

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker kolorektal adalah kanker yang paling sering didiagnosis dengan peringkat ketiga dan penyebab kematian keempat terkait kanker di dunia (Dekker *et al.*, 2019). Pada tahun 2020 diperkirakan terdapat 1,93 juta kasus baru kanker kolorektal yang didiagnosis, dan 0,94 juta kasus kematian di seluruh dunia. Angka ini mewakili 10% insiden kanker global (total 19,29 juta kasus baru) dan 9,4% dari semua kematian akibat kanker (total 9,96 juta kematian). Jumlah ini akan terus meningkat hingga diperkirakan pada tahun 2040 terdapat 3,2 juta kasus baru kanker kolorektal yang akan didiagnosis setiap tahunnya, berdasarkan proyeksi penuaan, pertumbuhan populasi, dan perkembangan manusia (Xi dan Xu, 2021).

Peningkatan kejadian kanker kolorektal terutama disebabkan oleh peningkatan paparan faktor risiko lingkungan akibat pergeseran gaya hidup dan pola makan ke arah kebarat-baratan (Bailie *et al.*, 2017). Di Asia Tenggara sendiri diperkirakan insidensi kanker kolorektal 9,5 per 100.000 penduduk pada jenis kelamin laki-laki dan 6,3 per 100.000 penduduk pada jenis kelamin perempuan. Di Indonesia, angka insidensi terjadinya kanker kolorektal pada tahun 2020 sebanyak 34.189 kasus (8,9%) diperkirakan terdapat 21.764 kasus pada laki-laki dan pada wanita terdapat 12.425 kasus. Data ini menjadikan kanker kolorektal menempati posisi ke empat dengan kasus baru terbanyak di Indonesia setelah kanker payudara, kanker servix dan kanker paru (Sung *et al.*, 2021). Berdasarkan data RSUP H.Adam Malik Medan pada tahun 2018 diketahui bahwa sebanyak 41 pasien mengalami kanker kolorektal (Pulungan & Rey, 2019).

Sebagian besar kanker kolorektal dimulai dari lesi berupa polip. Proses ini dimulai di dasar kript pada usus dan berkembang menjadi lesi prekursor neoplastik (polip), dan akhirnya berkembang menjadi kanker kolorektal selama periode sekitar 10-15 tahun. Sel asal sebagian besar kanker kolorektal saat ini diasumsikan sebagai sel punca atau sel mirip sel punca (Currais *et al.*, 2022). Sel punca kanker ini

merupakan hasil akumulasi progresif perubahan genetik dan epigenetik yang menonaktifkan tumor. gen penekan dan mengaktifkan onkogen. Sel punca kanker berada di dasar kriptus kolon dan sangat penting untuk inisiasi dan pemeliharaan tumor. Polip adenoma adalah jenis yang paling umum muncul dari sel sel kelenjar dan menghasilkan *mucus* untuk melumasi kolon dan rektum. Jika tidak segera ditangani, kemungkinan adenoma menjadi kanker meningkat. Kanker yang tumbuh dari dinding dalam kolorektum ini disebut adenokarsinoma. Sel sel kanker ini dapat menembus ke pembuluh darah, kelenjar limpa dan jaringan lain (Nassar & Blanpain, 2016).

Skrining dibutuhkan untuk diagnosis dini sebab kanker kolorektal *early stage* seringkali tidak memiliki gejala. Gejala yang timbul pada pasien kanker kolorektal tidak terlalu spesifik dan timbul secara perlahan-lahan, seperti: konstipasi, nyeri perut, buang air besar berdarah dan berlendir, lemah lesu dan penurunan berat badan. Karena pertumbuhan tumor, dapat menyebabkan perdarahan dan obstruksi pada usus. Dengan begitu, kehilangan darah bisa menyebabkan anemia yang mengakibatkan gejala seperti lelah berlebihan bahkan sesak napas (Sawicki et al., 2021).

Terdapat beberapa faktor pemicu kanker kolorektal, secara garis besar dapat dibagi menjadi dua yaitu faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah usia, jenis kelamin, ras, dan riwayat individu atau keluarga dengan penyakit kronis inflamatorik pada usus. Faktor yang dapat dimodifikasi adalah gaya hidup antara lain adalah perilaku merokok (O'Sullivan, Sutherland, et al., 2022).

Peran riwayat merokok tembakau dalam risiko kanker kolorektal belum terbukti sampai pada tahun 2009, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) memastikan hubungan antara karsinogenisitas merokok tembakau dan risiko kanker kolorektal. Meskipun merokok sangat meningkatkan risiko kanker di banyak organ, termasuk paru-paru, rongga mulut, faring, esofagus, kandung kemih, ginjal, serviks, dan pankreas, perkiraan sebelumnya menunjukkan bahwa merokok memiliki efek marginal pada risiko kanker kolorektal, meningkatkan risiko. sebesar 15%–20% (Lugo et al., 2017).

Meta analisis yang dilakukan oleh Botteri et al., (2020) menemukan bahwa riwayat merokok merupakan faktor risiko dependen terbentuknya kanker kolorektal dengan RR gabungan sebesar 2,14 dan CI (1,10-1,18). Sedangkan meta analisis yang dilakukan oleh Carr *et al.*, 2020 menunjukkan sampel yang pernah merokok berhubungan dengan terbentuknya lesi prekursor *microsatellite instable-high* (MSI-H) pada kasus kanker kolorektal dengan RR gabungan sebesar 1,62 dan CI (1,40-1,88). Rokok tembakau juga merupakan faktor risiko terpenting untuk morbiditas dan mortalitas kanker salah satunya pada kanker kolorektal dengan *hazard ratio* sebesar 0,45 (0,37 -0,55) (Zhang et al., 2020).

Berdasarkan latar belakang diatas maka dapat diketahui, tingginya insiden dan angka kematian akibat kanker kolorektal yang dapat disebabkan oleh perilaku merokok. Maka dari itu, peneliti tertarik untuk meneliti **“Hubungan Riwayat Merokok Dengan Kejadian Kanker Kolorektal di RSUP H. Adam Malik Medan”**.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan penjelasan pada latar belakang di atas didapatkan rumusan masalah sebagai berikut : bagaimana hubungan riwayat merokok dengan kejadian kanker kolorektal di RSUP H. Adam Malik Medan.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan riwayat merokok dengan kejadian kanker kolorektal di RSUP H. Adam Malik Medan.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran jenis kelamin dengan merokok terhadap kejadian kanker kolorektal.
2. Mengetahui gambaran usia dengan merokok terhadap kejadian kanker kolorektal.
3. Mengetahui gambaran pasien dengan riwayat merokok terhadap kejadian kanker kolorektal.

