# **BAB II**

**TINJAUAN PUSTAKA**

## **LANDASAN TEORI**

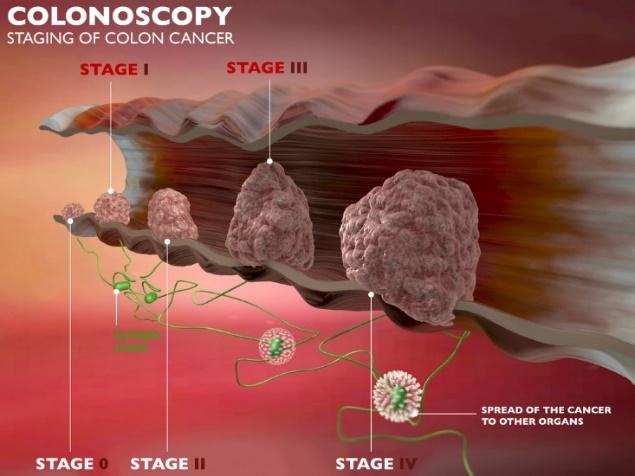
## **Kanker Kolorektal**

* + - 1. **Pengertian**

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) (American Cancer Society, 2014).

* + - 1. **Patofisiologi**

Patofisiologis merupakan proses terjadinya perubahan atau gangguan fungsi tubuh akibat suatu penyakit. Pada patofisiologi kanker kolon dan rektum 95% kanker kolorektal merupakan adenokarsinoma (muncul dari lapisan epitel usus). Kanker ini dimulai dengan sel yang memproduksi lendir yang berfungsi melumasi bagian dalam usus besar dan rektum. Penderita beberapa subtipe adenokarsinoma, seperti cincin *signet* dan *mucinous* memiliki prognosis harapan hidup yang lebih buruk. Kanker kolorektal dimulai sebagai polip jinak tetapi dapat menjadi ganas dan menyusup serta merusak jaringan normal serta meluas kedalam struktur sekitarnya. Sel kanker dapat terlepas dari tumor primer dan menyebar kebagian tubuh yang lain (paling sering ke hati) (Japaries, 2013). Pertumbuhan kanker menghasilkan efek sekunder, meliputi penyumbatan lumen usus dengan obstruksi dan ulserasi pada dinding usus serta perdarahan. Penetrasi kanker dapat menyebabkan perforasi dan abses, serta timbulnya metastase pada jaringan lain (Arafat, 2015). Prognosis relatif baik bila lesi terbatas pada mukosa dan submukosa pada saat reseks dilakukan, dan jauh lebih jelek telah terjadi metastase ke kelenjar limfe (Japaries, 2013).

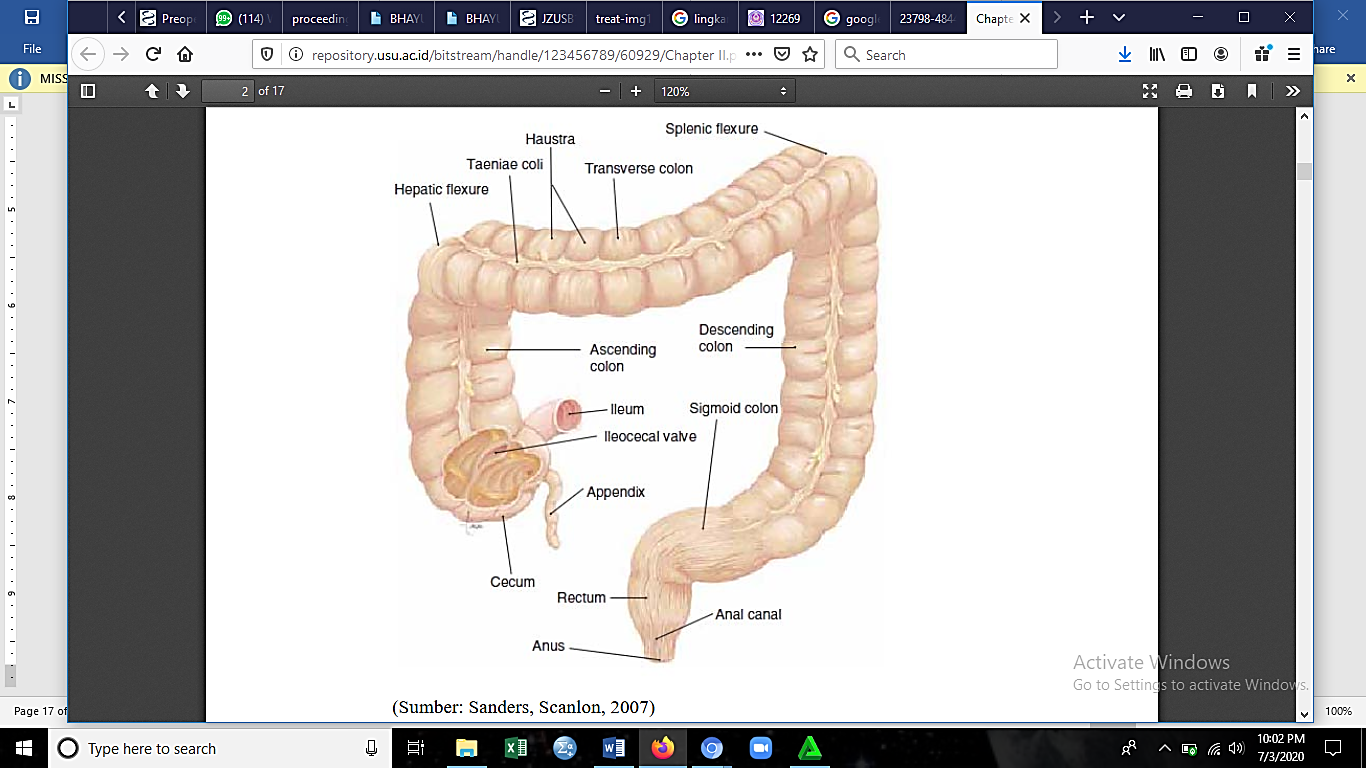


Gambar 1. Stadium pada Kanker Kolorektal

(Sumber: www.mountelizabeth.com.sg)

Kanker kolorektal merupakan salah satu kanker usus yang dapat tumbuh secara lokal dan bermetastase luas dan cara penyebarannya melalui beberapa cara. Penyebaran secara lokal biasanya masuk kedalam lapisan dinding usus sampai ke serosa dan lemak mesentrik, lalu sel kanker tersebut akan mengenai organ disekitarnya (Arafat, 2015). Adapun penyebaran yang lebih luas lagi di dalam lumen usus yaitu melalui limfatik dan sistem sirkulasi, bila sel tersebut masuk melalui sistem sirkulasi, maka sel kanker tersebut dapat terus masuk ke organ hati, kemudian metastase ke organ paru-paru, serta penyebaran lain juga dapat ke adrenal, ginjal, kulit, tulang, dan otak (Arafat, 2015).

Menurut Arafat (2015), hampir semua kanker kolorektal berkembang dari polip adenoma jenis *villous, tubular, dan villotubular.* Namun dari ketiga jenis adenoma ini, hanya jenis villous dan tubular yang diperkirakan akan menjadi premaligna. Jenis tubular berstruktur seperti bola dan bertangkai, sedangkan jenis villous berstruktur tonjolan seperti jari-jari tangan dan tidak bertangkai (Arafat, 2015). Kedua jenis ini tumbuh menyerupai bunga kol di dalam kolon sehingga massa tersebut akan menekan dinding mukosa kolon seperti pada Gambar 1. Penekanan yang terus-menerus akan menyebabkan lesi-lesi ulserasi yang akhirnya akan menjadi perdarahan pada kolon. Selain perdarahan, obstruksi pun kadang dapat terjadi sesuai dengan lokasi tumbuhnya adenoma yang digunakan sebagai acuan.



