

**FAKTOR RISIKO YANG BERHUBUNGAN DENGAN
KEJADIAN KANKER KOLOREKTAL DI RSUD
DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR
LAMPUNG TAHUN 2013–2016**

(Skripsi)

**Oleh
ANDIKA RIDWAN NUGRAHA HARAHAP**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

**FAKTOR RISIKO YANG BERHUBUNGAN DENGAN
KEJADIAN KANKER KOLOREKTAL DI RSUD
DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR
LAMPUNG TAHUN 2013–2016**

Oleh
ANDIKA RIDWAN NUGRAHA HARAHAP

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

ABSTRACT

RISK FACTOR ASSOCIATED WITH INCIDENCE OF COLORECTAL CANCER IN RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIOD 2013–2016

By

ANDIKA RIDWAN NUGRAHA HARAHAP

Background: Colorectal cancer is a malignant neoplasm originating or growing in the colon and/or rectum which become one of malignant diseases with the highest prevalency in Indonesia. The purpose of this research is to determine the association between risk factors with incidence of colorectal cancer in RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

Methods: This research was conducted from May to July 2017 at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung, using observational analytic method and case-control design. The sample on this research consisted of 92 respondents, which was determined using total sampling technique. Measurement method used in the form of interviews and the medical records. Data was processed using statistical test with 0,05 confidence level.

Result: The result of Chi-square test showed that there is an association between age ($p = 0,01$), physical activity ($p = 0,001$), smoking history ($p = 0,001$), alcohol consumption history ($p = 0,021$), and diabetes melitus history ($p = 0,012$) with incidence of colorectal cancer.

Conclusion: There is an association between age, physical activity, smoking history, alcohol consumption histoy, and diabetes melitus history with incidence of colorectal cancer in RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

Keywords: risk factor, incidence, colorectal cancer

ABSTRAK

FAKTOR RISIKO YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN KANKER KOLOREKTAL DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG TAHUN 2013–2016

Oleh

ANDIKA RIDWAN NUGRAHA HARAHAP

Latar Belakang: Kanker kolorektal adalah neoplasma ganas yang berasal atau tumbuh di dalam usus besar dan atau rektum yang menjadi salah satu penyakit keganasan dengan prevalensi tertinggi di Indonesia. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan faktor risiko dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

Metode: Penelitian ini dilakukan pada bulan Mei sampai Juli tahun 2017 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung, dengan menggunakan metode observasi analitik dan desain kasus-kontrol. Sampel penelitian ini terdiri dari 92 responden, yang ditentukan dengan menggunakan teknik *total sampling*. Metode pengukuran yang digunakan berupa hasil wawancara dan data rekam medis. Data diolah menggunakan uji statistik dengan tingkat kepercayaan 0,05

Hasil: Hasil uji *Chi-square* didapatkan terdapat hubungan antara usia ($p = 0,01$), aktivitas fisik ($p = 0,001$), riwayat merokok ($p = 0,001$), riwayat konsumsi alkohol ($p = 0,021$), dan riwayat diabetes melitus ($p = 0,012$) dengan kejadian kanker kolorektal.

Simpulan: Terdapat hubungan antara usia, aktivitas fisik, riwayat merokok, riwayat konsumsi alkohol, dan riwayat diabetes melitus dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr.H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

Kata kunci: faktor risiko, kejadian, kanker kolorektal

Judul Skripsi : **FAKTOR RISIKO YANG BERHUBUNGAN
DENGAN KEJADIAN KANKER KOLOREKTAL
DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK
BANDAR LAMPUNG TAHUN 2013-2016**

Nama Mahasiswa : **Andika Ridwan Nugraha Harahap**

No. Pokok Mahasiswa : 1318011012

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran




dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA
NIP 19790701 200812 1 003


dr. Syazili Mustofa, S.Ked., M.Biomed.
NIP 19830713 200812 1 003

MENGETAHUI

Dekan Fakultas Kedokteran




Dr. Dyah Wulan S.R. Wardani, S.K.M., M.Kes.
NIP 19720628 199702 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA

Sekretaris : dr. Syazili Mustofa, S.Ked., M.Biomed.

Penguji

Bukan Pembimbing : Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. Dyah Wulan S.R. Wardani, S.K.M., M.Kes.

NIP. 19720628 199702 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 01 Juli 2019

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul "FAKTOR RISIKO YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN KANKER KOLOREKTAL DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG TAHUN 2013–2016" adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat atau yang disebut plagiarism.
2. Hak intelektual dan karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Juli 2019

Pembuat Pernyataan



Andika Ridwan Nugraha Harahap

NPM. 1318011012

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Riau pada tanggal 7 Agustus 1994, sebagai anak kedua dari dua bersaudara. Penulis merupakan putra dari Bapak Ismail Harahap dan Ibu Tetty Chaerani Siagian.

Pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) diselesaikan di TK Al-Washliyah pada tahun 2000, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Taman Asuhan pada tahun 2006, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Negeri 157 Jakarta pada tahun 2009, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Negeri 14 Jakarta pada tahun 2012.

Tahun 2013, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah aktif pada organisasi Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebagai Anggota Muda BEM FK UNILA pada tahun pertama dan Staf Biro Dana Usaha BEM FK UNILA pada tahun kedua.

SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan kehadiran Allah SWT, karena atas rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Sholawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad S.A.W.

Skripsi penulis dengan judul “Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Kanker Kolorektal di RSUD Dr. H.Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2013–2016” ini, merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. Dyah Wulan S.R.Wardani, S.K.M., M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan selaku Pembimbing Akademik dari atas kesediannya memberikan arahan, masukan, dan motivasi selama proses pembelajaran;
3. dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA., selaku Pembimbing Utama atas kesediaannya dalam meluangkan waktu disela-sela kesibukannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, nasehat, motivasi dan bantuan bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;

4. dr. Syazili Mustofa, S.Ked., M.Biomed., selaku Pembimbing Pendamping atas semua bantuan, saran, bimbingan serta pengarahan yang luar biasa ditengah kesibukan beliau untuk membantu dalam penyusunan skripsi ini;
5. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA., selaku Pembahas atas kesediaannya dalam memberikan koreksi, kritik, saran, nasehat, motivasi, dan bantuan untuk perbaikan penulisan skripsi yang dilakukan oleh penulis;
6. Ibunda tercinta, Tetty Chaerani Siagian, terima kasih untuk selalu mendoakan demi tercapainya semua cita-cita penulis. Terima kasih atas cinta dan kasih sayang yang telah diberikan. Terima kasih atas dukungan, nasihat, motivasi, dan segala pengorbanan yang telah dilakukan demi tercapainya masa depan yang baik bagi penulis;
7. Ayahanda, Ismail Harahap, terimakasih untuk segala cinta dan kasih sayang yang selalu dipanjatkan dalam do'a. Terima kasih atas segala pengorbanan, dorongan, motivasi, dan pembelajaran hidup yang telah diberikan demi tercapainya cita-cita penulis;
8. Kakak tercinta, Pradila Syahfitri Harahap, yang menjadi penghibur atas segala gundah gulana selama proses penulisan skripsi, terima kasih atas segala motivasi dan nasihat yang telah diberikan;
9. Seluruh Staf Dosen FK Unila atas ilmu dan pengalaman berharga yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan yang menjadi landasan untuk mencapai cita-cita;
10. Seluruh Staf Akademik, TU dan Administrasi FK Unila, serta pegawai yang turut membantu dalam proses penelitian skripsi;

11. Teman-teman satu bimbingan: Serafina, Tiffany, Intan Damaya, Wulan, terima kasih telah memberikan bantuan dan dukungannya kepada penulis ;
12. Teman-teman yang telah banyak membantu selama pengerjaan skripsi: M. Azzaky Bimandama, Aulian Mediansyah, Mentariasih Maulida, Indira Malahayati, Tesia Iryani, terima kasih telah meluangkan waktunya untuk memberikan bantuan dan dukungan dalam menyelesaikan penulisan skripsi;
13. Teman-teman Kuliah Kerja Nyata: Aini Puspita Sari, Bagus Putri Ramadhani, Bayu Ismoyo, Muhammad Ridho, Risqi Kurnia Suci, dan Winda Styani Yuliawati yang telah berbagi ilmu dan pengalaman dalam bermasyarakat selama 60 hari sebagai salah satu tugas menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran;
14. Sahabat-sahabat angkatan 2013 dan seluruh keluarga besar FK Unila yang tidak bisa disebutkan satu persatu. Terima kasih atas kebersamaan dan kerja sama dalam mengemban ilmu.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Akan tetapi, sedikit harapan semoga skripsi yang sederhana ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua. Amin YRA.

Bandar Lampung, Juli 2019

Penulis

Andika Ridwan Nugraha Harahap

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Bagi Peneliti	5
1.4.2 Bagi Instansi Kesehatan	5
1.4.3 Bagi Masyarakat	6
1.4.4 Bagi Peneliti Lain	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Kolon dan Rektum.....	7
2.1.1 Anatomi	7
2.1.2 Fisiologi	10
2.1.3 Histologi	11
2.2 Kanker Kolorektal	13
2.2.1 Definisi Kanker Kolorektal	13
2.2.2 Epidemiologi Kanker Kolorektal	13
2.2.3 Faktor Risiko Kanker Kolorektal	14
2.2.4 Patogenesis Kanker Kolorektal	27
2.2.5 Gejala Klinis Kanker Kolorektal	28
2.2.6 Diagnosis Kanker Kolorektal	29
2.2.7 Derajat Histopatologi Kanker Kolorektal.....	30
2.2.8 Stadium Kanker Kolorektal	31
2.2.9 Penatalaksanaan Kanker Kolorektal.....	34
2.2.10 Prognosis Kanker Kolorektal	34
2.3 Kerangka Teori	35
2.4 Kerangka Konsep.....	37
2.5 Hipotesis	37
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian.....	38