1.4. Manfaat Penelitian

Melalui penelitian ini diharapkan dapat diperoleh manfaat sebagai berikut :

A. Bagi Penulis

Menambah ilmu pengetahuan, wawasan dan pengalaman peneliti dalam mengetahui hubungan riwayat merokok dengan terjadinya kanker kolorektal di RSUP H. Adam Malik Medan.

B. Bagi Institusi Kesehatan.

Manfaat penelitian ini bagi institusi kesehatan yaitu diharapkan data dan hasil diperoleh dari penelitian dapat dijadikan suatu tolak ukur serta upaya untuk meningkatkan kualitas pelayanan

C. Bagi Masyarakat dan Pembaca

Diharapkan dapat mencegah terjadinya dan dapat dijadikan sebagai tambahan pengetahuan terhadap risiko terjadinya kanker kolorektal.

D. Bagi Pendidikan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi atau sebagai sumber pengetahuan tentang karakteristik kejadian kanker kolorektal

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Kolorektal

2.1.1 Definisi

Kanker kolorektal adalah kanker yang tumbuh di usus besar (kolon) atau di bagian paling bawah usus besar yang terhubung ke anus (rektum). Kanker kolorektal dapat dinamai kanker kolon atau kanker rektum, tergantung pada lokasi tumbuhnya kanker (Mármol et al., 2017a). Kanker usus besar biasanya menyerang orang dewasa yang lebih tua, meskipun dapat terjadi pada usia berapa pun. Kanker kolorektal umumnya bermula dari polip usus atau jaringan yang tumbuh secara tidak normal di dinding dalam kolon atau rektum. Namun, tidak semua polip berkembang menjadi kanker (Kuipers et al., 2015).

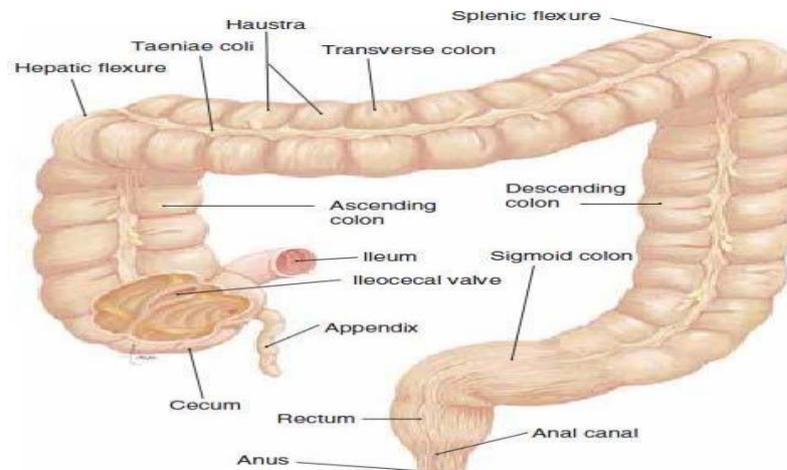
Tahapan awal kanker kolotektal dimulai dari lesi precursor berupa polip, yang terbentuk di bagian dalam usus besar. Seiring waktu beberapa polip ini bisa menjadi kanker usus besar. Polip usus besar didefinisikan sebagai pertumbuhan abnormal jaringan yang menonjol dari lapisan mukosa usus besar. Secara histologis diklasifikasikan menjadi dua kategori utama: non-neoplastik (hamartomatous, hiperplastik dan polip inflamasi) dan neoplastik (adenomatous). Polip adenomatous adalah polip besar) dan neoplastik (adenomatosa) (Hossain et al., 2022). Polip adenomatous sangat penting karena berpotensi menjadi ganas. Diperkirakan sekitar 95% kanker kolorektal berkembang dari polip adenomatous. Terlepas dari kenyataan bahwa hampir semua kanker muncul dari adenoma, diperkirakan hanya sekitar 5% polip yang berkembang menjadi kanker kolorektal. Polip berdiameter lebih dari 1-2 cm, displasia tingkat tinggi dan bertambahnya usia merupakan faktor prognostik yang tidak menguntungkan. Karena fakta bahwa sekitar 40% orang berusia 50 tahun atau lebih memiliki satu atau lebih polip adenomatous, yang berpotensi bertransisi kanker (Rawla et al., 2019a).

2.1.2 Anatomi

Usus terdiri dari tiga lapisan. Itu lapisan luar terdiri dari dua pita otot polos di sudut kanan satu sama lain, antara lapisan otot pleksus saraf terletak yang

membantu untuk mengontrol fungsi peristaltik lapisan otot ini. Di luar lapisan otot ada lapisan adiposa dan ikat jaringan dengan ketebalan bervariasi, ini ditutupi oleh peritoneum untuk sebagian besar panjang usus (Andres Morgado-Diaz, 2022). Bergerak ke dalam lapisan berikutnya adalah sub-mukosa, yang terdiri dari jaringan ikat, darah dan limfatik pembuluh. Superfisial ke sub-mukosa adalah mukosa. Ini adalah lapisan sel yang melakukan sebagian besar bervariasi fungsi usus. Di usus halus mukosa diproyeksikan menjadi lipatan dan invaginasi disebut vili dan di usus besar hanya kriptus yang terlihat dan vili digantikan oleh ruang antar-crypt datar (Rathva & Desai, 2020).

Tujuan mikro-anatomi ini adalah untuk meningkat pesat luas permukaan usus sehingga meningkatkan daya serap usus. Sel-sel yang melapisi crypts dan vili terspesialisasi dan bermain sangat spesifik fungsi. Di dasar crypts adalah sel paneth; ini mengeluarkan berbagai peptida yang terlibat dalam anti-mikroba dan aktivitas lainnya. Di atas sel Paneth adalah sel induk usus, yang menimbulkan semua sel garis keturunan yang membentuk epitel usus (Hossain et al., 2022). Enterosit membuat sebagian besar sel di vili dan terutama terlibat dalam penyerapan nutrisi. Sel menghasilkan lendir, yang membentuk lapisan pelindung epitel dan akhirnya sel enteroendokrin menghasilkan hormon termasuk Substansi P dan serotonin (Rathva & Desai, 2020).



Gambar 2.1. Anatomi Usus (Dekker et al., 2019).