Gambar 2. Anatomi kolon dan rektum manusia

(Sumber: Scanlon & Sanders, 2006)

Apabila adenoma tumbuh di dalam lumen luas (ascendens dan transversum), maka obstruksi jarang terjadi, hal ini dikarenakan isi (feses masih mempunyai konsentrasi air cukup) masih dapat melewati lumen tersebut dengan mengubah bentuk (disesuaikan dengan lekukan lumen karena tonjolan massa). Tetapi apabila adenoma tersebut tumbuh dan berkembang di daerah lumen yang sempit (descendens atau bagian bawah), maka obstruksi akan terjadi karena tidak dapat melewati lumen yang telah terdesak oleh massa. Namun kejadian obstruksi tersebut dapat menjadi total atau parsial (Diyono, 2013 dalam Arafat, 2015).

* + - 1. **Manifestasi Klinis**

Tanda dan gejala dari kanker kolorektal sangat bervariasi dan tidak spesifik, sering kali tidak didapatkan gejala dan tanda dini dari kanker kolorektal, serta gejala klinis pasien kanker kolorektal juga dipengaruhi oleh lokasi tumor. Keluhan utama pasien dengan kanker kolorektal berhubungan dengan besar dan lokasi dari tumor dan ada tidaknya metastasis (Rizqhan et al., 2014). Gejala klinis kanker kolorektal pada lokasi tumor di kolon kiri berbeda dengan kanan. Pada kanker kolon kanan jarang terjadi stenosis karena feses masih cair. Tumor yang berada di kolon kanan lebih agak samar untuk dideteksi karena isi kolon kebanyakan berupa cairan. Gejala klinis yang muncul berupa dispepsia, rasa penuh, nyeri abdomen, perdarahan dan symptomatik anemia (menyebabkan kelemahan, pusing dan penurunan berat badan (Prashanantyo et al., 2017).

Tumor di kolon kiri sering bersifat skirotik sehingga lebih banyak menimbulkan stenosis dan obstruksi karena feses sudah menjadi padat. Tumor yang berada di lokasi kolon kiri sering terjadi obstruksi sehingga terjadi perubahan pola defekasi yang disebabkan oleh iritasi dan respon refleks, perdarahan, mengecilnya ukuran feses, dan konstipasi karena lesi kolon kiri yang cenderung melingkar (Prashanantyo et al., 2017). Kanker pada rektum sering terjadi gangguan defekasi seperti diare atau konstipasi. Selain itu terjadi perdarahan yang segar dan bercampur dengan lendir. Rasa nyeri jarang terjadi pada kanker rektum. Kadang-kadang timbul tenesmi atau keinginan defekasi disertai rasa sakit dan sering merupakan gejala utama dari kanker rektum. Kumar & Cotran (2007) menyatakan bahwa, kanker pada rektum atau sigmoid prognosisnya lebih buruk karena kanker rektum atau sigmoid bersifat lebih infiltratif. Penderita kanker pada rektum juga terjadi penurunan berat badan. Hal ini disebabkan oleh karena adanya inflamasi pada penderita yang menyebabkan perubahan metabolisme pada tubuh pasien.

* + - 1. **Faktor Risiko**

Secara umum perkembangan kanker kolorektal merupakan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Menghindari faktor risiko dan meningkatkan faktor protektif dapat membantu mencegah kanker. Faktor risiko seperti merokok, kelebihan berat badan, dan kurang berolahraga. Meningkatkan faktor protektif seperti berhenti merokok dan giat berolahraga juga dapat membantu mencegah terjadinya kanker. Faktor-faktor risiko berikut meningkatkan risiko kanker kolorektal:

Faktor-faktor yang tidak dapat dimodifikasi:

1. Riwayat Keluarga

Orang dengan riwayat keluarga (Family History) diketahui memiliki peningkatan risiko kanker kolorektal. Data yang ada menunjukkan bahwa memiliki satu *First*-*Degree Relative* (*FDR*) yang terkena meningkatkan risiko kanker kolorektal 2 kali lipat, dan risiko meningkat dengan beberapa *First*-*Degree Relative* (*FDR*) dan usia yang lebih muda saat diagnosis. Kepatuhan skrining yang <50% dan bahkan akan lebih rendah pada orang di bawah usia 50 tahun, beberapa kerabat yang terkena dampak, kurangnya dorongan keluarga memfasilitasi skrining, rendahnya pengetahuan tentang pedoman, dan komunikasi keluarga yang buruk adalah hambatan yang penting yang mendasari meningkatnya faktor risiko riwayat keluarga (Lowery et al., 2016). *First*-*Degree Relative* (*FDR*) atau Kerabat tingkat pertama adalah orang tua (ayah atau ibu), saudara kandung (saudara laki-laki atau perempuan) dan anaknya (Wikipedia, 2020a).

Menurut Lowery et al., (2016), terdapat empat strategi untuk mengurangi risiko kanker kolorektal pada orang dengan risiko keluarga disarankan:

1. Meningkatkan pengumpulan dan pemanfaatan data riwayat kanker keluarga. Terdapat dua strategi untuk meningkatkan pengumpulan data riwayat kanker keluarga yakni dengan memperluas penggunaan alat FH yang ada dan meningkatkan kemampuan sistem Electronic Health Records (EHRs) atau Catatan kesehatan elektronik untuk mengumpulkan data ini dalam format standar dan menghubungkannya dengan pengambilan keputusan klinis.
2. Menetapkan kesepakatan untuk pedoman skrining berdasarkan riwayat keluarga,
3. Meningkatkan pengetahuan pasien tentang pedoman dan komunikasi tentang risiko kanker kolorektal
4. Mendorong penderita kanker untuk mempromosikan skrining dalam keluarga dan pasangan mereka dengan program skrining kanker kolorektal yang ada untuk memperluas jangkauan mereka ke kelompok berisiko tinggi.
5. Riwayat Penyakit

Menurut National Cancer Institute (2020)*,* memiliki riwayat pribadi dengan kondisi berikut meningkatkan risiko kanker kolorektal:

* Kanker kolorektal sebelumnya.
* Adenoma risiko tinggi (polip kolorektal yang berukuran 1 sentimeter atau lebih besar atau yang memiliki sel yang terlihat abnormal di bawah mikroskop).
* Kanker ovarium.
* Penyakit radang usus (seperti kolitis ulserativa atau penyakit Crohn). s menyatakan bahwa, 196 kasus baru kanker kolorektal diamati (123 pada pria, 73 pada wanita). Laki-laki dengan Inflammatory bowel disease (IBD) atau Penyakit radang usus memiliki risiko 60% lebih tinggi dari kanker kolorektal Risiko Relatif (RR) 1,6 (95% CI: 1,2 - 2,2) dibandingkan perempuan (kejadian kanker kolorektal kumulatif untuk semua IBD, berdasarkan waktu 40 tahun setelah diagnosis IBD (8,3% pada laki-laki dan 3,5% pada perempuan).

Sejalan dengan hal tersebut Roberta et al dalam penelitiannya menyatakan bahwa sekitar 2-3% dari seluruh pasien kanker kolorektal merupakan Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC). HNPCC juga dikenal sebagai Lynch Syndrome. Orang dengan sindrom Lynch lebih mungkin terkena kanker kolorektal dan kanker lainnya, dan pada usia yang lebih muda (sebelum 50 tahun) yang ditandai dengan peningkatan kemungkinan terjadinya kanker kolorektal pada seseorang yang memiliki riwayat keluarga menderita tumor lainnya seperti tumor payudara, endometrium, ovarium, lambung, usus halus, hepatobilier, pancreas, ginjal, otak atau kulit. Secara genetik sindrom ini diturunkan secara autosomal dominan, dan ketika sindrom ini terdiagnosis, pasien memiliki kemungkinan untuk menderita kanker kolorektal sebesar 70% - 80% (Pratama & Adrianto, 2019;(CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 2020).

1. Usia

Diagnosis KKR meningkat progresif sejak usia 40 tahun, meningkat tajam setelah usia 50 tahun;6,7 lebih dari 90% kasus KKR terjadi di atas usia 50 tahun dan angka kejadian pada usia 60-79 tahun 50 kali lebih tinggi dibandingkan pada usia kurang dari 40 tahun (Khosama, 2015). Sebagian besar kasus kanker kolorektal didiagnosis setelah usia 50 tahun (National Cancer Institute, 2020). Menurut Panduan Penatalaksanaan Kanker Kolorektal Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang disusun oleh Basir et al., (2014) terdapat dua macam indikasi risiko Kanker Kolorektal yaitu individu dengan risiko sedang dan risiko tinggi.

