gen-gen

yang mengkode protein APC. Akibat ketidakberadaan fungsi APC, Wnt memberi sinyal secara tidak wajar. Mutasi dari gen APC menyebabkan poliposis adenomatous familial, hampir 100% karier dari gen ini merupakan resiko dari KKR pada usia 40 tahun (Pulungan, 2019).

## 2. *Tp53*

Inaktifasi dari jalur p53 akibat mutasi dari TP 53 merupakan kunci genetik kedua dari tahapan KKR. Pada kebanyakan tumor, dua alel *Tp53* dinaktifasi, biasanya oleh kombinasi dari mutasi missense yang menginaktifasi aktivitas transkripsi p53 dan delesi kromosom 17p yang mengeliminasi alel kedua *Tp53*. Inaktifasi dari TP53 sering terjadi dengan transisi dari adenoma besar menjadi karsinoma invasif. Pada kebanyakan KKR dengan mismatch dan kerusakan proses perbaikan, aktivitas dari jalur p53 berkurang oleh mutasi pada BAX yang merupakan penginduksi dari apoptosis (Pulungan, 2019).

## 3. TGF- $\beta$ *Tumor-Suppressor Pathway*

Mutasi dari sinyal TGF- $\beta$  merupakan tahap ketiga dari progresi KKR. Mutasi somatik menginaktifasi TGFBR2 sekitar sepertiga dari KKR. Kurang lebih setengah dari semua KKR dengan gangguan perbaikan tipe wild, sinyal dari TGF- $\beta$  dihancurkan oleh inaktifasi mutasi missense pada domain TGFBR2 kinase. Mutasi yang menginaktifasi jalur TGF- $\beta$  terjadi dengan transisi dari adenoma ke *high grade dysplasia* atau karsinoma (Pulungan, 2019).

### **2.2.6 Lokasi Kanker**

Embriologi usus besar berasal dari usus tengah dan usus belakang. Bagian traktus digestivus yang berasal dari usus tengah dimulai dari duodenum tepat di sebelah distal muara duktus biliaris dan berlanjut ke tautan dua pertiga proksimal kolon transversum dengan sepertiga distalnya. Bagian traktus digestivus yang embriologinya berasal dari usus tengah mendapatkan perdarahan yang berasal dari arteri mesenterika superior. Sepertiga distal kolon transversum, kolon descendens, kolon sigmoid, rektum dan bagian atas kanalis analis berasal dari usus belakang dan mendapatkan perdarahan dari arteri mesenterika inferior. Berdasarkan

embriologi inilah kolon dapat dibagi menjadi 2, yaitu kolon kanan yang terdiri dari caecum, kolon ascenden, fleksura hepatica dan dua pertiga proksimal kolon transversum serta kolon kiri yang terdiri dari sepertiga distal kolon transversum, fleksura lienalis, kolon descenden, kolon sigmoid dan rektum (Sadler, 2012). Menurut lokasi, KKR dapat diklasifikasikan menjadi kanker kolon kanan, kanker kolon kiri, dan kanker rektum. Lokasi tumor pada KKR mempengaruhi gejala klinis pada pasien (Silvia A.Price, 2005).

Lokasi dan konfigurasi tumor berdampak pada prognosis KKR. Tumor yang berada di bawah peritoneal reflection (kanker kolon kiri) memiliki 5-year survival rate lebih buruk daripada yang berada disebelah proksimalnya (kanker kolon kanan) karena pada kolon kiri dan rektum lebih sering terjadi obstruksi daripada kolon kanan. Prognosis lebih buruk berhubungan dengan vaskularisasi dan aliran limpatik serta diferensiasi dari tumor (Sack and Rothman, 2000)

### **2.2.7 Manifestasi Klinis**

Gejala KKR yang paling sering adalah perubahan kebiasaan defekasi, perdarahan, nyeri, anemia, anoreksia, dan penurunan berat badan. Gejala dan tanda penyakit ini bervariasi sesuai letak kanker dan stadium kanker (Silvia A.Price, 2005).