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	38
3.3 Populasi dan Sampel.....	38
3.3.1 Populasi	38
3.3.2 Sampel	39
3.4 Kriteria Penelitian	39
3.5 Identifikasi Variabel	40
3.5.1 Variabel Bebas.....	40
3.5.2 Variabel Terikat.....	40
3.6 Definisi Operasional	41
3.7 Prosedur Penelitian	42
3.8 Pengumpulan Data.....	42
3.9 Pengolahan Data	42
3.10 Analisis Data.....	43
3.10.1 Analisis Univariat	43
3.10.2 Analisis Bivariat	43
3.11 Etika Penelitian.....	44
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil Penelitian.....	45
4.1.1 Karakteristik Penelitian.....	45
4.1.2 Analisis Bivariat.....	47
4.2 Pembahasan	51
4.3 Keterbatasan Penelitian	58
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	59
5.2 Saran	60
DAFTAR PUSTAKA	61

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Stadium Kanker Kolorektal Berdasarkan Klasifikasi TNM	33
2. <i>5-years Survival Rate</i> Berdasarkan Stadium.....	35
3. Definisi Operasional	41
4. Distribusi Frekuensi Karakteristik Subjek Penelitian	46
5. Hasil Uji <i>Chi-Square</i> Faktor Usia dengan Kejadian Kanker Kolorektal ..	47
6. Hasil Uji <i>Chi-Square</i> Faktor Aktivitas Fisik dengan Kejadian Kanker Kolorektal	48
7. Hasil Uji <i>Chi-Square</i> Faktor Riwayat Merokok dengan Kejadian Kanker Kolorektal	49
8. Hasil Uji <i>Chi-Square</i> Faktor Riwayat Konsumsi Alkohol dengan Kejadian Kanker Kolorektal.....	50
9. Hasil Uji <i>Chi-Square</i> Faktor Riwayat Diabetes Melitus dengan Kejadian Kanker Kolorektal.....	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi Kolon dan Rektum	9
2. Histologi Kolon.....	11
3. Taut Recto-Anal.....	12
4. Hubungan Aktivitas Fisik dengan Mutasi Gen pada Kanker Kolorektal..	18
5. Nikotin Menginduksi Proliferasi dan Migrasi Sel Kanker.....	21
6. Efek CYPE21 dan Asetaldehid pada Kerusakan dan Perbaikan DNA.....	23
7. Mekanisme Stimulasi dan Aktivasi Jalur Sinyal oleh Insulin	25
8. Derajat Histopatologi Kanker Kolorektal	31
9. Kerangka Teori	36
10. Kerangka Konsep.....	37
11. Diagram Prosedur Penelitian	42

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal adalah kanker yang terdapat pada kolon dan/atau rektum. Kanker ini disebut kanker kolon atau kanker rektum bergantung darimana kanker tersebut berawal. Kanker kolon dan kanker rektum sering digabungkan bersama karena memiliki banyak kesamaan (*American Cancer Society*, 2015). Kanker kolorektal adalah kanker penyebab kematian utama pada akhir tahun 1940 dan awal tahun 1950. Saat ini, kanker kolorektal menjadi kanker penyebab kematian keempat di dunia setelah kanker paru, hati, dan perut dengan satu hingga dua juta kasus baru dan kematian sekitar enam ratus ribu per tahun. Insidens tertinggi ditemukan di Eropa, Amerika Utara, dan Oseania (Brenner *et al.*, 2014; Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Kanker kolorektal juga merupakan masalah yang penting di Asia. Insidensi di Jepang, yang dahulu rendah, sekarang meningkat hingga level pertengahan seperti di Inggris (Yee *et al.*, 2009; Robbins, 2017). Hal yang sama terjadi di Indonesia dengan jumlah kasus kanker kolorektal merupakan kanker ketiga terbanyak. Berdasarkan data dari Rumah Sakit Kanker Dharmais, pada tahun 2010 kanker kolorektal memiliki jumlah kasus 1,8 per 100.000 penduduk dan

hingga saat ini kanker kolorektal tetap termasuk dalam 10 besar kanker yang sering terjadi (Haq, 2014).

Di Provinsi Lampung, khususnya Kota Bandar Lampung juga telah dilakukan penelitian bertempat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang menunjukkan peningkatan kejadian kanker kolorektal setiap tahunnya. Disebutkan bahwa terdapat 31 kasus pada tahun 2004–2005 dan meningkat menjadi 86 kasus pada tahun 2007–2009 (Malindasari, 2009; Haq, 2014).

