# **BAB I**

**PENDAHULUAN**

## **Latar Belakang**

Kanker kolorektal 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). Menurut Ferlay et al.,( 2015) Sebanyak 1,4 juta kasus baru dan 8,2 juta kasus kematian di tahun 2012 di seluruh dunia yang terjadi akibat kanker dengan diagnosis terbanyak pada kanker paru-paru (1,82 juta), kanker payudara (1,67 juta), dan kanker kolorektal (1,36 juta), yang berarti bahwa kanker kolorektal merupakan keganasan terbanyak ketiga didunia setelah kanker paru-paru dan kanker payudara. Data lainnya, Menurut Bray et al., (2018) dalam Data Globocan, distribusi kejadian kanker di Asia 48,4% dan dengan proporsi kematian akibat kanker di Asia 57,3%. Hampir 55% kejadian kanker kolorektal terjadi pada negara maju dengan persentase insiden tertinggi terjadi di Australia dan terendah di Afrika barat, akan tetapi jumlah kematian yang ditimbulkan oleh kanker kolorektal lebih banyak yaitu sekitar 52% kematian kanker kolorektal terjadi pada negara berkembang.

Menurut Hasil Riskesdas 2018, prevalensi kanker di Indonesia mencapai 1.79 per 1000 penduduk, naik dari tahun 2013 sebanyak 1.4 per 1000 penduduk serta prevalensi tertinggi terdapat di Yogyakarta sebanyak 4.86 per 1000 penduduk, disusul Sumatera Barat 2.47, dan Gorontalo sebanyak 2.44 (Kemenkes RI, 2018). Resiko seorang wanita menderita kanker kolorektal adalah 4.7% dan pria 5.0% sedangkan mortalitas kanker kolorektal pada pria 30-40% lebih tinggi daripada perempuan (Siegel et al., 2014). Hal ini sejalan dengan data Ferlay et al., (2015) yang menyebutkan bahwa prevalensi penderita Kanker kolorektal menurut jenis kelamin adalah kanker paling umum ketiga pada pria (746.000 kasus, 10,0% dari total) dan yang kedua pada wanita (614.000 kasus, 9,2% dari total) di seluruh dunia dan hampir 55% kasus terjadi di daerah berkembang.

Menurut Panduan Penatalaksanaan Kanker Kolorektal Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang disusun oleh Basir et al., (2014), terdapat dua faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian Kanker Kolorektal (KKR) yaitu faktor yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah riwayat Kanker kolorektal atau polip adenoma individu maupun keluarga, serta riwayat individu penyakit inflamasi kronis pada usus. Yang termasuk didalam faktor risiko yang dapat dimodifikasi yakni aktivitas yang kurang, obesitas, konsumsi tinggi daging merah, merokok, dan konsumsi alkohol dalam jumlah sedang hingga sering.

Konsumsi makanan tinggi lemak, khususnya lemak hewani yang bersumber dari daging merah, berpengaruh terhadap peningkatan risiko kejadian kanker kolorektal. Penelitian yang dilakukan oleh Johnson et al., (2013) menyatakan bahwa konsumsi daging merah untuk 5 porsi/ minggu dapat menyebabkan peningkatan faktor risiko Kanker Kolorektal 1,13 kali lebih tinggi daripada individu yang tidak mengkonsumsi daging merah. Disamping itu, menurut penelitian yang dilakukan oleh Vieira et al., (2017) yang menyatakan bahwa peningkatan risiko kanker kolorektal untuk setiap peningkatan 100 g/hari konsumsi daging merah dan olahan dapat menyebabkan peningkatan faktor risiko Kanker Kolorektal 1.12 kali lebih tinggi daripada individu yang tidak mengkonsumsi daging merah. Beberapa penelitian juga menyatakan bahwa daging adalah sumber berlimpah asam amino yang mengandung belerang, lemak jenuh dan, dalam kasus daging olahan, sulfur anorganik digunakan sebagai pengawet. Menurut Bradbury et al., (2020), partisipan yang dilaporkan mengonsumsi rata-rata 76 g/hari daging merah dan olahan dibandingkan dengan 21 g/hari memiliki risiko 20% lebih tinggi untuk terkena kanker kolorektal. Besi heme dalam daging merah dapat menginduksi stres oksidatif, proliferasi kolonosit dan pembentukan senyawa N-nitroso (NOC) endogen, yang merupakan karsinogen kuat di saluran pencernaan (Mingyang Song, Wendy S. Garrett, 2015).