Menurut (Japaries, 2017) KKR dibagi menjadi dua stadium yaitu :

#### **1. Stadium Dini**

- a. Tanda iritasi usus dan perubahan kebiasaan defekasi: sering buang air besar, diare atau obstipasi, kadang kala obstipasi dan diare bergantian, tenesmus, anus turun tegang, sering terdapat nyeri samar pada abdomen.
- b. Hematokezia: pasien sering mengeluhkan adanya bercak darah saat buang air besar, berwarna merah segar atau merah gelap, biasanya tidak banyak dan intermitten.
- c. Ileus: Merupakan tanda lanjut dari kanker kolon. Ileus kolon sisi kiri sering ditemukan. Kanker kolon tipe ulseratif atau hiperplastik menginvasi ke sekitar dinding usus membuat lumen usus menyempit hingga ke ileus, sering berupa ileus mekanik nontotal kronis, mula-mula timbul perut kembung, rasa tak enak perut, lalu timbul sakit perut intermitten,

borborigmi, obstipasi atau feses menjadi kecil-kecil bahkan tak dapat buang angin atau feses. Sedangkan ileus akut umumnya disebabkan KKR tipe infiltratif. Tidak jarang terjadi intussusepsi dan ileus karena tumor pada lansia, maka pada lansia dengan intususepsi harus memikirkan kemungkinan KKR. Pada ileus akut maupun kronik, gejala muntah tidak menonjol, bila terdapat muntah, mungkin usus kecil (khususnya proksimal) sudah terinvansi tumor.

- d. Massa abdominal: ketika tumor tumbuh hingga batas tertentu, di daerah abdomen dapat diraba adanya massa, sering diemukan pada kolon belahan kanan.
- e. Anemia, berat badan menurun, demam, astenia dan gejala toksik sistemik lain. Karena pertumbuhan tumor menghabiskan nutrisi tubuh, perdarahan kronis jangka panjang menyebabkan anemia, dan infeksi sekunder tumor menyebabkan demam dan gejala toksik.

## II. Stadium Lanjut

Selain gejala lokal tersebut di atas, pada fase akhir progresi kanker usus besar timbul gejala stadium lanjut yang sesuai. Misal, invasi luas tumor dalam kavum pelvis menimbulkan nyeri daerah lumbosakral, iskialgia dan neuralgia daerah obturatoria; ke anterior menginvasi mukosa vagina dan vesika urinaria menimbulkan perdarahan per vaginam atau hematuria, bila parah dapat timbul fistel rektovaginal, fistel rektovesikal; obstruksi ureter bilateral menimbulkan anuria, uremia; tekanan pada uretra menimbulkan retensi urin; asites, hambatan saluran limfatik atau tekanan pada vena iliaka menimbulkan udem tungkai, skrotal, labial; perforasi menimbulkan peritonitis akut, abses abdomen; metastasis jauh seperti ke hati menimbulkan hepatomegali, ikterus, asites; metastasis ke paru menimbulkan batuk, nafas memburu, hemoptisis; metastasis ke otak dapat menyebabkan koma. Akhirnya dapat timbul kakeksia, kegagalan sistemik (Japaries, 2017).

Menurut (*American Cancer Society*, 2017) beberapa gejala klinis KKR, yaitu:

1. Pendarahan dari rektum
2. Darah pada tinja

3. Kotoran hitam atau gelap
4. Perubahan kebiasaan buang air besar atau bentuk tinja (misalnya, ukuran lebih kecil dari biasanya).
5. Kram dan ketidaknyaman perut bagian bawah
6. Dorongan untuk buang air besar ketika usus kosong
7. Konstipasi atau diare yang berlangsung lebih dari beberapa hari
8. Nafsu makan menurun
9. Perurunan berat badan yang tidak disengaja.

### 2.2.8 Diagnosis

Menurut (IKABDI, 2017) diagnosis untuk KKR dapat ditegakkan dengan cara berikut ini:

1. Keluhan utama dan pemeriksaan klinis
  - a. Perdarahan per-anum dengan peningkatan frekuensi defekasi dan/atau diare selama  $\geq 6$  minggu;
  - b. Perdarahan per-anum tanpa gejala anal pada usia  $\geq 60$  tahun;
  - c. Peningkatan frekuensi defekasi atau diare selama  $\geq 6$  minggu pada usia  $\geq 60$  tahun;
  - d. Teraba masa pada fossa iliaka dekstra;
  - e. Ada massa intra-luminal di dalam rektum;
  - f. Terdapat tanda-tanda obstruksi mekanik usus;
  - g. Setiap pasien dengan anemia defisiensi besi dengan hemoglobin  $< 11$  g% pada pria dan hemoglobin  $< 10$  g% pada wanita pascamenopause;
2. Pada pemeriksaan colok dubur yang harus dinilai adalah:
  - a. Keadaan tumor: Lesi pada dinding rektum dan letak bagian terendah tumor terhadap cincin anorektal, serviks uteri, bagian atas kelenjar prostat atau ujung *os coccygis*. Pada wanita sebaiknya juga dilakukan palpasi melalui vagina untuk mengetahui apakah mukosa vagina di atas tumor tersebut licin dan dapat digerakkan atau ada perlekatan dan ulserasi untuk menilai batas atas dari lesi anular. Penilaian batas atas ini tidak dapat dilakukan dengan pemeriksaan colok dubur.