2.1.3 Epidemiologi

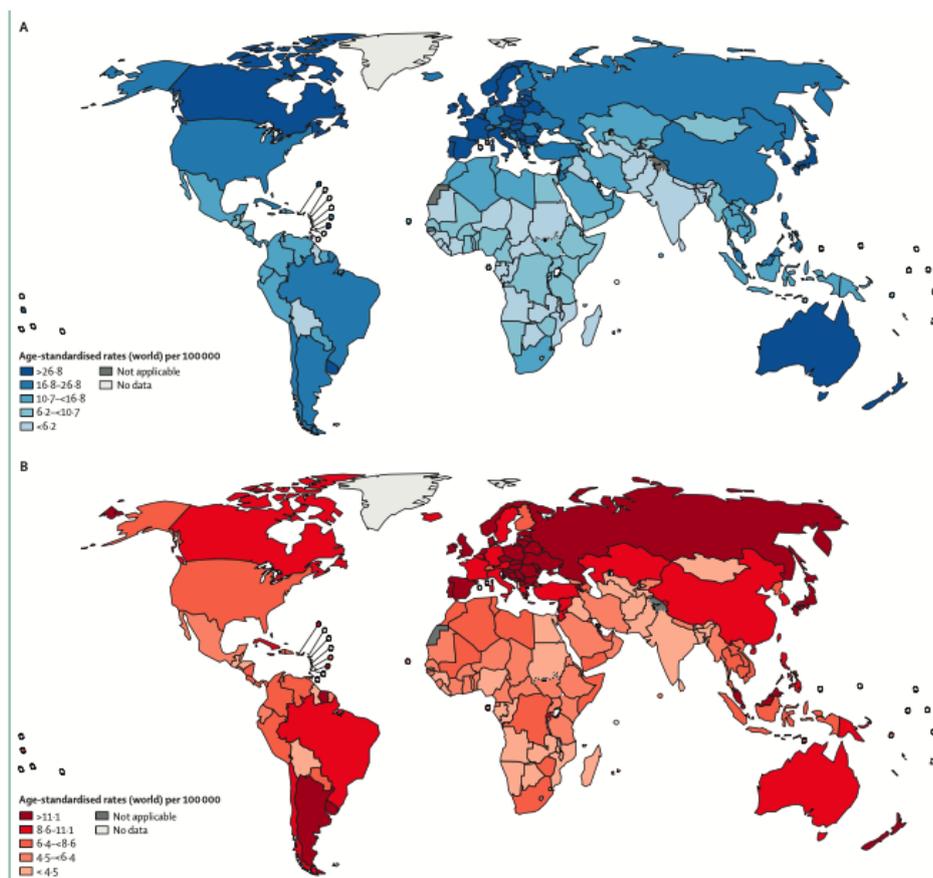
Prevalensi kanker kolorektal telah meningkat secara dramatis pada tingkat yang mengkhawatirkan secara global dalam beberapa tahun terakhir. Diperkirakan ada 1,93 juta kasus kanker kolorektal baru yang didiagnosis, dan 0,94 juta kanker kolorektal menyebabkan kematian pada tahun 2020 di seluruh dunia, mewakili 10% insiden kanker global (total 19,29 juta kasus baru) dan 9,4% dari semua kematian akibat kanker (total 9,96 juta kematian). Kanker kolorektal adalah penyebab utama ketiga kematian terkait kanker pada kedua jenis kelamin di seluruh dunia, dengan perkiraan 515.637 kematian di kalangan pria dan 419.536 kematian di kalangan wanita pada tahun 2020 (Xi & Xu, 2021).

Saat ini, lebih dari 5,25 juta (prevalensi 5 tahun) orang di seluruh dunia hidup dengan kanker kolorektal, hanya kurang dari kanker payudara, yang menyebabkan 7,79 juta kasus kanker. Upaya besar dan kemajuan telah dilakukan untuk lebih memahami patofisiologi kanker kolorektal dan memperluas pilihan pengobatan, termasuk reseksi endoskopi, eksisi bedah lokal, terapi target, terapi radiasi, terapi ablatif, kemoterapi, dan imunoterapi (Keum & Giovannucci, 2019).

Diagnosis pada stadium klinis kanker kolorektal yang berbeda sebagian dapat menjelaskan perbedaan mencolok dalam tingkat kelangsungan hidup. Kanker kolorektal umumnya asimtomatik. Saat gejala kanker kolorektal muncul, seperti pendarahan dubur, anemia, atau sakit perut, sebagian besar pasien sudah berada

dalam stadium lanjut di mana kanker bersifat agresif, ganas, dan bermetastasis. Diagnosis pada stadium lanjut adalah salah satu penentu perbedaan kelangsungan hidup dan sejumlah besar kematian kanker kolorektal di seluruh dunia. Dengan demikian, program skrining berbasis populasi telah banyak diusulkan dan diterapkan di beberapa negara maju sejak lebih dari 10 tahun yang lalu (Rawla et al., 2019).

Menurut perkiraan dari *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN 2020), terdapat 1,15 juta kasus baru kanker usus besar, 0,7 juta kasus baru kanker dubur, dan 50.000 kasus baru kanker kolorektal pada tahun 2020 secara global (Sung et al., 2021). Dengan kemajuan yang berkelanjutan, angka-angka ini diperkirakan akan meningkat masing-masing menjadi 1,92 juta, 1,16 juta, dan 78.000 pada tahun 2040 (Xi & Xu, 2021).



Gambar 2.2 Prevalensi Kanker Kolorektal di Dunia (Xi & Xu, 2021).

2.1.4 Faktor Risiko

A. Faktor risiko yang Tidak dapat Dimodifikasi

Jenis kelamin, usia, dan ras

Statistik kanker kolorektal di Amerika Serikat melaporkan perbedaan gender dalam kejadian kanker kolorektal. Meskipun risiko seumur hidup serupa untuk kedua jenis kelamin (4,4% pada pria dan 4,1% pada wanita) di Amerika Serikat, insiden kanker kolorektal standar usia pada pria adalah 31% lebih tinggi daripada wanita karena harapan hidup yang lebih pendek. Pada tahun 2020, tingkat kejadian kanker kolorektal global pada pria (23,4 kasus per 100.000 orang) adalah 44% lebih tinggi dibandingkan pada wanita (16,2 kasus per 100.000 orang). Dan perbedaan yang lebih besar diamati pada kanker rektal dibandingkan dengan kanker kolon (O'Sullivan, Sutherland, et al., 2022).