* + - * + Yang termasuk risiko sedang adalah

1. Individu berusia 50 tahun atau lebih
2. Individu yang tidak mempunyai riwayat kanker kolorektal atau inflammatory bowel disease
3. Individu tanpa riwayat keluarga kanker kolorektal
4. Individu yang terdiagnosis adenoma atau kanker kolorektal setelah berusia 60 tahun.
   * + - * Yang termasuk risiko meningkat atau risiko tinggi adalah:
5. Individu dengan riwayat polip adenomatosa;
6. Individu dengan riwayat reseksi kuratif kanker kolorektal;
7. Individu dengan riwayat keluarga tingkat pertama kanker kolorektal atau adenoma kolorektal (rekomendasi berbeda berdasarkan umur keluarga saat diagnosis);
8. Individu dengan riwayat inflammatory bowel disease yang lama;
9. Individu dengan diagnosis atau kecurigaan syndrome hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) atau sindrom Lynch atau familial adenomatous polyposis (FAP).

Sedangkan Faktor-faktor yang dapat dimodifikasi, antara lain:

1. Konsumsi Alkohol

Beberapa faktor lingkungan dan kebiasaan telah dikaitkan dengan risiko kanker kolorektal. Kebiasaan mengonsumsi alkohol umumnya meningkat dalam masyarakat modern, merupakan salah satu faktor risiko utama perkembangan kanker kolorektal. Satu gelas minuman beralkohol dapat mengandung 10-15 gr alkohol, sehingga disarankan untuk tidak meminum minuman beralkohol lebih dari dua gelas perhari (Aulawi, 2013). Minum 3 atau lebih minuman beralkohol per hari meningkatkan risiko kanker kolorektal. Minum alkohol juga terkait dengan risiko membentuk adenoma kolorektal yang besar (tumor jinak). Alkohol tidak hanya menyebabkan efek toksiknya melalui metabolit karsinogenik, tetapi pecandu alkohol itu sendiri cenderung menjalani pola makan yang buruk, rendah folat dan serat, dan gangguan sirkadian, yang selanjutnya dapat meningkatkan karsinogenesis usus besar yang diinduksi alkohol.

Menurut hasil penelitian Cho et al., (2012), menyatakan bahwa terdapat perbandingan antara bukan peminum dengan riwayat keluarga dan yang minum ≥30 g/ d dan yang memiliki riwayat keluarga kanker kolorektal. Pada peminum dengan riwayat keluarga memiliki risiko relatif multivariat 1,38 kali lipat sedangkan untuk individu yang minum ≥30 g/ d dan yang memiliki riwayat keluarga kanker kolorektal memiliki risiko relatif multivariat 2,80 kali lipat hal ini berarti individu yang mengkonsumsi alkohol memiliki tingkat risiko 1,42 kali lebih tinggi daripada individu tanpa mengkonsumsi alkohol. Dan menurut penelitian yang dilakukan oleh Vieira et al., (2017), menyatakan bahwa peningkatan risiko kanker kolorektal 7% untuk 10 g peningkatan/hari asupan etanol dalam minuman beralkohol (95% CI 0.05-0.09)

1. Merokok

Rokok merokok dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal dan kematian akibat kanker kolorektal. Rokok juga dikaitkan dengan peningkatan risiko pembentukan adenoma kolorektal. Perokok yang telah menjalani operasi untuk menghilangkan adenoma kolorektal berada pada risiko yang meningkat untuk adenoma kambuh (kembali). Merokok merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi yang bertanggung jawab atas 8,4% kejadian dan kematian pada pria dan 0,4% pada wanita penderita kanker kolorektal (Gu et al., 2018 dalam Wong et al., 2019)

1. Diet

Diet merupakan salah satu pilihan makanan yang biasa disantap oleh seseorang atau populasi. Diet memperkirakan efek 30%-50% kejadian kanker kolorektal di seluruh dunia (Masrul & Nindrea, 2019).Menurut penelitian yang dilakukan oleh Aulawi (2013), menyatakan bahwa studi epidemiologi dan eksperimental menunjuk-kan bahwa mengkonsumsi daging merah olahan rataan 168g/hari memberikan efek sepuluh kali lebih efisien untuk mempromosikan kanker daripada daging merah segar dan mengkonsumsi daging merah <70 g/minggu akan menurunkan 5 - 12% risiko terhadap kanker. Studi prospektif yang dilakukan oleh menunjukkan bahwa asupan harian 100 gr daging merah dikaitkan dengan peningkatan risiko 12-17%. Meskipun kami tidak dapat secara tepat menghitung jumlah lemak atau daging yang dikonsumsi oleh setiap pasien, kami mengamati hubungan yang signifikan antara konsumsi berlebihan dan perkembangan polip pada pria.

Sebaliknya mengkonsumsi daging putih (sebagian besar unggas) tidak terkait dengan risiko kanker, dan asupan tinggi ikan membawa perlindungan yang signifikan terhadap perlindungan yang signifikan terhadap promosi kanker, serta adanya heme besi pada daging merah memiliki berhubungan dengan insidensi terjadinya kanker rektum.

Pada pasien dengan KKR, dianjurkan untuk mengkonsumsi serat hal ini dikarenakan asupan serat makanan, serat sereal, dan biji-bijian berasosiasi dengan pengurangan risiko kanker kolorektal yang secara spesifik, dalam setiap 10 gram konsumsi serat setiap hari ada pengurangan risiko kanker sebesar 10% (American Cancer Society, 2014). Sedangkan menurut Harvard Health Publishing (2014), The European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC) mengevaluasi pola makan dan kanker usus besar pada 519.978 orang yang tinggal di 10 negara dengan berbagai kebiasaan makan. Para sukarelawan, yang berusia antara 25 hingga 70 tahun, dilacak selama enam tahun. Dibandingkan dengan orang yang makan serat paling sedikit, mereka yang makan paling banyak menikmati penurunan 42% risiko kanker kolorektal.

1. Kegemukan

Kurangnya aktivitas fisik menjadi salah satu faktor yang menyebabkan terjadinya kelebihan obesitas pada kasus kanker kolorektal. Aktivitas fisik yang baik akan meningkatkan angka metabolik dan meningkatkan ambilan oksigen maksimal. Kurangnya aktivitas fisik dapat menyebabkan terjadinya obesitas. Obesitas menyebabkan penimbunan hormon, peningkatan kadar insulin dan insulin-like growthfactor-1 (IGF-1), pemicuan regulator pertumbuhan tumor, gangguan respons imun dan stres oksidatif, sehingga memicu terjadinya kanker kolorektal. Menurut Harvard Health Publishing (2014), dijelaskan bahwa terjadi peningkatan risiko kematian pada penderita kanker kolorektal dengan obesitas. Penderita kanker kolorektal dengan IMT 25–29,9 (overweight) memiliki risiko kematian 20%, sedangkan dengan IMT 30–34,9 (obesitas) memiliki risiko kematian sebesar 47%.

1. **Jenis Kanker Kolorektal**
2. Adenokarsinoma

Sebagian besar kanker kolorektal (98%) adalah tipe adenokarsinoma (R. Kumar et al., 2011). Kanker muncul dari sel epitel kelenjar di lapisan dalam usus yang dapat menyebar ke dalam dinding kolon dan berpotensi untuk metastasis ke kelenjar getah bening sedangkan adenokarsinoma muncul dari lapisan epitel kelenjar sehingga mensekresi mukus untuk melubrikasi bagian dalam kolon dan rektum (Rizqhan et al., 2014).