- b. Mobilitas tumor: Penting untuk mengetahui prospek terapi pembedahan. Lesi yang sangat dini umumnya masih dapat digerakkan pada lapisan otot dinding rektum, sedangkan lesi yang sudah lebih lanjut umumnya terfiksasi karena penetrasi atau perlekatan ke struktur seperti kelenjar prostat, buli-buli, dinding posterior vagina atau dinding anterior uterus.
- c. Ekstensi dan ukuran tumor dengan menilai batas atas, bawah, dan sirkuler.

### 3. Endoskopi

Sekitar 70-75% kanker usus besar terletak di dalam jarak 25% dari tepi anus, dapat dibantu dengan pemeriksaan sigmoidoskopi. Pada waktu pemeriksaan dapat dilakukan pula biopsi dan juga apusan untuk sediaan bagi pemeriksaan sitologi (Japaries, 2017).

### 4. USG (Ultrasonografi)

Lesi metastatik hati di atas 1 cm dapat ditemukan lewat pemeriksaan USG, pemeriksaan ini harus dijadikan salah satu pemeriksaan rutin dalam tindak lanjut sebelum dan pasca operasi. USG intraoperatif untuk menemukan lesi metastatik hati yang tak teraba, sangat berguna untuk mengarahkan reseksi bedah. USG intrakavital dapat secara jelas menampilkan struktur dinding usus dan jaringan organ sekitar, membantu dalam menilai kedalaman dan lingkup invasi kanker rektum ke dinding usus, arah penyebaran dan derajat terkenanya organ sekitar. Gambaran USG kanker rektum berupa area hipodens atau relatif hipodens dengan batas tidak beraturan (Japaries, 2017).

### 5. CT dan MRI

CT dan MRI sulit untuk membedakan lesi jinak dan ganas, kelebihan utama pemeriksaan ini adalah menunjukkan situasi terkenanya jaringan sekitar, ada tidaknya metastasis kelenjar limfe atau organ jauh, sehingga membantu dalam penentuan stadium klinis dan perkiraan operasi. Pemeriksaan ini juga peka dalam menemukan massa dalam kavum pelvis, berguna dalam diagnosis rekurensi pasca operasi karsinoma rektal (IKABDI, 2017).

## 6. Biomarker Tumor

Antigen karbohidrat 19-9 (CA19-9) dan antigen karsinoembrionik (CEA), keduanya bukan antigen spesifik kanker usus besar. Namun pemeriksaan biomarker ini dapat berpengaruh dalam mengestimasi prognosis, monitor efekterapi dan rekurensi pasca operasi. Misal, pemeriksaan kadar CA19-9 atau CEA sebelum terapi tinggi, namun setelah terapi menurun, pertanda terapi tersebut efektif. Sebaliknya bila pasca operasi kadar CA19-9 atau CEA pasien meninggi pertanda terdapat kemungkinan rekurensi / metastasis, diperlukan pemeriksaan lebih lanjut untuk konfirmasi diagnosis (Japaries, 2017).

## 7. Biopsi

Biasanya jika suspek KKR ditemukan pada pemeriksaan diagnostik, dilakukan biopsi saat kolonoskopi. Pada biopsi, dokter akan menyingkirkan bagian kecil dari jaringan dengan alat khusus yang dilewati melalui scope. Dapat terjadi perdarahan setelah tindakan ini, tetapi berhenti dalam periode waktu yang singkat. Sangat jarang, bagian kolon membutuhkan operasi pengangkatan untuk menegakkan diagnosis (American Cancer Society, 2017).