Pada pria, 9,8 kasus kanker rektum dan 13,1 kasus kanker usus besar didiagnosis pada 100.000 orang, dan angka ini masing-masing 75 dan 31% lebih tinggi daripada wanita (5,6 kasus dan 10,0 kasus per 100.000 orang). Namun, sebuah studi kohort multinasional di 10 negara Eropa menunjukkan bahwa prevalensi kanker usus besar proksimal lebih tinggi pada wanita. Selain itu, lokasi preferensi kanker kolorektal bergeser ke kolon proksimal seiring bertambahnya usia, terutama pada pasien kulit putih dan hitam, yang selanjutnya meningkatkan insidensi kanker kolon proksimal pada wanita dibandingkan pria. Kanker dianggap sebagai penyakit penuaan. Insiden dan mortalitas kanker kolorektal meningkat secara dramatis setelah usia 50 tahun (86,3 versus 2,9, 40,9 versus 0,99 per 100.000 orang pada tahun 2020). Meskipun kejadian kanker kolorektal menurun atau stabil di beberapa negara, kejadian kanker kolorektal onset dini, terutama kanker rektal, telah meningkat pada generasi yang lebih muda (Solans et al., 2020).

Kanker rektum telah dilaporkan lebih banyak terjadi pada orang Asia. Menurut data GLOBOCAN 2020, menemukan bahwa kanker kolon masih menyumbang proporsi kanker kolorektal yang lebih tinggi pada orang Asia daripada kanker dubur. Pada tahun 2020, masing-masing 569.186 dan 423.569 pasien didiagnosis menderita kanker usus besar dan rektum di Asia. Pada tingkat wilayah dunia,

terdapat 315.185, 48.649, 43.768, dan 15.967 kasus baru kanker rektum di Asia Timur, Asia Tenggara, Asia Selatan-Tengah, dan Asia Barat pada tahun 2020, lebih rendah dari 436.272, 56.065, 51.888, dan 24.961 kasus baru kanker usus besar, secara individual. Tidak ada perbedaan etnis yang dilaporkan dalam frekuensi mutasi gen MSI dan driver, seperti TP53, KRAS, BRAF, dan APC (Carr et al., 2018).

Meskipun kejadian kanker kolorektal lebih tinggi pada orang Afrika-Amerika dan kanker rektum lebih banyak terjadi pada orang Asia, faktor risiko yang dapat dimodifikasi masih menjadi pendorong utama dari semua kejadian kanker kolorektal. Epidemiologi deskriptif perbedaan ras dan regional dalam subtype CMS dari kanker kolorektal masih harus didefinisikan (Vieira et al., 2017).

Faktor risiko genetik

Kasus kanker kolorektal sporadis, tanpa riwayat keluarga atau perubahan genom yang diwariskan, terdiri dari 60-65% dari semua kasus kanker kolorektal. Inisiasi kanker kolorektal sporadis sebagian besar disebabkan oleh mutasi genetik somatik yang didapat atau perubahan epigenetik yang disebabkan oleh faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Sisanya 35-40% dari pasien kanker kolorektal menunjukkan kerentanan terhadap komponen yang diwariskan. Komponen ini termasuk riwayat keluarga, tetapi tanpa predisposisi genetik yang jelas, sindrom kanker herediter, seperti sindrom Lynch, variasi genetik penetrasi rendah, dan penyimpangan genomik bawaan yang tidak diketahui lainnya. Bahkan pada pasien dengan riwayat keluarga, perubahan genom yang didapat mungkin masih menjadi penyebab utama perkembangan kanker kolorektal (Schwingshackl et al., 2017).

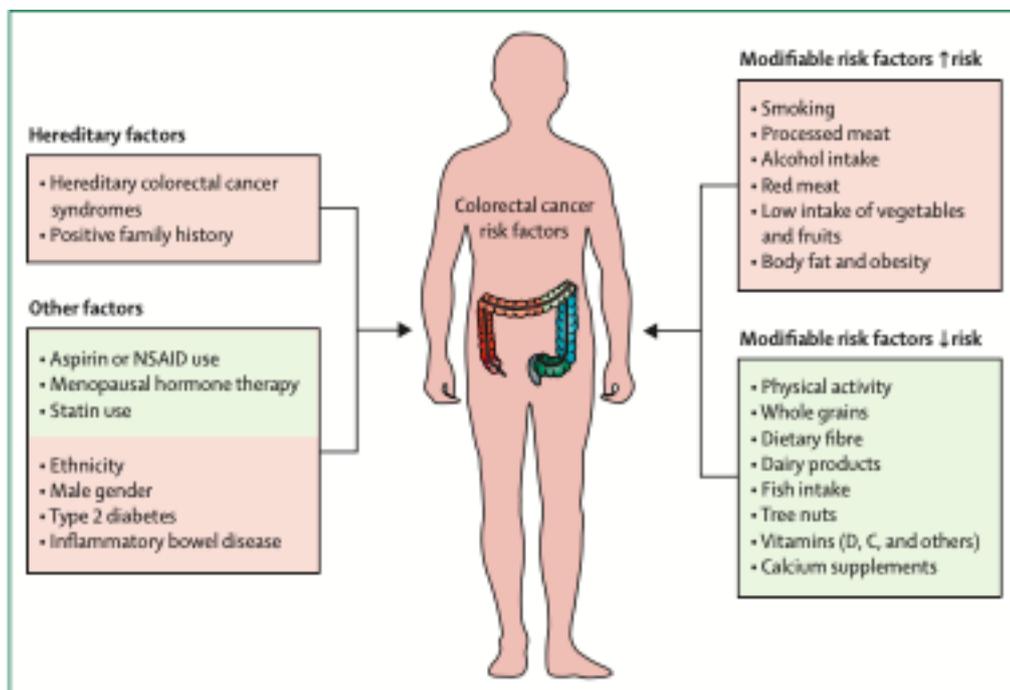
B. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

Selain faktor risiko genetik, kejadian dan kematian kanker kolorektal juga sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko yang sebagian besar dapat dimodifikasi, termasuk aktivitas fisik yang rendah, kelebihan berat badan dan obesitas, pola makan yang buruk, asupan alkohol yang berlebihan, merokok, penyakit radang usus kronis (IBD), dan usus. Microbiota (Bopanna et al., 2017).