1. Karsinoid tumor

Kurang dari 2% keganasan kolorektum adalah jenis karsinoid tumor, tetapi hampir separuh dari tumor ganas usus halus adalah jenis karsinoid tumor. Tumor ini terbentuk dari sel Kulchitsky yang memproduksi hormon pada dinding usus yaitu 5-hidroksitriptamin. Karsinoid tumor sering ditemukan pada rektum dan apendiks namun biasanya asimptomatik dan jarang bermetastasis, walaupun mungkin memperlihatkan penyebaran lokal yang ekstensif (Rizqhan et al., 2014). Gastrointestinal stromal tumor (GISTs) tumor ini terbentuk dari sel spesifik pada dinding kolon disebut intestinal cells of Cajal. Tumor ini adalah tumor mesenkim yang menyerang traktus digestivus yang berasal dari sel ganglion myenteric. Tumor ini sering ditemukan di bagian traktus digestivus atas, namun pada kolon hanya sekitar 5% dan Patologis juga mendeskripsikan tipe GISTs ini sebagai spindle, epithelioid, dan campuran. Sekitar 70% GISTs merupakan tipe spindle, 20% merupakan tipe epithelioid, dan 10% merupakan tipe campuran (GIST Support International, 2020).

1. **Kolonoskopi**

Kolonoskopi merupakan salah satu tes yang digunakan sebagai skrining untuk menemukan polip dan kanker. Tes ini dilakukan setiap 10 tahun (Prabowo, 2019). Pada pemeriksaan kolonoskopi dilakukan dengan melihat keseluruhan usus besar dan rektum dengan alat Kolonoskop yang bersifat fleksibel dan bercahaya dengan kamera video kecil di ujungnya. Alat ini dimasukan melalui anus dan selanjutnya ke rektum dan usus besar. Instrumen atau alat khusus dapat dimasukkan melalui Kolonoskop untuk biopsi atau memotong dan mengeluarkan area yang mencurigakan seperti polip jika memang diperlukan (Prabowo, 2019).

Kolonoskopi mempunyai sensitivitas (95%) dan spesifisitas (99%) paling tinggi dibanding modalitas yang lain untuk mendeteksi polip adenomatosa (Sudoyo et al., 2010 dalam Angrainy, 2020) . Namun memiliki nilai kepatuhan yang rendah, hal ini dikarenakan tahap-tahap yang dilakukan cukup banyak seperti halnya saat proses mengosongkan usus besar dan rektum. Pada proses ini terkadang timbul rasa tidak menyenangkan dan dapat membuat seseorang membatalkan skrining (Prabowo, 2019). Selain itu, seseorang juga melakukan diet khusus sehari sebelum tes dan meminum obat pencahar. Sebelum pemeriksaan dimulai, pasien akan diberikan obat penenang dan selama proses pemeriksaan biasanya akan memakan waktu sekitar 30 menit, serta juga akan diminta dalam posisi miring dengan lutut ditekuk.

Alat Kolonoskop diberi pelumas agar bisa dimasukan dengan mudah ke dalam rektum, dan jika sudah berada pada rektum maka alat tersebut akan didorong terus sampai awal usus besar yang disebut *sekum* (Prabowo, 2019). Saat pemeriksaan, dokter juga akan memasukkan udara ke usus besar melalui kolonoskop agar lebih mudah melihat lapisan usus besar dan menggunakan instrumen untuk melakukan pemeriksaan ini. Apabila ditemukan polip, makan akan dilakukan biopsi dan kemudian dikirim ke Laboratorium untuk diperiksa apakah itu jaringan kanker, non-kanker atau hanya akibat peradangan.

Tes Kolonoskopi memiliki kemungkinan efek samping dan komplikasi yang terjadi. Seperti pada saat dokter memberikan udara pada usus besar kadang timbul rasa kembung, nyeri akibat gas, atau bahkan mengalami kram beberapa saat setelah pemeriksaan hingga udara tersebut dapat keluar dari saluran pencernaan. Beberapa juga akan mengalami penurunan tekanan darah atau perubahan ritme jantung akibat sedasi selama pemeriksaan ini namun terkadang tidak berakibat serius (Prabowo, 2019). Kasus yang jarang terjadi dalam pemeriksaan ini adalah ketika alat Kolonoskop dapat menusuk dinding usus besar atau rektum yang disebut perforasi. Kasus ini bisa menjadi komplikasi utama yang bahkan mengancam jiwa karena dapat menyebabkan infeksi perut yang serius, lubang atau luka tusukan perlu diperbaiki segera dengan tindakan operasi.

1. **Klasifikasi Stadium Kanker**

Ada berbagai macam teori untuk menentukan pembagian stadium dari kanker kolorektal, salah satunya yaitu pembagian stadium TNM. Menurut Panduan Penatalaksanaan Kanker Kolorektal Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang disusun oleh Basir et al., (2014) berikut adalah klasifikasi TNM:

1. Tumor Primer (T)

TX: Tumor primer tak dapat ditentukan

TO: Tidak ditemukan tumor primer

Tis: Carcinoma in situ : invasi intraepithelial ke lamina propria

T1: Tumor menginvasi submucosa

T2: Tumor menginvasi muscularis propria

T3: Tumor menginvasi muscularis propria ke subserosa atau perikolika atau Jaringan perirectal

T4a: Tumor menembus ke permukaan peritoneum visceral.

T4b: Tumor secara langsung menyerang atau melekat pada organ atau struktur lain

1. Kelenjar Limfe Regional (N)

NX: Kelenjar Getah Bening (KGB) regional tidak dapat ditentukan

N0: Tak terdapat keterlibatan KGB regional

N1: Metastasis ke 1-3 KGB regional

N1a: Metastasis pada 1 kelenjar getah bening regional.

N1b: Metastasis di 2-3 kelenjar getah bening regional.

N1c: Deposit tumor di subserosa, mesenterium, atau jaringan perikol atau perirectal nonperitonealized tanpa metastasis nodal regional.

N2: Metastasis pada ≥ 4 kelenjar getah bening regional.

N2a: Metastasis di 4-6 kelenjar getah bening regional.

N2b: Metastasis di ≥7 kelenjar getah bening regional.

1. Metastasis jauh (M)

MX: Tidak dapat ditentukan adanya metastasis jauh

M0: Tidak terdapat metastasis jauh

M1a: Metastasis terbatas pada 1 organ atau situs (mis., Hati, paru-paru, ovarium, simpul non regional).

M1b: Metastasis di> 1 organ / situs atau peritoneum.

Table 1. Pembagian Stadium TNM

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Stadium** | **T** | **N** | **M** | **Dukes** |
| 0 | TiS | N0 | M0 | - |
| I | T1 | N0 | M0 | A |
| T2 | N0 | M0 | A |
| IIA | T3 | N0 | M0 | B |
| IIB | T4a | N0 | M0 | B |
| IIC | T4b | N0 | M0 | B |
| IIIA | T1 – T2 | N1/ N1c | M0 | C |
| T1 | N2a | M0 | C |
| IIIB | T3 – T4a | N1/ N1c | M0 | C |
| T2 – T3 | N2a | M0 | C |
| T1 – T2 | N2b | M0 | C |
| IIIC | T4a | N2a | M0 | C |
| T3 – T4a | N2b | M0 | C |
| T4b | N1 – N2 | M0 | C |
| IVA | Any T | Any N | M1a | D |
| IVB | Any T | Any N | M1b | D |

Pemilihan tindakan pengobatan yang dilakukan tergantung pada stadium kanker pasien saat dilakukan tindakan. Pasien dengan stadium Dukes A, B, C harus dilakukan operasi radikal tuntas. Pasien stadium Dukes D harus diupayakan reseksi lesi paliatif (termasuk lesi primer dan metastasis), yang berupa kemoterapi dan radiasi bersifat paliatif dan tidak memberikan manfaat kuratif. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Winanda (2011), didapatkan stadium terbanyak adalah Dukes C sehingga penatalaksanaannya adalah kemoterapi baik itu dilakukan sebelum atau pun setelah pembedahan. Kemoterapi pada umumnya dilakukan sebagai terapi adjuvan sesudah tindakan pembedahan. Kemoterapi juga sering dilakukan pada stadium lanjut (Dukes D) sebagai terapi paliatif (Basir et al., 2014). Menurut Wikipedia (2020), Perawatan paliatif adalah pelayanan kepada pasien yang penyakitnya sudah tidak bereaksi terhadap pengobatan kuratif, atau tidak dapat disembuhkan secara medis (stadium akhir) dengan tujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dalam menghadapi setiap penyakit yang diderita dan mempersiapkan diri menghadapi kematian dengan tenang dan nyaman tanpa merasa tertekan atas penyakit yang diderita, baik secara fisik (nyeri, mual, muntah) maupun psikis yang berbasis spiritual.