### 2.2.9 Stadium Kanker

Estimasi paling baik dalam prognosis KKR yang berhubungan dengan perluasan anatomi penyakit adalah pemeriksaan patologi dari reseksi spesimen. Staging dari KKR relatif lurus ke depan. Pada mulanya staging menggunakan klasifikasi Dukes, dimana pasien dikategorikan menjadi tiga kategori (stages A, B, C). Kemudian dilakukan modifikasi oleh *Astler-Coller* mejadi empat kategori (stage: D). Gunderson & Sosin memodifikasi kembali pada tahun 1978. Yang terbaru adalah sistem TNM oleh *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* yang mengelompokkan menjadi empat stage (stage I-IV) (Fleming *et al.*, 2012).Tingkat anatomi penyakit pada presentasi (stadium) adalah prediktor terkuat untuk bertahan hidup bagi pasien dengan KKR dan membentuk dasar manajemen pasien yang tepat. Sistem pementasan tumor, nodus, metastasis (TNM) dari *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* dan *International Union Against Cancer* dianggap standar internasional untuk pementasan karsinoma kolorektal. Dalam sistem TNM, penunjukan "T" mengacu pada tingkat

lokal tumor primer yang tidak diobati, "N" ke status kelenjar getah bening regional, dan "M" ke penyakit metastasis jauh pada saat diagnosis dan pemeriksaan awal (Fleming *et al.*, 2012).

TNM Classification (American Joint Commission on Cancer)			Dukes' Classification	
Stages	T	N	M	Stages
Stage 0	Tis	N0	M0	
Stage I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	B1
Stage II	T3	N0	M0	B2
	T4	N0	M0	B2
Stage III	T1, T2	N1 or N2	M0	C1
	T3, T4	N1 or N2	M0	C2
Stage IV	Any T	Any N	M1	D

Tabel 1.1 Perbandingan klasifikasi TNM dan Dukes  
(Sumber: Johns Hopkins Medicine Colon, 2015)

### Kunci Staging TNM

#### 1. Primary tumor (T)

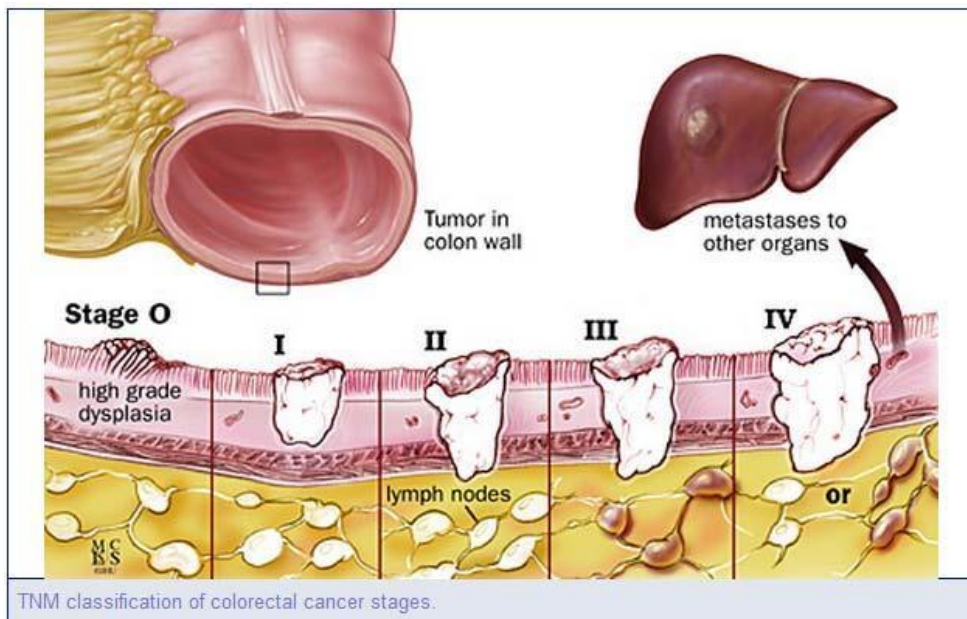
- a. TX - *primary tumor cannot be assessed*
- b. T0 - *no evidence of primary tumor*
- c. Tis - *carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria*
- d. T1 - *tumor invades submucosa*
- e. T2 - *tumor invades muscularis propria*
- f. T3 - *tumor invades through muscularis propria into subserosa or into nonperitonealized pericolic or perirectal tissues*
- g. T4 - *tumor directly invades other organs or structures and/or perforates visceral peritoneum*