Ketidakaktifan fisik dan gaya hidup tidak aktif berkorelasi positif dengan risiko kanker usus besar, tetapi bukan kanker rektum. Risiko kanker usus besar pada orang

yang tidak banyak bergerak meningkat sebesar 25-50% dibandingkan dengan orang yang aktif secara fisik. Aktivitas fisik dapat mengurangi risiko kanker kolorektal dengan menghambat akumulasi lemak, menekan inflamasi, dan meningkatkan motilitas usus dan hormon metabolik. Kelebihan berat badan dan obesitas merupakan faktor risiko kanker kolorektal. Risiko kanker usus besar dan kanker rektal pada pria gemuk adalah 50 dan 25% lebih tinggi dibandingkan pria dengan berat badan normal. Sedangkan risiko kanker usus besar hanya meningkat 10% pada wanita gemuk, tanpa peningkatan risiko kanker rektum. Indeks massa tubuh dini (BMI) dianggap sebagai faktor risiko yang lebih penting untuk kanker usus besar pada wanita. Sebaliknya, kenaikan berat badan yang terlambat berdampak lebih besar pada risiko kanker kolorektal pada pria (Mármol et al., 2017b).

Pola makan dapat memengaruhi risiko KKR secara langsung melalui unsur makanan, atau secara tidak langsung melalui mikrobioma usus atau penambahan berat badan. Pola makan sehat ditandai dengan asupan tinggi serat tidak larut, sayuran, buah-buahan, dan susu rendah lemak. Konsumsi tinggi makanan olahan, daging merah dan karbohidrat olahan, serta diet rendah kalsium memfasilitasi dan meningkatkan respons peradangan (Dekker et al., 2019).

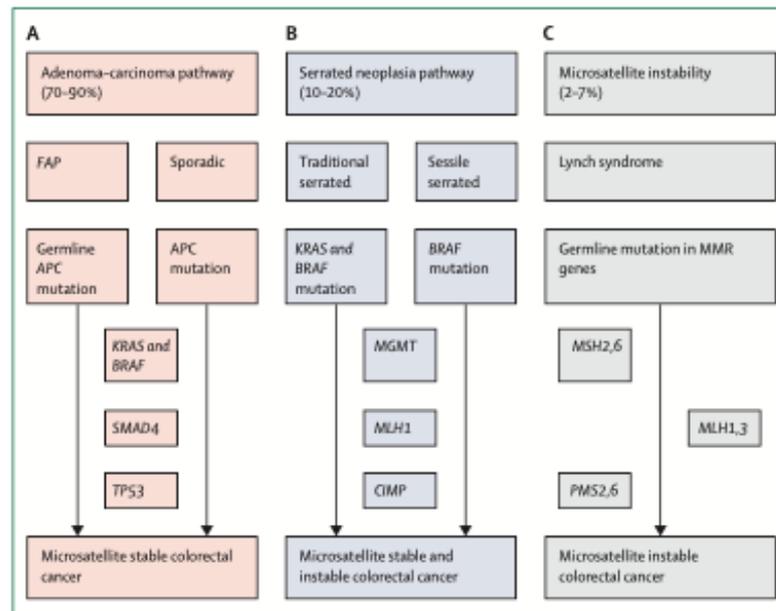


Gambar 2.3 Faktor Risiko Kanker Kolorektal (Dekker et al., 2019).

2.1.5 Patogenesis

Sebagian besar kanker muncul dari polip. Proses ini dimulai dengan sel di dalam kriptas yang bermutasi, berkembang menjadi lesi prekursor neoplastik (polip), dan akhirnya berkembang menjadi kanker kolorektal selama periode sekitar 10-15 tahun. Sel asal sebagian besar kanker kolorektal saat ini diasumsikan sebagai sel punca atau sel mirip sel punca. Sel punca kanker ini merupakan hasil akumulasi progresif perubahan genetik dan epigenetik yang menonaktifkan tumor suppressor genes dan mengaktifkan onkogen. Sel punca kanker berada di dasar kriptas kolon dan sangat penting untuk inisiasi dan pemeliharaan tumor. Menyelidiki mekanisme pengaturan yang mengontrol pertumbuhan sel punca kanker ini merupakan bidang penyelidikan yang menjanjikan untuk kemungkinan agen terapeutik dan pengobatan preventif (Sawicki et al., 2021).

Secara global, ada dua jalur lesi prekursor utama yang berbeda: jalur adenoma-karsinoma tradisional (juga disebut sebagai urutan ketidakstabilan kromosom) yang menyebabkan 70-90% kanker kolorektal, dan jalur neoplasia dengan lesi satelit (10-20 % kanker kolorektal). Jalur-jalur ini mewakili beberapa peristiwa genetik dan epigenetik yang berbeda dalam urutan yang agak berurutan. Fenotipe ketidakstabilan kromosom biasanya berkembang mengikuti peristiwa genom yang diprakarsai oleh mutasi APC, diikuti oleh aktivasi RAS atau hilangnya fungsi TP53. Sebaliknya, jalur neoplasia bergerigi dikaitkan dengan mutasi RAS dan RAF, dan ketidakstabilan epigenetik, yang ditandai dengan fenotipe metilasi pulau CpG, yang mengarah ke kanker mikrosatelit yang stabil dan tidak stabil. Studi luas genom lebih lanjut juga telah mengidentifikasi penanda dan subtipe fenotipik yang lebih baru berdasarkan mutasi yang ada (misalnya, adanya mutasi polimerase- ϵ atau POLE atau defisiensi perbaikan ketidakcocokan [dMMR]) yang mengarah ke fenotipe hipermutasi (Bailie et al., 2017).



Gambar 2.4 Jalur Patogenesis Kanker Kolorektal.

2.1.6 Manifestasi Klinis

Gejala umum dari kanker kolorektal ditandai oleh perubahan kebiasaan buang air besar. Gejala tersebut meliputi (Kamel et al., 2022) :

1. Diare atau sembelit
2. Perut terasa penuh
3. Ditemukannya darah (baik merah terang atau sangat gelap) di feses.
4. Feses yang dikeluarkan lebih sedikit dari biasanya.
5. Sering mengalami sakit perut, kram perut, atau perasaan penuh atau kembung.
6. Kehilangan berat badan tanpa alasan yang diketahui.
7. Merasa sangat lelah sepanjang waktu.
8. Mual dan muntah.

Berikut beberapa stadium kanker kolorektal adalah (Sayuti & Nouva, 2019). :

- a. **Stadium 0:** Kanker hanya ditemukan di lapisan terdalam dari kolon atau rektum. Stadium ini juga dikenal sebagai prakanker, karena sel-sel kanker belum berkembang dan menyebar.
- b. **Stadium I:** Tumor telah tumbuh ke dinding bagian dalam kolon atau rektum, tetapi tidak melewati dinding.