Penatalaksanaan pada kanker rektum, kemoterapi biasa dilakukan pada pasien dengan stadium Dukes C untuk menurunkan tingkat rekurensi, meningkatkan tingkat keberhasilan operasi dan memelihara keutuhan sfingter anus. Namun pada Dukes B, Kemoterapi adjuvan tidak berpengaruh (Jong & Sjamsuhidajat, 2004 dalam Winanda, 2011).

## **Konsumsi Serat**

1. **Definisi Serat**

Serat merupakan bagian dari tumbuhan yang dapat dikonsumsi dan tersusun dari karbohidrat yang memiliki sifat resisten terhadap proses pencernaan dan penyerapan di usus halus manusia. Meyer (2004) mendefinisikan serat sebagai bagian integral dari bahan pangan yang dikonsumsi sehari-hari dengan sumber utama dari tanaman, sayur-sayuran, sereal, buah-buahan, kacang-kacangan. Didasarkan pada fungsinya di dalam tanaman,serat dibagi menjadi 3 fraksi utama, yaitu (a) polisakarida struktural yang terdapat pada dinding sel, yaitu selulosa, hemiselulosa dan substansi pektat; (b) non-polisakarida struktural yang sebagian besar terdiri dari lignin; dan (c) polisakarida non-struktural, yaitu gum dan agar-agar (Kusnandar, 2010).

Serat dalam tubuh bekerja dengan mengurangi waktu transit tinja, mengencerkan dan mengikat bersifat mengikat air sehingga konsentrasi senyawa karsinogen menjadi lebih rendah, mengadsorpsi amina heterosiklik yang memengaruhi metabolisme asam empedu, dan merangsang fermentasi bakteri anaerob bakteri ke meningkatkan produksi asam lemak rantai pendek (SCFA) seperti asetat, propionat, dan butirat. SCFA telah terbukti menurunkan pH kolon dan menghambat karsinogenesis (Harris et al., 1996 dan Scharlau et al., 2009 dalam Pericleous et al., 2013)

Dalam meta-analisis terbaru dari kohort prospektif dan studi kasus-kontrol bersarang dari serat makanan, penulis menyarankan pengurangan 10% dalam risiko kanker kolorektal untuk setiap 10 g/hari asupan total serat makanan dan serat sereal (Aune et al., 2011 dalam Pericleous et al., 2013)

1. **Makanan Sumber Serat**
2. Gandum

Gandum adalah sekelompok tanaman serealia dari suku padi-padian yang kaya akan karbohidrat sebagai sumber pangan pengganti beras. Karena hal tersebut gandum biasanya digunakan untuk pembuatan tepung terigu, untuk mempermudah dalam mengkonsumsi gandum seperti contoh tepung terigu dapat diolah menjadi roti gandum. Pada umumnya, biji gandum (kernel) berbentuk opal dengan panjang 6–8 mm dan diameter 2–3 mm (Wikipedia, 2019a). Seperti jenis serealia lainnya, gandum memiliki tekstur yang keras. Biji gandum terdiri dari tiga bagian yaitu bagian kulit (bran), bagian endosperma, dan bagian lembaga (germ). Biji gandum mengandung pati dan protein serta sejumlah serat, vitamin B dan zat gizi mikro lainnya yang paling terkonsentrasi di kuman dan lapisan luar biji-bijian. Pemurnian biji-bijian biasanya menghilangkan lapisan Lembaga (germ) dan bagian luar gandum, sehingga mengurangi kehadiran serat dan zat gizi mikro. Konsumsi biji-bijian dalam bentuk halus, seperti nasi putih, roti atau pasta, umumnya lebih umum daripada konsumsi dalam bentuk gandum. Kandungan serat pada intisari gandum bermanfaat bagi kesehatan saluran cerna, sehingga konsumsi serat yang cukup dapat mengurangi risiko kanker kolon (Wikipedia, 2019a). Gandum memiliki karbohidrat sebagai kandungan utamanya, kemudian diikuti dengan jumlah protein dan serat yang cukup tinggi. Setidaknya di dalam 100 gram biji gandum terdapat 300 kalori, 72 gram karbohidrat, 13 gram protein, 10 gram serat, dan 2 gram lemak (Annisa, 2020).

1. Sayuran

Menurut Putra (2020), ada beberapa sayuran yang memiliki kandungan serat yang tinggi, diantaranya yaitu wortel merupakan salah satu sayuran berserat tinggi, sayuran berwarna oranye ini mengantongi serat sekitar 2,8 gram untuk setiap 100 gram-nya. Brokoli mengandung serat sebesar 2,6 gram untuk setiap 100 gramnya. Selain kedua sayuran tersebut, ubi jalar juga memiliki kandungan serat tinggi yang berasal dari umbi-umbian, untuk setiap 100 gramnya, ubi jalar mengantongi serat sebesar 2,5 gram.

1. **Mekanisme**
2. Gandum Utuh dan Kanker Kolorektal

Gandum utuh adalah sumber yang kaya berbagai nutrisi bioaktif dan senyawa non-nutrisi termasuk vitamin E, selenium, tembaga, seng, lignan, senyawa fitoestrogen dan fenolik serta serat makanan. Banyak dari senyawa ini, yang sebagian besar ditemukan dalam bran dan germ, memiliki sifat anti-karsinogenik. Sebagai contoh, beberapa asam fenolik telah ditunjukkan dalam penelitian eksperimental untuk merangsang aktivitas antioksidatif (World Cancer Research Fund International, 2018). Gandum utuh juga dapat melindungi terhadap kanker kolorektal dengan mengikat karsinogen dan mengatur respons glikemik. Gandum utuh (dalam 100 gram) memiliki nilai estimasi indeks glikemiks (kemampuan makanan dalam meningkatkan gula darah) yang tergolong rendah yaitu 21. Kandungan kadar glikemik yang rendah dapat menurunkan risiko terjadinya Diabetes Melitus yang mana diabetes melitus merupakan salah satu faktor risiko Kanker Kolorektal. Penelitian yang dilakukan oleh Peeters et al. (2015), mengamati bahwasanya adanya risiko sedang Diabetes Melitus terhadap Kanker Kolorektal, namun 1,3 kali lipat secara signifikan meningkat pada pasien rawat inap kanker kolorektal yang dirawat untuk Diabetes Tipe 2. Di antara pasien diabetes, peningkatan risiko tambahan sebesar 1,2 hingga 1,3 kali lipat terjadi pada pasien yang menderita obesitas dengan durasi total 4 tahun atau lebih. Sehingga obesitas dianggap sebagai penyebab utama resistensi insulin dan sangat terkait dengan keadaan hyperinsulinemia.

1. Makanan Tinggi Serat dan Kanker kolorektal

Menurut World Cancer Research Fund International (2018), menyatakan bahwa pada manusia, berbagai jenis serat dapat difermentasi atau dimetabolisme oleh mikroflora kolon, dan ini dapat mempengaruhi jenis dan pola populasi bakteri yang ditemukan di usus besar. Fermentasi mikroba dalam usus besar membentuk asam lemak rantai pendek, seperti butirat, yang telah ditunjukkan dalam penelitian eksperimental memiliki efek anti-proliferasi untuk sel kanker usus besar. Mekanisme lain dimana asupan serat makanan yang lebih besar dapat menurunkan risiko kanker kolorektal termasuk pengurangan waktu transit usus dan peningkatan curah feses, yang akan mengurangi potensi mutagen faecal untuk berinteraksi dengan mukosa usus besar, dan pengurangan produksi asam empedu sekunder. Dengan serat mampu menurunkan pH feses yang akan mengurangi kelarutan asam empedu bebas dan menghambat aktivitas enzim *7ɑ-dehidroksilase*, yaitu enzim yang mengubah asam empedu primer menjadi asam empedu sekunder yang sifatnya karsinogenik. Diet tinggi serat juga dapat mengurangi resistensi insulin, yang merupakan faktor risiko kanker kolorektal. Secara keseluruhan ada bukti mekanistik moderat yang menghubungkan asupan serat makanan dengan penurunan risiko kanker kolorektal. Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Ben et al., (2014); Park et al., (2005); Y. Song et al., (2015) dalam Masrul & Nindrea, (2019), menyatakan bahwa Asupan serat yang tinggi, terutama dari sereal atau biji-bijian dan buah-buahan, dikaitkan dengan penurunan risiko insiden adenoma kolorektal dan kanker.