#### 2. Regional Lymph Nodes (N)

- a. NX - *regional lymph nodes cannot be assessed*
- b. N0 - *no regional lymph nodes metastasis*
- c. N1 - *metastasis in one to three regional lymph nodes*
- d. N2 - *metastasis in four or more regional lymph nodes*

#### 3. Distant Metastases (M)

- a. MX - *distant metastasis cannot be assessed*
- b. M0 - *no distant metastasis*
- c. M1 - *distant metastasis*



**Gambar 1.3** Gambaran klasifikasi TNM pada KKR

(Sumber : Cancer, 2015)

Menurut Colorectal Cancer Alliance, staging yang digunakan untuk mengidentifikasi kanker kolon, antara lain :

1. Stage 0, terdapat sel abnormal pada bagian terdalam pada dinding kolon. Sel-sel abnormal ini dapat berkembang menjadi kanker dan menyebar ke sel sehat disekitarnya. Disebut juga *carcinoma in situ*.
2. Stage I, kanker telah terbentuk dan menyebar melebihi bagian terdalam lapisan jaringan dinding kolon menuju ke lapisan tengah dari dinding kolon.
3. Stage II, terbagi menjadi stage IIA, IIB, dan IIC
  - a. Stage IIA, kanker telah menyebar melewati lapisan otot pada dinding kolon sampai lapisan serosa (lapisan terluar) dari kolon.
  - b. Stage IIB, kanker menyebar ke serosa (bagian terluar) dari dinding kolon, tetapi tidak menyebar ke organ yang terdapat disekitarnya.
  - c. Stage IIC, kanker telah tersebar melauhi serosa dari dinding kolon ke organ-organ terdekat.

4. Stage III, terbagi menjadi IIIA, IIIB dan IIIC

A. Stage IIIA, kanker telah menyebar dari lapisan jaringan terdalam dari dinding kolon ke lapisan tengah dan telah menyebar ke 3 KGB

B. Stage IIIB, kanker telah menyebar ke 3 nodus limfa terdekat dan telah menyebar :

a. Melewati lapisan jaringan pertengahan dari dinding kolon

b. Untuk jaringan terdekat disekitar kolon dan rektum

C. Stage IIIC, kanker telah menyebar ke 4 atau lebih KGB terdekat dan menyebar

a. Menuju atau melebihi lapisan jaringan tengah dari dinding kolon

b. Jaringan terdekat disekitar kolon dan rektum

c. Organ terdekat atau bahkan peritoneum

D. Stage IV, kanker telah menyebar ke nodus limfa terdekat dan menyebar ke bagian tubuh yang lain seperti liver dan paru-paru.

*Colorectal Cancer Alliance*, juga mengatur klasifikasi untuk kanker rektum, antara lain;

A. Stage 0, abnormal sel ditemukan pada lapisan terdalam pada rektum, disebut juga dengan carcinoma in situ

B. Stage I, kanker sudah terbentuk dan menyebarkan melebihi bagian terdalam dinding rektum menuju ke lapisan ke dua dan lapisan ke tiga dan termasuk bagian dalam rektum.

C. Stage II, kanker menyebar diluar dari rektum ke jaringan terdekat, tapi ini tidak mengenai nodus limfa

D. Stage III, kanker menyebar ke nodus limfa terdekat, tapi tidak menyebar ke bagian tubuh yang lain

E. Stage IV, kanker menyebar ke bagian tubuh, contoh liver, paru atau ovarium.

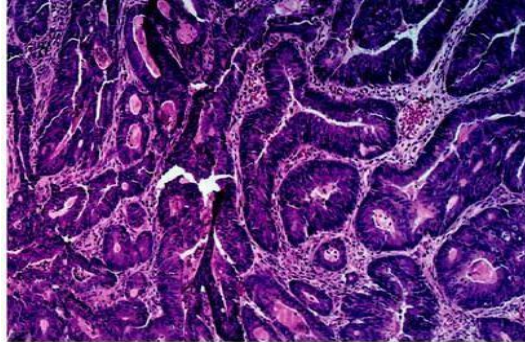
### 2.2.10 Histopatologi

Secara internasional, klasifikasi histopatologi untuk KKR menggunakan klasifikasi dari WHO. WHO mengklasifikasikan gambaran tipe histologi sebagai berikut:

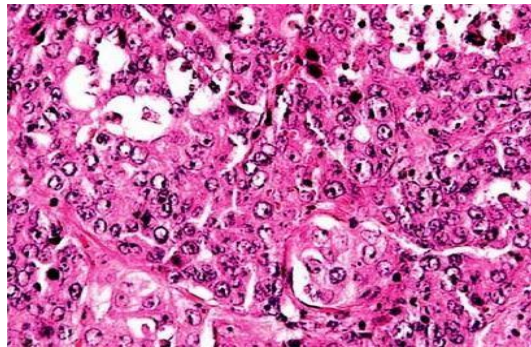
- *Adenocarcinoma*
- *Mucinous adenocarcinoma*
- *Signet ring carcinoma*
- *Adenosquamous carcinoma*
- *Spindle cell carcinoma*
- *Squamous cell carcinoma*
- *Undifferentiated carcinoma*

Sebagian besar sistem klasifikasi tumor menjadi 3 kelas yaitu *well-differentiated*, *moderat-differentiated*, *poor-differentiated*. KKR secara karakteristik merupakan bentuk dari adenokarsinoma kelenjar *moderate differentiated* sampai *well-differentiated* dan menyekresikan sebagian variabel mucin. Mucin adalah suatu glikoprotein dengan berat molekul tinggi menjadi produk utama yang disekresikan oleh kelenjar normal dan neoplastik usus besar. Pada tumor *poorly differentiated* pembentukan kelenjar dan produksi musin ada tapi kurang menonjol (Feldman, Friedman and Brandt, 2016).

Distribusi adenokarsinoma merata di usus besar. Tumor di dalam kolon proksimal sering tumbuh sebagai massa polypoid yang membentang di salah satu dinding saekum dan kolon asenden. Tumor ini jarang menyebabkan obstruksi. Karsinoma pada kolon distal cenderung berbentuk lesi annular yang menghasilkan "*napkin-ring*" dan penyempitan luminal. Tumor ini kadang kadang menyebabkan obstruksi (Feldman, Friedman and Brandt, 2016). Sebagian besar tumor terdiri dari sel sel kolumnar yang menyerupai epitelium displastik yang ditemukan di adenoma (Gambar 1.4). Beberapa tumor yang tidak berdiferensiasi dengan baik akan membentuk beberapa kelenjar (Gambar 1.5).



Gambar 1.4 *Well-differentiated Adenocarcinoma* (sumber: Kumar, R. and Robbins, 2012)



Gambar 1.5 *Poorly differentiated Adenocarcinoma* (sumber : Kumar, R. and Robbins, 2012)

### 2.2.11 Pencegahan

Peran deteksi dini dan diagnosis pada pengelolaan KKR adalah untuk meningkatnya ketahanan hidup, menurunnya tingkat morbiditas, dan mortalitas pasien KKR. Indikasi deteksi dini KKR adalah sebagai berikut. Yang termasuk resiko sedang adalah:

- a. Pasien berusia  $\geq 50$  tahun;
- b. Pasien yang tidak memiliki riwayat KKR atau *inflammatory bowel disease*;

- c. Pasien tanpa riwayat keluarga KKR;
- d. Pasien yang terdiagnosis adenoma atau KKR setelah berusia 60 tahun (IKABDI, 2017)

Yang termasuk risiko meningkat atau risiko tinggi adalah :