- c. **Stadium II:** Tumor telah tumbuh lebih dalam ke atau melewati dinding kolon atau rektum. Tumor mungkin telah menyerang jaringan terdekat, tetapi sel-sel kanker belum menyebar ke kelenjar getah bening.
- d. **Stadium III:** Tumor telah menyebar ke kelenjar getah bening di dekatnya, tetapi tidak ke bagian lain dari tubuh.
- e. **Stadium IV:** Kanker telah menyebar ke bagian lain dari tubuh, seperti hati atau paru-paru.
- f. **Kekambuhan:** Ini adalah kanker yang telah ditangani dan kembali muncul setelah periode waktu tertentu. Penyakit ini dapat kembali di kolon atau rektum, atau di bagian lain dari tubuh. Ada peluang bahwa kanker yang kambuh ini lebih agresif dari biasanya.

2.1.7 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan pada kanker kolorektal adalah sebagai berikut (Sayuti & Nouva, 2019).

a. Pemeriksaan laboratorium klinis

Pemeriksaan laboratorium terhadap karsinoma kolorektal bisa untuk menegakkan diagnosa maupun monitoring perkembangan atau kekambuhannya. Pemeriksaan terhadap kanker ini antara lain pemeriksaan darah, Hb, elektrolit, dan pemeriksaan tinja yang merupakan pemeriksaan rutin. Anemia dan hipokalemia kemungkinan ditemukan oleh karena adanya perdarahan kecil. Perdarahan tersembunyi dapat dilihat dari pemeriksaan tinja. Selain pemeriksaan rutin di atas, dalam menegakkan diagnosa karsinoma kolorektal dilakukan juga skrining CEA (*Carcinoma Embryonic Antigen*). *Carcinoma Embryonic Antigen* merupakan pertanda serum terhadap adanya karsinoma kolon dan rektum.

b. Pemeriksaan laboratorium Patologi Anatomi

Pemeriksaan Laboratorium Patologi Anatomi pada kanker kolorektal adalah terhadap bahan yang berasal dari tindakan biopsi saat kolonoskopi maupun reseksi usus. Hasil pemeriksaan ini adalah hasil histopatologi yang merupakan diagnosa definitif. Dari pemeriksaan histopatologi inilah dapat diperoleh karakteristik berbagai jenis kanker maupun karsinoma di kolorektal ini.

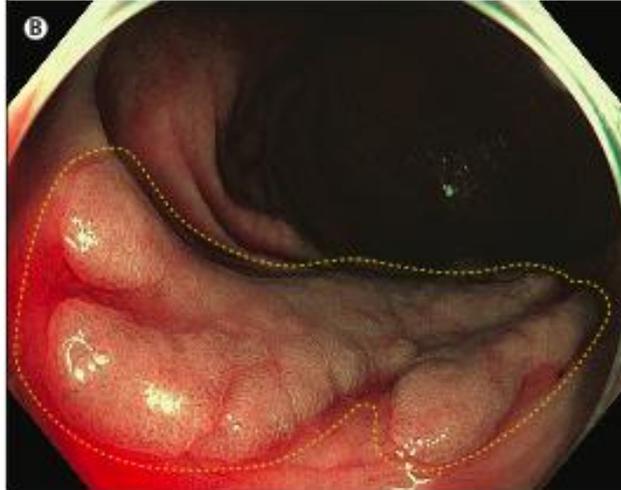
c. Radiologi

Pemeriksaan radiologi yang dapat dilakukan yaitu foto polos abdomen atau menggunakan kontras. Teknik yang sering digunakan adalah dengan memakai double kontras barium enema, yang sensitifitasnya mencapai 90% dalam mendeteksi polip yang berukuran >1 cm. Teknik ini jika digunakan bersama-sama sigmoidoskopi, merupakan cara yang hemat biaya sebagai alternatif pengganti kolonoskopi untuk pasien yang tidak dapat mentoleransi kolonoskopi, atau digunakan sebagai pemantauan jangka panjang pada pasien yang mempunyai riwayat polip atau kanker yang telah di eksisi. Risiko perforasi dengan menggunakan barium enema sangat rendah, yaitu sebesar 0,02 %. Jika terdapat kemungkinan perforasi, maka sebuah kontras larut air harus digunakan daripada barium enema. Computerised Tomography (CT) scan, Magnetic Resonance Imaging (MRI), Endoscopic Ultrasound (EUS) merupakan bagian dari teknik pencitraan yang digunakan untuk evaluasi, staging dan tindak lanjut pasien dengan kanker kolon, tetapi teknik ini bukan merupakan skrining tes.

d. Kolonoskopi

Kolonoskopi dapat digunakan untuk menunjukkan gambaran seluruh mukosa kolon dan rektum. Prosedur kolonoskopi dilakukan saluran pencernaan dengan menggunakan alat kolonoskop, yaitu selang lentur berdiameter kurang lebih 1,5 cm dan dilengkapi dengan kamera. Kolonoskopi merupakan cara yang paling akurat untuk dapat menunjukkan polip dengan ukuran kurang dari 1 cm dan keakuratan dari pemeriksaan kolonoskopi sebesar 94%, lebih baik daripada barium enema yang keakuratannya hanya sebesar 67%. Kolonoskopi juga dapat digunakan untuk biopsi, polipektomi, mengontrol perdarahan dan dilatasi dari striktur. Kolonoskopi merupakan prosedur yang sangat aman dimana komplikasi utama (perdarahan, komplikasi anestesi dan perforasi) hanya muncul kurang dari 0,2% pada pasien. Kolonoskopi merupakan cara yang sangat berguna untuk mendiagnosis dan manajemen dari inflammatory bowel disease, non akut divertikulitis, sigmoid volvulus, gastrointestinal bleeding, megakolon non toksik, striktur kolon dan neoplasma. Komplikasi lebih sering terjadi pada kolonoskopi terapi daripada diagnostik kolonoskopi, perdarahan merupakan

komplikasi utama dari kolonoskopi terapeutik, sedangkan perforasi merupakan komplikasi utama dari kolonoskopi diagnosis.



Gambar 2.5 Gambaran Endoskopi Kanker Kolorektal

2.1.8 Diagnosis

Dalam menegakkan diagnosis kanker kolorektal dapat dilakukan secara bertahap, antara lain melalui anamnesis yang tepat, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium, baik dari laboratorium klinik maupun laboratorium patologi anatomi. Selanjutnya pemeriksaan penunjang berupa pencitraan seperti foto polos atau dengan kontras (barium enema), kolonoskopi, CT Scan, MRI, dan Ttransrectal Ultrasound juga diperlukan dalam menegakkan diagnosis penyakit ini (Sayuti & Nouva, 2019).