1. **Konsumsi Sumber Serat yang Dianjurkan**

Salah satu rekomendasi pencegahan Kanker Kolorektal adalah menjadikan gandum, sayuran, buah, dan kacang-kacangan (kacang-kacangan) sebagai bagian utama dari makanan sehari-hari. Banyak penelitian yang mengatakan bahwa makan gandum, serat, sayur-sayuran dan buah-buahan dapat membantu melindungi terhadap kanker tertentu, serta melawan kenaikan berat badan, kelebihan berat badan dan obesitas. Mengingat bahwa obesitas dan Diabetes Melitus merupakan salah satu faktor risiko dari Kanker Kolorektal. Rata-rata konsumsi serat pangan penduduk adalah 10,5 gram per hari. Angka ini menunjukkan bahwa penduduk Indonesia baru memenuhi kebutuhan seratnya sekitar sepertiga dari kebutuhan ideal sebesar 30 gram setiap hari. Hal ini menggambarkan bahwa pentingnya mengonsumsi sayur dan buah yang merupakan sumber serat paling banyak, masih kurang disadari oleh penduduk Indonesia.

World Cancer Research Fund International (2018) menganjurkan untuk konsumsi diet yang menyediakan setidaknya 30 g serat per hari dari makanan, menyertakan makanan yang mengandung gandum, sayuran non-tepung, buah dan kacang-kacangan (kacang-kacangan) seperti kacang-kacangan di sebagian besar makanan, makan diet tinggi dalam semua jenis makanan nabati termasuk setidaknya lima porsi atau porsi (setidaknya 400g atau 15oz total) dari berbagai sayuran dan buah non-tepung setiap hari seperti wortel, lobak, brokoli, dll. Sejalan dengan hal tersebut, Badan Kesehatan Dunia (WHO) dalam InfoDATIN Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018), secara umum menganjurkan konsumsi sayur dan buah sebanyak 400 gram/ hari yang terdiri dari 250 sayur (yang setara dengan 2 porsi atau 2 gelas sayur setelah dimasak dan ditiriskan) dan 150 gram buah (yang setara dengan 3 buah pisang ambon ukuran sedang atau 1 potong pepaya sedang atau 3 buah jeruk ukuran sedang).

1. **Hubungan Konsumsi Serat dan Kanker Kolorektal**

Penelitian yang dilakukan oleh (Godos et al., 2016) menyebutkan bahwa berdasarkan bukti epidemiologi, bahan makanan seperti sayur, buah, dangan utuh dapat menurunkan risiko kanker kolorektal (Swari et al., 2019). Hal ini diakibatkan oleh kandungan serat, PUFA, polifenol, dan vitamin yang memiliki peran untuk mencegah karsinogenesis kolorektal. Sejalan dengan pernyataan tersebut, menurut (Kunzmann et al., 2015) pada penelitian 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% (95% CI: 2-24) lebih rendah terkena kanker kolorektal. Disamping itu menurut penelitian yang dilakukan oleh Schwingshackl et al., (2018), menyatakan bahwa hubungan terbalik diamati untuk biji-bijian dengan RR30g/hari: 0,95 (95% CI 0,93-0,97), sayuran dengan RR100g/hari: 0,97 (95% CI 0,96-0,98), dan buah dengan RR100g/d 0,97 (95% CI 0,95-0,99), sedangkan hubungan positif untuk daging merah dengan RR100g/d 1,12 (95% CI 1,06-1,19) dan daging olahan dengan RR50g/d 1,17 (95% CI 1,10-1,23), hal ini yang berarti tingginya konsumsi biji-bijan, sayuran, dan buah-buahan justru dapat menurunkan terjadinya kanker kolorektal sedangkan semakin tinggi konsumsi daging merah dan daging olahan akan menyebabkan peningkatan risiko terjadinya 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 (95% CI 0.11-0.21).

## **Konsumsi Kalsium**

1. **Definisi Kalsium**

Kalsium adalah mineral yang paling berlimpah di dalam tubuh, terutama ada di kerangka atau tulang. Kalsium selain melayani peran dan fungsi struktur tubuh, tetapi juga berfungsi sebagai cadangan jika diet kalsium tidak memadai. Asupan kalsium yang rendah telah dikaitkan dengan banyak gangguan. Ketika cadangan fungsional (kerangka) semakin habis secara kronis untuk mempertahankan kadar serum kalsium normal, kemudian terjadi massa tulang yang rendah dan dapat menyebabkan osteoporosis. Jumlah kalsium yang sedikit (kalsium tidak terserap) dapat meningkatkan kerentanan terhadap kanker usus besar dan batu ginjal (Sutiari, 2017).

1. **Mekanisme dan Konsumsi yang Dianjurkan**

Penurunan risiko 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.

Kalsium 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 (M. Song et al., 2015). Menurut Damayanti et al., (2017) dalam Gizi dalam Daur Kehidupan Badan PPSDM Kesehatan, baik laki-laki maupun perempuan dewasa (19-29 tahun) sama-sama membutuhkan asupan kalsium sebanyak 1000 mg dan sedangkan pada dewasa dengan usia 30-49 tahun sama-sama membutuhkan asupan kalsium sebanyak 800 mg.

1. **Makanan Sumber Kalsium**

Kalsium dapat diperoleh dari susu, ikan, dan kacang-kacangan. Salah satu sumber makanan yang mengandung kalsium dan dapat menurunkan risiko terjadinya kanker kolorektal adalah produk susu. Di Amerika Serikat yang 70% kalsium diperoleh dari produk dairy, produk susu dan makanan yang mengandung campuran bahan dasar susu (Damayanti et al., 2017). 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 RR 0,80 (95% CI: 0,70-0,91) dan total susu RR: 0,82 (95% CI: 0,76-0,88) dibandingkan dengan risiko kanker kolorektal terkait dengan konsumsi produk susu yang lebih rendah. Disamping itu penelitian yang dilakukan oleh Schwingshackl et al., (2018), menyatakan bahwa dan susu dengan RR200g/d 0,93 (95% CI 0,91-0,94) hal ini berarti bahwa konsumsi 200 gram susu per hari dapat menurunkan risiko terjadinya kanker kolorektal sebesar 0.93 (menurunkan 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% atau RR400 g/hari 0.87 (95% CI: 0.83-0.90) dan peningkatan asupan susu 200 g/hari dikaitkan dengan penurunan risiko kolorektal 6% atau RR 0.94 (95% CI: 0.92-0.96).