Diet tinggi serat dikaitkan dengan penurunan risiko terjadinya kanker kolorektal. Hal ini sejalan menurut penelitian yang dilakukan oleh Godos et al., (2016) menyebutkan bahwa berdasarkan bukti epidemiologi, bahan makanan seperti sayur, buah, dengan utuh dapat menurunkan risiko kanker kolorektal. Kandungan serat, PUFA, polifenol, dan vitamin yang ada pada serat memiliki peran dalam mencegah terjadinya karsinogenesis kolorektal (Swari et al., 2019). Sejalan dengan pernyataan tersebut, menurut (Kunzmann et al., 2015) pada penelitiannya yang dilakukan di United States disebutkan bahwa pada individu yang mengkonsumsi serat lebih tinggi terdapat penurunan risiko kanker kolorektal secara signifikan. Hasil yang didapatkan mirip dengan penelitian dari (Baena & Salinas, 2015) yang menyebutkan bahwa konsumsi serat lebih dari 20g/ hari serat dikaitkan dengan penurunan 25% risiko Kanker Kolorektal.

Menurut penelitian Bradbury et al., (2020), menyatakan bahwa individu dengan asupan serat kelima tertinggi dari roti dan sereal sarapan memiliki risiko 14% lebih rendah terkena kanker kolorektal. Dan menurut penelitian yang dilakukan oleh Schwingshackl et al., (2018), menyatakan bahwa hubungan terbalik diamati untuk biji-bijian dengan konsumsi 30g/hari dapat menurunkan risiko kanker kolorektal sebesar 5%, dengan konsumsi sayuran dan sebesar 100g/hari menurunkan masing-masing 3% risiko kanker kolorektal. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Vieira et al., (2017), juga menyatakan bahwa risiko kanker kolorektal menurun 17% untuk setiap peningkatan 90 g/hari dari biji-bijian.

Risiko penurunan risiko terjadinya kanker kolorektal juga dipengaruhi oleh tingginya konsumsi kalsium. Menurut penelitian Galas et al., (2013), studi di Polandia menunjukkan bahwa diet tinggi kalsium mampu menurunkan risiko terjadinya karsinoma kolorektal, seseorang yang mengasup kalsium >1000 mg/hari berisiko 30% lebih rendah terkena karsinoma kolorektal daripada seseorang dengan asupan kalsium yang rendah. Dan menurut penelitian yang dilakukan oleh Han et al., (2015), menyatakan bahwa dibandingkan dengan asupan kalsium terendah, kelompok dengan asupan tertinggi (≥567 mg/hari) menunjukkan penurunan risiko kanker kolorektal secara signifikan pada pria dan wanita sebesar 0.16 (84% menurunkan resiko) daripada laki-laki dan wanita yang tidak mengkonsumsi kalsium setiap hari. Kalsium memiliki fungsi mampu menghambat pembentukan sel tumor dengan mengikat zat-zat toksik getah empedu sekunder dan asam lemak terionisasi di dalam lumen kolon, sehingga mengurangi atau menekan proliferasi, menstimulasi dan menginduksi apoptosis di dalam mukosa kolon, penghambatan kerusakan DNA oksidatif, serta modulasi jalur pensinyalan sel terkait kanker kolorektal (Mingyang Song, Wendy S. Garrett, 2015).

Salah satu sumber makanan yang mengandung kalsium dan dapat menurunkan risiko terjadinya kanker kolorektal adalah produk susu. Terdapat mekanisme potensial di mana produk susu dapat mengurangi risiko kanker kolorektal yang melibatkan beberapa komponen susu seperti kalsium. Studi kohort yang dilakukan oleh Barrubés et al.,(2019) menunjukkan penurunan signifikan yang konsisten dalam risiko kanker kolorektal terkait dengan konsumsi yang lebih tinggi dari total produk susu dapat menurunkan risiko kanker kolorektal sebesar 20% dan konsumsi total susu dapat menurunkan sebesar 18% dibandingkan dengan konsumsi yang lebih rendah. Disamping itu penelitian yang dilakukan oleh Schwingshackl et al., (2018), menyatakan bahwa konsumsi susu 200 gram /hari dapat menurunkan risiko terjadinya kanker kolorektal sebesar 7% risiko daripada individu yang tidak mengkonsumsi susu. Disamping itu, menurut penelitian yang dilakukan oleh Vieira et al., (2017), menyatakan asupan produk susu yang lebih tinggi dikaitkan dengan penurunan risiko kanker kolorektal 13% dan peningkatan asupan susu 200 g/hari dikaitkan dengan penurunan risiko kolorektal 6%.