2.2. Perilaku Merokok

2.2.1 Definisi

Merokok merupakan salah satu kebiasaan yang dapat dengan mudah ditemui orang merokok baik pria atau wanita, anak kecil atau orang tua, tanpa terkecuali. Dari segi kesehatan, tidak ada satu titik yang menyetujui atau melihat manfaat yang dikandung oleh rokok (Nahak & Kora, 2017).

Prinsip perilaku merokok pada umumnya adalah memasukan bahan yang berasal dari dedaunan (tembakau) yang mengandung zat tertentu (khususnya nikotin) sebagai tindakan untuk memperoleh kenikmatan. Perilaku merokok adalah tingkah laku yang membahayakan kesehatan bagi perokok sendiri maupun bagi

orang lain yang berupa membakar dan menghisapnya serta dapat menimbulkan asap yang dapat terhisap oleh orang-orang di sekitarnya (Palupi, 2019).

2.2.2 Kandungan Merokok

Salah satu pengetahuan yang harus dipahami tentang rokok adalah kandungan yang ada didalam rokok. Rokok mengandung kurang lebih 4000 elemen, 200 diantaranya berbahaya bagi kesehatan. Racun utama pada rokok adalah tar, nikotin, dan karbon monoksida (CO), selain itu dalam sebatang rokok juga mengandung zat-zat kimia lain yang sangat beracun.

Zat-zat tersebut antara lain (Gram et al., 2020):

1. Tar adalah substansi hidrokarbon, yang bersifat lengket dan menempel pada paru-paru.
2. Nikotin adalah zat adiktif yang mempengaruhi syaraf dan peredaran darah. Zat ini bersifat karsinogen, dan mampu memicu kanker paru-paru yang mematikan.
3. Karbon monoksida (CO) adalah zat yang memikat hemoglobin dalam darah, membuat darah tidak mampu mengikat oksigen.
4. Formaldehid yaitu jenis gas yang sangat beracun terhadap semua organisme hidup.
5. Naftalene yaitu bahan kapur barus.
6. Metanol yaitu cairan yang mudah menguap, di gunakan sebagai pelarut dan pembunuh hama.
7. Aceton yaitu bahan pembuat cat.
8. Fenol Butance yaitu bahan bakar korek api, zat ini beracun dan membahayakan karena fenol ini terikat ke protein sehingga menghalangi aktivitas enzim.
9. Potassium nitrat yaitu bahan baku pembuatan bom dan pupuk.
10. H₂S (Asam Sulfida) yaitu sejenis gas beracun yang mudah terbakar dengan bau yang keras, zat ini menghalangi oksidasi enzim.
11. HCN (Asam Sianida) yaitu sejenis gas yang tidak berwarna, tidak berbau, tidak memiliki rasa. Zat ini merupakan zat paling ringan, mudah terbakar

dan sangat efisien untuk menghalangi pernafasan dan merusak saluran pernafasan.

12. Amonia yaitu bahan untuk pencuci lantai.
13. Cadmium yaitu asap dari knalpot kendaraan yang dapat meracuni jaringan tubuh terutama ginjal.
14. Nitrous Oxide yaitu sejenis gas yang tidak berwarna, dan bila di hisap dapat menghilangkan rasa sakit. Nitrous Oxide ini pada mulanya digunakan dokter sebagai pembius saat melakukan operasi.
15. Volatik nitrosamine yaitu jenis asap tembakau yang diklasifikasikan sebagai karsinogen yang potensial.

2.3. Hubungan Faktor Risiko Riwayat Merokok Dengan Terjadinya Kanker Kolorektal

Meta analisis yang dilakukan oleh Botteri *et al.*, 2020 menunjukkan bahwa riwayat merokok meningkatkan risiko kanker kolorektal sebesar 15%-20%, baik pada pria maupun wanita, membenarkan perkiraan sebelumnya dan memberikan bukti kuat bahwa risiko meningkat dengan intensitas dan durasi merokok. Misalnya, risiko kanker kolorektal meningkat sebesar 25%–30% pada perokok 40 batang per hari atau pada mereka yang merokok selama 50–60 tahun. Bukti dampak durasi merokok juga berasal dari analisis heterogenitas yang menemukan perkiraan risiko kematian kanker kolorektal yang lebih tinggi daripada kejadian; penelitian yang menyelidiki kematian memiliki tindak lanjut yang lebih lama, sehingga paparan merokok lebih lama, dibandingkan dengan penelitian yang menyelidiki kejadian dengan yakn 19 tahun dibandingkan 13 tahun. Temuan ini memberikan bukti baru bahwa berhenti merokok mengurangi risiko kanker kolorektal. Mantan perokok memiliki risiko KKR yang jauh lebih tinggi daripada yang tidak pernah merokok selama 20 tahun setelah berhenti dan efek berhenti merokok hanya signifikan setelah 25 tahun sejak berhenti, menunjukkan bahwa mantan perokok mempertahankan peningkatan risiko kanker kolorektal selama bertahun-tahun setelah penghentian. Peningkatan risiko setelah berhenti telah dicatat untuk jenis kanker lainnya termasuk kanker paru-paru dan kerongkongan . Anehnya, mereka

yang baru saja berhenti (10 tahun) menunjukkan risiko kanker kolorektal sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan perokok saat ini; temuan ini mungkin mencerminkan kecenderungan orang dengan kanker yang tidak terdiagnosis untuk berhenti merokok, mungkin karena gejala awal yang muncul kanker kolorektal.