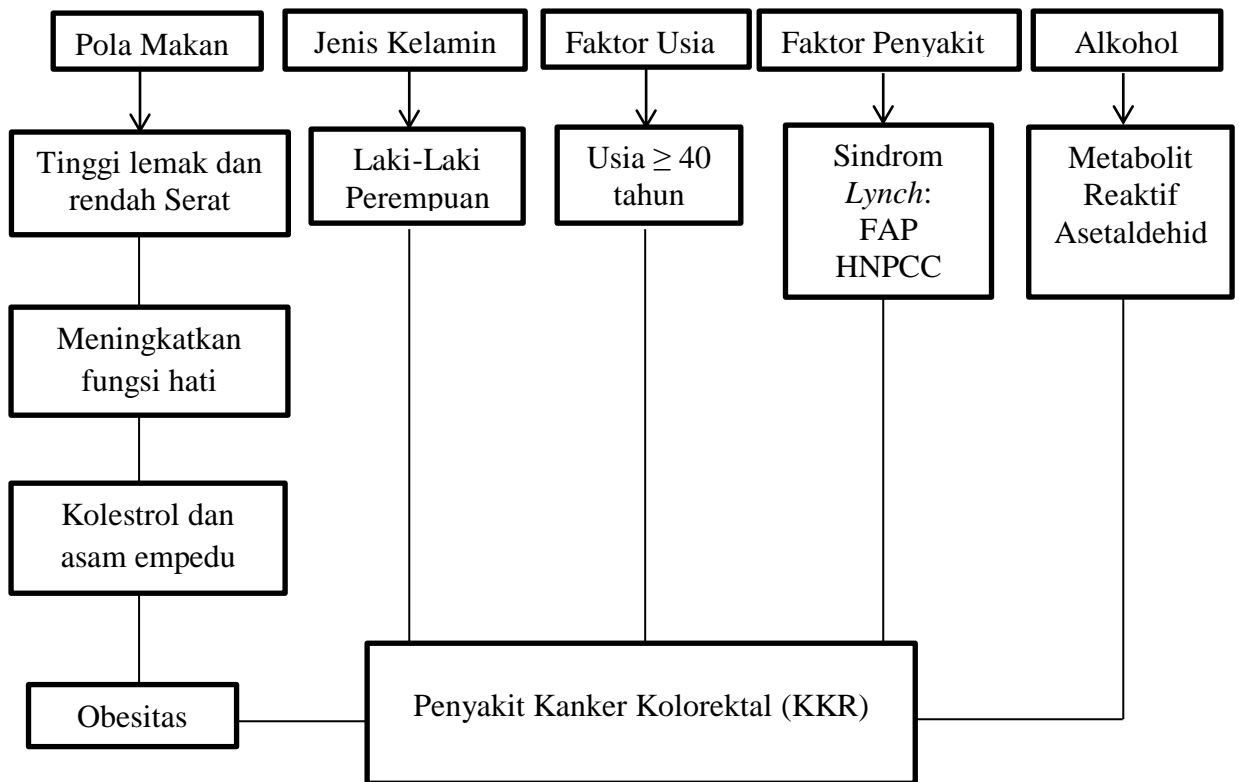
- a. Pasien memiliki riwayat polip adenomatosa;
- b. Pasien memiliki riwayat reseksi kuratif KKR;
- c. Pasien memiliki riwayat keluarga tingkat pertama KKR atau adenoma kolorektal;
- d. Pasien memiliki riwayat *inflammatory bowel disease* yang lama;
- e. Pasien memiliki diagnosis atau kecurigaan sindrom *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) atau sindrom Lynch atau *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP) (IKABDI, 2017).

- *Screening*

Sebagian besar KKR muncul dari polip adenomatosa. Perkembangan polip adenomatosa dari polip kecil, polip yang lebih besar, hingga *polip dysplastic*, dan akhirnya kanker terjadi paling tidak selama 10 tahun. Tujuan skrining adalah mendeteksi polip sebelum berubah menjadi kanker. Pedoman untuk skrining memperhitungkan efektivitas, sensitivitas, spesifisitas, biaya, dan morbiditas. Metode skrining yang umum dilakukan adalah stool DNA test, *sigmoidoscopy*, *colonoscopy*, dan CT *colonography*. Skrining dilakukan tiap 5 tahun sekali (CDC, 2019).

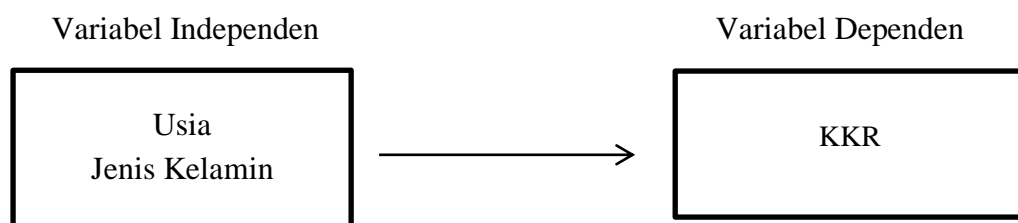


### 2.3 Kerangka Teori



Tabel 1.2 Kerangka Teori

### 2.4 Kerangka Konsep



Tabel 1.3 Kerangka Konsep