Prognosis pasien dengan kanker kolorektal umumnya buruk karena kurangnya alat yang sederhana, nyaman, dan non-invasif untuk deteksi kanker kolorektal pada tahap awal. Penemuan mikroRNA (miRNA) dan profil ekspresi yang berbeda di antara berbagai jenis penyakit telah membuka jalan baru untuk diagnosis tumor. (Wang et al., 2014). miRNA yang sudah teridentifikasi diketahui bahwa molekul dapat berperan pada perkembangan sel normal maupun pada berbagai penyakit termasuk kanker, disisi lain juga mengatur berbagai proses penting dalam pertumbuhan, diferensiasi, apoptosis, adhesi, dan proses seluler lain. Sehingga diduga memegang peran pada mekanisme terjadinya kanker. Identifikasi dan pengukuran kadar miRNA dapat digunakan untuk menunjang diagnosis dini kanker (Kresno, 2011).

Perubahan dalam kadar microRNA dapat digunakan sebagai indikator adanya perubahan fisiologis maupun patologis dan dapat digunakan sebagai biomarker non-invasif. Salah satu penelitian mengungkapkan bahwa pengukuran miRNA dalam sirkulasi dapat digunakan untuk membedakan orang sehat dari pasien dengan adenoma, dengan sensitivitas 73% dan spesifisitas 79% (Gilad et al., 2008 dalam Kresno, 2011). miRNA dapat digunakan untuk alat diagnostik atau prognostik, karena profil ekspresi, selain itu miRNA juga dapat dideteksi di dalam urin, saliva, dan feses. MiRNA pada feses telah dievaluasi sebagai biomarker untuk penapisan kanker kolorektal, seperti MiR-21 dan miR-106a diekspresikan berlebih pada spesimen feses pasien adenoma dan kanker kolorektal (Bovell et al., 2013 dalam Wargasetia, 2016). Sejalan dengan hal tersebut, Menurut Salah satu penelitian mengungkapkan bahwa beberapa jenis miRNA dalam feses dapat digunakan untuk membedakan kontrol sehat dari kolitis ulseratif, dan membedakan kanker kolorektal berbagai stadium, salah satunya adalah miR-92a yang diekspresikan lebih tinggi pada kanker kolorektal stadium lanjut, serta miR miR-29, dan miR-17-3p yang bersirkulasi dalam kanker kolorektal, sehingga dengan demikian pemeriksaan miRNA dalam feses dapat digunakan untuk diagnosis kanker kolorektal yang lebih sensitif dan spesifik dibanding Fecal Occult-Blood-Test (FOBT) (Dong et al., 2011 dalam Kresno, 2011).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Huang et al., (2010), menemukan bahwa miR-29a dan miR-92a plasma memiliki nilai diagnostik yang signifikan untuk neoplasia lanjut. MiR-29a menghasilkan AUC (area di bawah kurva ROC) 0,844 dan miR-92a menghasilkan AUC 0,838 dalam membedakan kanker kolorektal dari kontrol responden sehat dengan menggunakan Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). Selain itu, 2 miRNA ini juga dapat membedakan adenoma lanjutan dari kontrol dan menghasilkan AUC 0,769 untuk miR-29a dan 0,749 untuk miR-92a. Analisis ROC gabungan menggunakan 2 miRNA ini mengungkapkan peningkatan AUC 0,883 dengan sensitivitas 83,0% dan spesifisitas 84,7% pada kanker kolorektal yang membedakan, dan AUC 0,773 dengan sensitivitas 73,0% dan spesifisitas 79,7% dalam membedakan adenoma lanjut. Secara kolektif, data ini menunjukkan bahwa miR-29a dan miR-92a plasma memiliki potensi yang kuat sebagai biomarker noninvasif baru untuk deteksi dini kanker kolorektal.