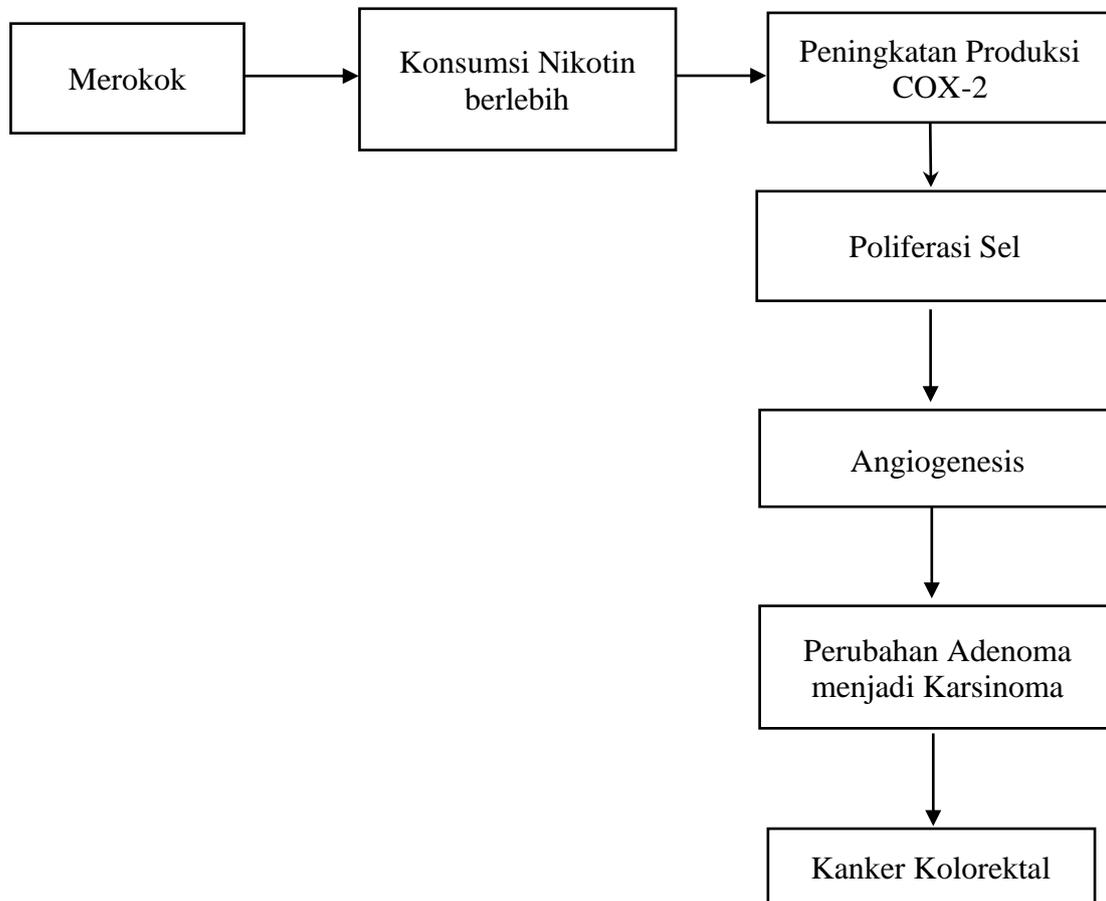
Karena beragam mekanisme molekuler tumorigenesis dan perkembangan kanker kolorektal telah ditandai, kanker kolorektal semakin diperlakukan sebagai penyakit heterogen. Dengan pertimbangan itu, kami menyelidiki hubungan antara merokok dan kanker kolorektal menurut karakteristik molekuler utama. Menurut pengetahuan saat ini, karsinogenesis kolorektal mengikuti 2 jalur utama: jalur MSI, yang menyumbang sekitar 15% dari kanker kolorektal, dan jalur ketidakstabilan kromosom (CIN), yang menyumbang 85% sisanya dari kanker kolorektal. Jalur MSI ditandai dengan CIMP positif yang menginduksi hipermetilasi dan inaktivasi gen termasuk gen perbaikan ketidakcocokan DNA MHL1. Hipermutabilitas genetik yang dihasilkan menyebabkan MSI dan mutasi gen termasuk onkogen BRAF. Sesuai dengan pengamatan sebelumnya, temuan menunjukkan bahwa perokok memiliki risiko KKR yang jauh lebih tinggi yaitu CIMP-positif (RR 1,42), MSI-tinggi (RR 1,56), atau mutasi BRAF (RR 1,63), dibandingkan dengan yang tidak pernah merokok, menunjukkan efek merokok yang kuat terhadap risiko KKR yang berkembang melalui jalur MSI. Konsisten dengan temuan ini, sebuah penelitian dikeluarkan dari meta-analisis karena tidak melaporkan perkiraan menurut karakteristik molekuler tunggal dan menemukan bahwa perokok saat ini memiliki risiko KKR positif yang jauh lebih tinggi untuk setiap mutasi BRAF, MSI-high, dan CIMP positif.

Sedangkan meta analisis yang dilakukan oleh Veira *et al* 2017 dan Carr *et al* ., 2020 menunjukkan sampel yang pernah merokok berhubungan dengan terbentuknya lesi prekursor *microsatellite instable-high* (MSI-H) pada kasus kanker kolorektal dengan RR gabungan sebesar 1,62 dan CI (1,40-1,88). Zhang *et al* ., 2020 menunjukkan rokok tembakau merupakan faktor risiko terpenting untuk morbiditas dan mortalitas kanker salah satunya pada kanker kolorektal dengan *hazard ratio* sebesar 0,45 (0,37 -0,55). Hasil ini sedikit lebih kecil dibandingkan meta analisis yang dilakukan oleh Schwingshackl *et al* 2017 yang menunjukkan

hubungan antara merokok dengan kanker kolorektal dengan *hazard ratio* sebesar 0,85. Lugo *et al.*, 2017 dalam meta analisisnya menunjukkan kaitan riwayat merokok dengan letak lesi pada kanker kolorektal.

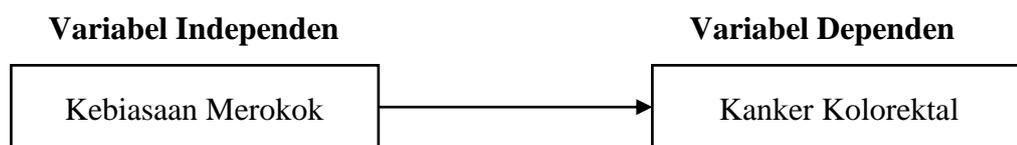
Sullivan *et al.*, 2021 menunjukkan merokok sebagai salah satu faktor risiko dalam kejadian kanker kolorektal dengan RR 1,35. Lui *et al.*, 2019 dalam sistematik review nya menunjukkan bahwa merokok merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi dalam kejadian kanker kolorektal. Sedangkan Meta analisis yang dilakukan oleh Solans *et al.*, 2021 menunjukkan bahwa merokok dapat menyebabkan lesi pra kanker melalui jalur WNT. Bopanna *et al* 2017 dalam meta analisis nya juga menunjukkan peningkatan mortalitas pada pasien perokok dengan ras asia yang menderita kanker kolorektal.

2.4. Kerangka Teori



Gambar 2.6 Kerangka Teori (Mármol et al., 2017)

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2.7 Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis Penelitian

Ha : Terdapat hubungan merokok dengan terjadinya kanker kolorektal.

H0 : Tidak terdapat hubungan merokok dengan terjadinya kanker kolorektal.