1. **Hubungan Kalsium dengan Kanker Kolorektal**

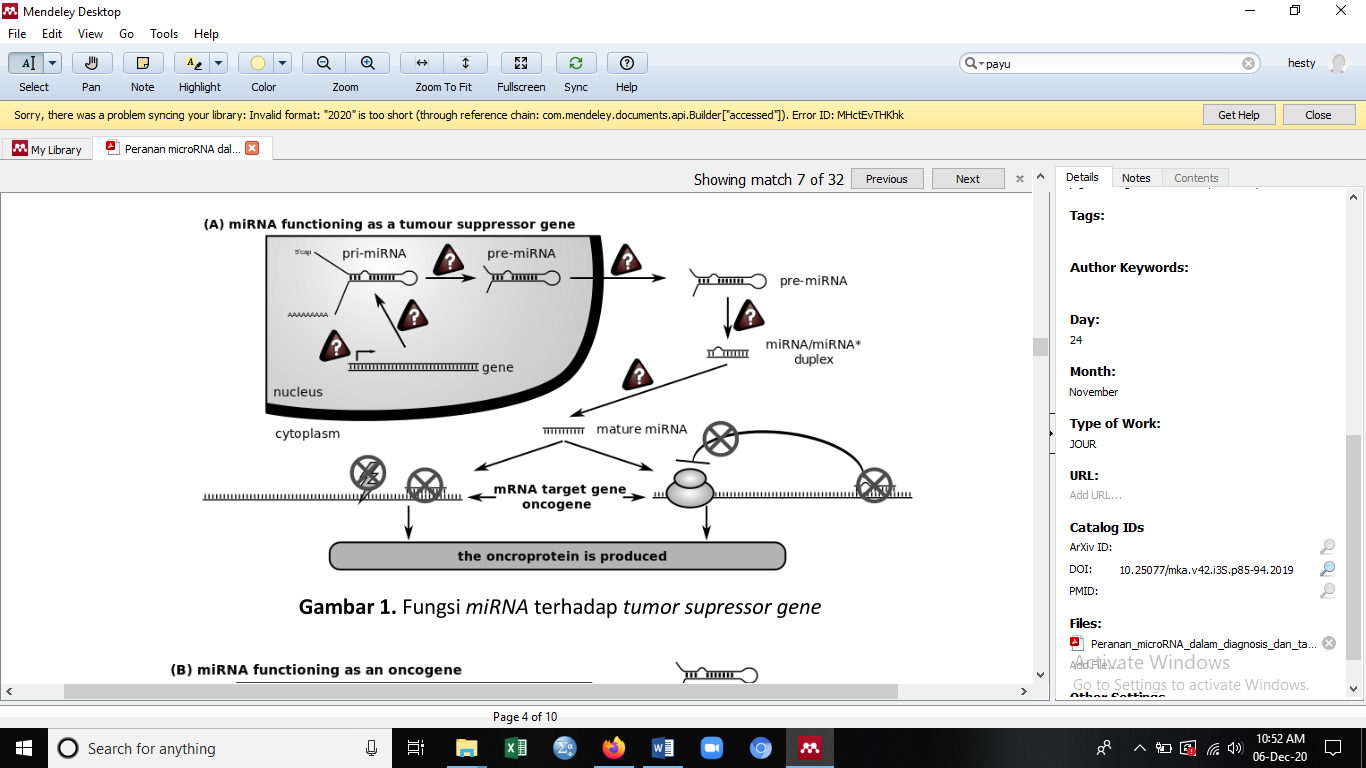
Menurut penelitian Galas et al., (2013) studi di Polandia menunjukkan bahwa diet tinggi kalsium mampu menurunkan risiko terjadinya karsinoma kolorektal, seseorang yang mengkonsumsi kalsium >1000 mg/hari berisiko 30% lebih rendah terkena karsinoma kolorektal daripada seseorang dengan asupan kalsium yang rendah (OR = 0,70, 95% CI: 0,51-0,96) 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 OR 0.16 (95% confidence interval (CI): 0.11-0.24 untuk pria dan OR 0.16 (95% CI: 0.09-0.29) untuk wanita, yang berarti pada laki-laki dan wanita yang mengkonsumsi kalsium dengan asupan tertinggi (≥567 mg/hari) mengurangi risiko kanker kolorektal sebesar 0.16 (84% menurunkan resiko) daripada laki-laki dan wanita yang tidak mengkonsumsi serat setiap hari.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Keum et al., (2014) ,menyatakan bahwa untuk asupan kalsium total, setiap peningkatan 300 mg/hari dikaitkan dengan sekitar 8% penurunan risiko kanker kolorektal (RR = 0.92, 95% CI = 0.89–0.95).

## **Biomarker miRNA**

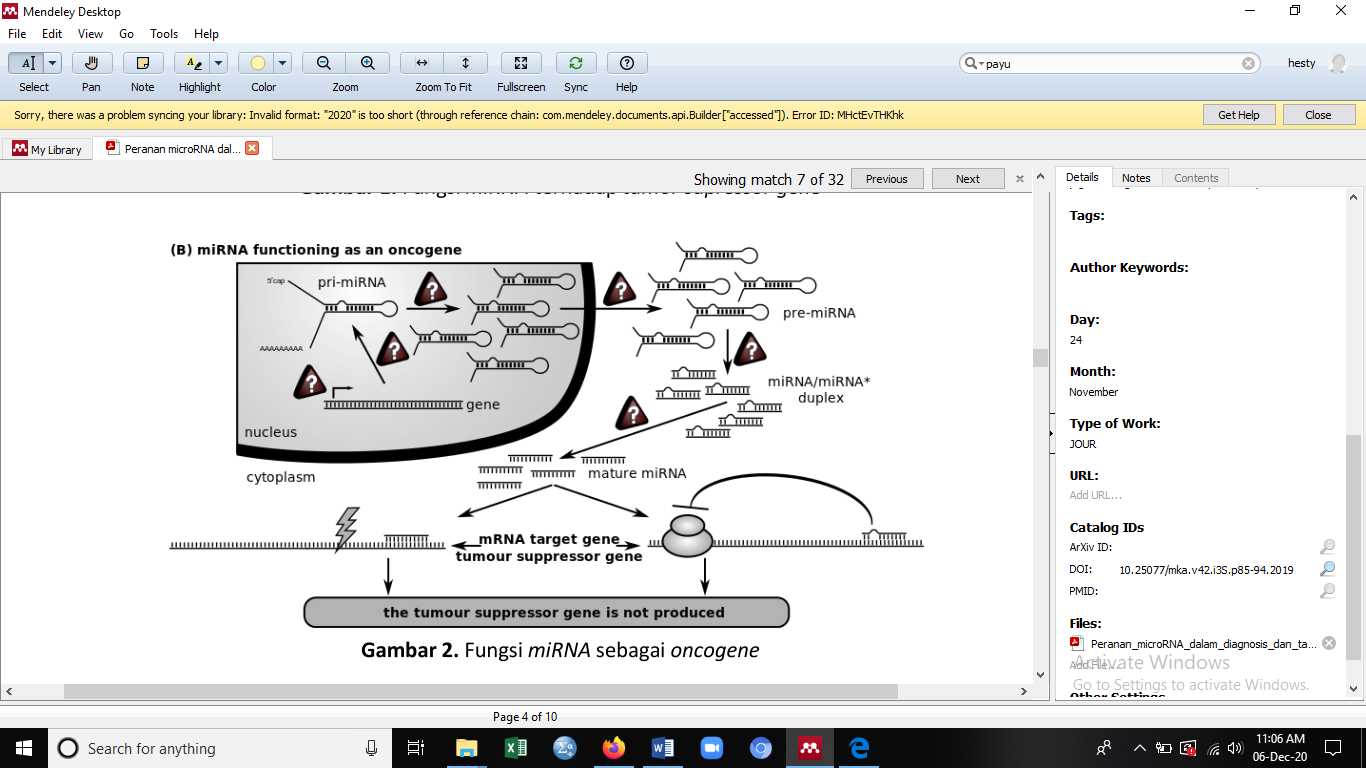
* + - 1. **Pengertian dan Fungsi microRNA atau miRNA**

MicroRNAs (miRNAs) adalah RNA non-coding pendek dari 20 - 24 nukleotida yang memainkan peran penting di hampir semua jalur biologis pada mamalia dan organisme multiseluler lainnya. Oleh karena itu, miRNA mempengaruhi banyak proses terkait kanker seperti proliferasi, kontrol siklus sel, apoptosis, diferensiasi, migrasi dan metabolisme (Jansson & Lund, 2012). Menurut Visone & Croce, (2009), dalam mengatur siklus sel, miRNA juga berhubungan dengan protein supresor tumor, yaitu p53 dan pRB. Beberapa microRNA dapat menghambat fungsi protein supresor tumor sehingga fungsinya untuk mengontrol proliferasi sel berkurang. Pada kondisi normal, aktivitas berbagai molekul regulator ini berjalan seimbang. Namun pada kondisi patologis seperti kanker terjadi aktivitas proliferasi yang meningkat, salah satunya karena kegagalan regulasi siklus sel oleh miRNA.