Pada kanker kolorektal, kadar miR-17-3p dan miR-92 dalam serum meningkat sangat tinggi, dan menurun sangat drastis setelah tumor diangkat. Dengan demikian, disimpulkan bahwa pengukuran kadar miRNA dalam serum dapat digunakan sebagai biomarker untuk memantau keganasan (Kroh et al., 2010 dalam Kresno, 2011). Meta-analisis yang dilakukan oleh Yang et al., (2014), mencakup enam studi dengan total 521 pasien kanker kolorektal dan 379 kontrol sehat, untuk miR-92a, sensitivitas, spesifisitas, dan DOR (Diagnosis Odd Ratio) yang dikumpulkan untuk memprediksi pasien kanker kolorektal adalah 76% (interval kepercayaan 95%: 72% -79%), 64% (interval kepercayaan 95%: 59% -69 %) dan 8.05 (95% CI: 3.50-18.56), sehingga menyarankan nilai potensi diagnosis kanker kolorektal sebagai deteksi non-invasif. Selain itu dalam penelitian ini, nilai Area Under ROC Curve (AUC) miR-92a dalam diagnosis kanker kolorektal adalah 0,7720 yang berarti mendorong akurasi diagnostik sedang untuk mendiagnosis kanker kolorektal. Menurut Jones & Athanasiou, (2005) dalam Yang et al., (2014), nilai AUC dianggap sebagai kinerja tes keseluruhan, dan nilai optimal mendekati apabila mendekati 1.

Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukan penelitian/ pengkajian hubungan konsumsi serat, dan kalsium dengan risiko terjadinya penyakit kanker kolorektal dan serta biomarker miRNA sebagai deteksi dini penyakit kanker kolorektal.

## **Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Apakah ada pengaruh Konsumsi Serat, dan Kalsium terhadap Risiko Terjadinya Penyakit Kanker Kolorektal dan miRNA sebagai deteksi dini Penyakit Kanker Kolorektal?.

## **Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. **Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan konsumsi serat, dan kalsium dengan risiko terjadinya penyakit kanker kolorektal dan miRNA sebagai deteksi dini penyakit kanker kolorektal.

1. **Tujuan Khusus**
2. Menganalisis hubungan konsumsi serat dengan risiko terjadinya penyakit kanker kolorektal.
3. Menganalisis hubungan konsumsi kalsium dengan risiko terjadinya penyakit kanker kolorektal.
4. Mengkaji biomarker miRNA sebagai deteksi dini penyakit kanker kolorektal.

## **Manfaat Penelitian**

1. **Manfaat Keilmuan**
   * 1. Bagi Peneliti

Diharapkan penelitian ini dapat menambah pengetahuan dan memberikan informasi tentang hubungan konsumsi serat, dan kalsium dengan risiko terjadinya penyakit kanker kolorektal dan miRNA sebagai deteksi dini penyakit kanker kolorektal.

* + 1. Bagi Peneliti Lain

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kajian ilmu serta referensi untuk melakukan penelitian yang serupa mengenai hubungan konsumsi serat, dan kalsium dengan risiko terjadinya penyakit kanker kolorektal dan miRNA sebagai deteksi dini penyakit kanker kolorektal

1. **Manfaat Praktis**
2. Bagi Institusi Pendidikan Kesehatan

Diharapkan dapat menambah dan meningkatkan kualitas tambahan kepustakaan dan sumber data untuk penelitian lebih lanjut tentang hubungan konsumsi serat, dan kalsium dengan risiko terjadinya penyakit kanker kolorektal miRNA sebagai deteksi dini penyakit kanker kolorektal.

1. Bagi Penderita Kanker Kolorektal dan masyarakat

Diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan mengenai hubungan konsumsi serat, dan kalsium dengan risiko terjadinya penyakit kanker kolorektal dan miRNA sebagai deteksi dini penyakit kanker kolorektal.

1. **Hipotesis**
2. Adanya hubungan konsumsi serat dengan risiko terjadinya penyakit kanker kolorektal.
3. Adanya hubungan konsumsi kalsium dengan risiko terjadinya penyakit kanker kolorektal.
4. Biomarker miRNA dapat digunakan sebagai deteksi dini penyakit kanker kolorektal.