Gambar 3. miRNA sebagai Tumor Suppressor Gene

(Sumber: Harahap, 2019)



Gambar 4. MiRNA sebagai onkogen

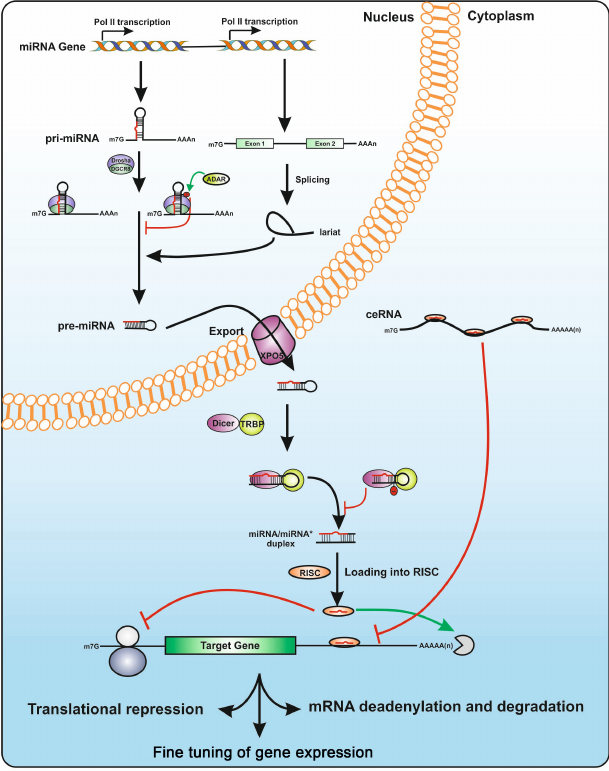
(Sumber: Harahap, 2019)

MicroRNAs (miRNAs) dapat berfungsi sebagai onkogen maupun tumor suppressor gene, tergantung mRNA sasarannya (Gambar 3 dan 4). Kelainan pada miRNA, baik ekspresi berlebihan maupun delesi, dapat berpengaruh pada berbagai proses seluler, termasuk transformasi ganas. Dalam beberapa tahun terakhir, berbagai jenis miRNA yang berperan pada keganasan telah dapat diidentifikasi, bahkan selain dalam jaringan tumor juga dapat diidentifikasi dan diukur kadarnya dalam serum sebagai circulating/ *cell free* miRNA, sehingga di kemudian hari dapat digunakan sebagai biomarker non-invasif untuk diagnosis maupun prognosis dan pemantauan kanker (Kresno, 2011).

Perubahan ekspresi miRNA pada jaringan tumor tertentu dibanding jaringan normal menjadi dasar berbagai studi untuk mempelajari keterlibatan miRNA pada karsinogenesis. Dua mekanisme keterlibatan miRNA pada karsinogenesis yaitu: ekspresi miRNA yang meningkat/*Upregulation* pada kanker menunjukkan fungsinya sebagai onkogen, sedangkan ekspresinya yang menurun/*Downregulation* pada kanker menjelaskan fungsinya sebagai supresor tumor (Visone & Croce, 2009).

Menurut Wikipedia (2020), Onkogen adalah [gen](https://id.wikipedia.org/wiki/Gen) yang termodifikasi sehingga meningkatkan keganasan sel [tumor](https://id.wikipedia.org/wiki/Tumor). Onkogen umumnya berperan pada tahap awal pembentukan tumor. Onkogen meningkatkan kemungkinan sel normal menjadi sel tumor, yang pada akhirnya dapat menyebabkan [kanker](https://id.wikipedia.org/wiki/Kanker). Riset terbaru menunjukkan bahwa [RNA](https://id.wikipedia.org/wiki/RNA) pendek (*small* RNA) sepanjang 21-25 [nukleotida](https://id.wikipedia.org/w/index.php?title=Nukelotida&action=edit&redlink=1) yang dikenal sebagai [RNA mikro](https://id.wikipedia.org/w/index.php?title=RNA_mikro&action=edit&redlink=1) ([miRNA](https://id.wikipedia.org/wiki/MiRNA)) dapat mengontrol onkogen. Sedangkan tumor suppressor gen atau antionkogen adalah gen seluler yang secara normal berfungsi untuk mencegah perkembangan tumor. Ketika gen ini bermutasi menyebabkan kehilangan atau penurunan fungsinya, sel dapat berkembang menjadi kanker, biasanya dalam kombinasi dengan perubahan genetik lainnya. Hilangnya gen ini mungkin bahkan lebih penting daripada aktivasi proto-onkogen/ [onkogen](https://id.wikipedia.org/wiki/Onkogen) untuk pembentukan berbagai jenis sel kanker manusia (Wikipedia, 2019b).

* 1. **Biogenesis miRNA**

****

Gambar 5. Biogenesis miRNA

(Sumber: Gama-Carvalho et al., 2014)

Biogenesis miRNA diawali transkripsi yang diperantarai enzim RNA polymerase II, sehingga dihasilkan molekul transkripsi primer (pri-miRNA) dengan panjang 1-3 kb, memiliki cap pada ujung 5‟,dan poliadenilasi pada ujung 3‟, strukturnya mirip *protein-coding* mRNA. Selanjutnya menurut Angelina & Kodariah (2016), pri-miRNA membentuk struktur hairpin dengan ujung berbentuk loop dan bergabung dengan kompleks mikroprosesor (500-650 kDa) yang terdiri atas enzim Drosha (suatu RNase III endonuclease) serta protein kofaktor *Digeorge Syndrome Critical Region* 8 (DGCR8) menghasilkan pre-miRNA dengan panjang 65 nukleotida Pre-miRNA ditranspor dari inti ke sitoplasma oleh Exportin-5 (XPO5 ) suatu keluarga reseptor Ran transport. Di sitoplasma, pre-miRNA dipotong oleh enzim bernama *dicer* (suatu RNase III endonuclease) menjadi *double strand* RNA/ds-RNA yang disebut *miRNA:miRNA\* duplex*. Pematangan miRNA terjadi melalui pemisahan ikatan duplex oleh enzim helikase, menjadi miRNA matang dan miRNA\* (Angelina & Kodariah, 2016 dalam Clark & Pazdernik, 2012 dan Melo & Esteller, 2014).

Bentuk miRNA matang dalam bentuk rantai tunggal dengan panjang 22 nukleotida, bergabung dengan *RNA-induced silencing complex* (RISC) yang terdiri atas dicer, *transactivation-responsive* *RNA-binding protein* (TRBP), dan Argonaute2 (AGO2) untuk meregulasi ekspresi gen, sedangkan miRNA\* akan segera didegradasi. Regulasi ekspresi gen oleh miRNA bergantung pada ikatan spesifik 6-7 nukleotida dari ujung 5‟nya dengan 3’ *untranslated* *region* (3‟UTR) pada mRNA target. Jika miRNA berikatan sempurna dengan mRNA target, maka mRNA target akan didegradasi, jika ikatannya tidak sempurna menyebabkan inhibisi translasi, sehingga tidak terbentuk protein (Angelina & Kodariah, 2016 dalam V. Kumar et al., 2014 dan MacFarlane & R Murphy, 2010).

* 1. **MiRNA sebagai biomarker Diagnosa atau Deteksi Dini Kanker Kolorektal**

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).

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% [CI]: 72% -79%), 64% (interval kepercayaan 95% [CI]: 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.

1. **KERANGKA TEORI**

Faktor Risiko Kanker Kolorektal:

Kanker Kolorektal

Biomarker miRNA sebagai deteksi dini penyakit kanker kolorektal

Faktor Risiko yang dapat diubah:

Faktor Risiko yang tidak dapat diubah:

Usia

Riwayat penyakit

Riwayat keluarga

Obesitas

Kurang Aktifitas Fisik

Konsumsi Alkohol dan Merokok

Konsumsi Tinggi Daging Merah

Rendah Serat dan Kalsium

Risiko Terjadinya Penyakit Kanker Kolorektal

Gambar SEQ Gambar \\* ARABIC 6. Kerangka Teori Penelitian

Gambar 6. Kerangka Teori Penelitian.

Keterangan :

: Variabel yang diteliti

: Variabel yang tidak diteliti

1. **KERANGKA KONSEP PENELITIAN**

Konsumsi Serat

Konsumsi Kalsium

Risiko Terjadinya Penyakit Kanker Kolorektal

Deteksi dini penyakit Kanker Kolorektal

miRNA

Gambar 7. Kerangka Konsep Penelitian.