Etiologi kanker kolorektal sampai saat ini belum diketahui dengan jelas, namun beberapa faktor risiko seperti usia, riwayat keluarga, pola diet tertentu, merokok, mengonsumsi alkohol, dan aktivitas fisik yang kurang diduga mempengaruhi seseorang menjadi lebih mungkin untuk menderita kanker kolorektal (*American Cancer Society*, 2015). Masalah utama dalam penanggulangan kanker adalah kurangnya pengetahuan masyarakat tentang kanker dan kesadaran masyarakat untuk melakukan perilaku hidup sehat untuk mengurangi risiko kanker. Akibatnya sebagian besar kanker ditemukan pada stadium lanjut dan sulit ditanggulangi, sehingga memberikan beban yang besar bagi pasien kanker dan keluarganya (Yayasan Kanker Indonesia, 2016).

Faktor risiko secara garis besar terbagi menjadi dua yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah usia, ras, jenis kelamin, dan riwayat keluarga (Rahdi *et al.*, 2015; Khosama, 2015). Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa kejadian kanker kolorektal meningkat pada usia di atas 50 tahun, tetapi

penelitian di Indonesia menyatakan terdapat kecenderungan untuk terjadi kanker kolorektal pada usia yang lebih muda. Lebih dari 30% kasus kanker kolorektal di Indonesia ditemukan pada pasien yang berusia 40 tahun atau lebih muda (Abdullah *et al.*, 2012; *American Cancer Society*, 2015). Insidens kanker kolorektal juga sedikit lebih banyak ditemukan pada laki-laki daripada perempuan dengan perbandingan 19,4 dan 15,5 per 100.000 penduduk (Abdullah, 2014).

Faktor risiko kanker kolorektal yang dapat dimodifikasi diantaranya adalah aktivitas fisik, diet, merokok, konsumsi alkohol, dan diabetes. Aktivitas fisik reguler dan diet sehat membantu menurunkan risiko kanker kolorektal. Merokok, konsumsi alkohol, dan diabetes memiliki hubungan terhadap peningkatan kejadian kanker kolorektal (Khosama, 2015). Pada penelitian yang dilakukan oleh Hurley *et al.* (2013) didapatkan bahwa terdapat peningkatan risiko terkena kanker kolorektal sebesar 30% pada wanita yang merokok dibandingkan dengan yang tidak pernah merokok. Disamping itu, sebesar 12% kematian kanker kolorektal disebabkan oleh kebiasaan merokok (Khosama, 2015).

Mengonsumsi alkohol memiliki hubungan terhadap perkembangan kanker kolorektal dan merupakan faktor risiko kanker kolorektal pada usia muda (Khosama, 2015). Orang yang memiliki riwayat diabetes juga memiliki risiko terkena kanker kolorektal. Penelitian yang dilakukan oleh Boyle *et al.* (2014) menunjukkan bahwa pada pasien diabetes terdapat peningkatan risiko sebesar 73% bila dibandingkan dengan orang-orang tanpa diabetes.

Penelitian di Bandar Lampung, khususnya di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek mengenai faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian kanker kolorektal belum banyak diteliti. Dengan mempertimbangkan hal di atas, maka peneliti tertarik untuk meneliti lebih jauh tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian kanker kolorektal, terutama dalam menganalisis adanya hubungan usia, aktivitas fisik, merokok, konsumsi alkohol, dan riwayat penyakit diabetes melitus dengan kejadian kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2013–2016.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Apakah terdapat hubungan usia dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung?
2. Apakah terdapat hubungan aktivitas fisik dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung?
3. Apakah terdapat hubungan merokok dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung?
4. Apakah terdapat hubungan mengonsumsi alkohol dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung?
5. Apakah terdapat hubungan riwayat penyakit diabetes melitus dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan pada penelitian ini adalah:

1. Mengetahui hubungan usia dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
2. Mengetahui hubungan aktivitas fisik dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
3. Mengetahui hubungan merokok dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
4. Mengetahui hubungan mengonsumsi alkohol dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
5. Mengetahui hubungan riwayat penyakit diabetes melitus dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat menambah pengetahuan serta pengalaman dalam membuat penulisan karya ilmiah serta menambah pemahaman tentang kanker kolorektal khususnya di Bandar Lampung.

1.4.2 Bagi Instansi Kesehatan

Penelitian ini dapat digunakan sebagai data masukan dan sumbangan pemikiran dalam rangka upaya pencegahan kanker kolorektal.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Penelitian diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai kanker kolorektal agar memperhatikan cara hidup sehat sebagai salah satu cara untuk mencegah kanker kolorektal.

1.4.4 Bagi Peneliti Lain

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah yang dapat digunakan untuk bahan penelitian yang lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kolon dan Rektum

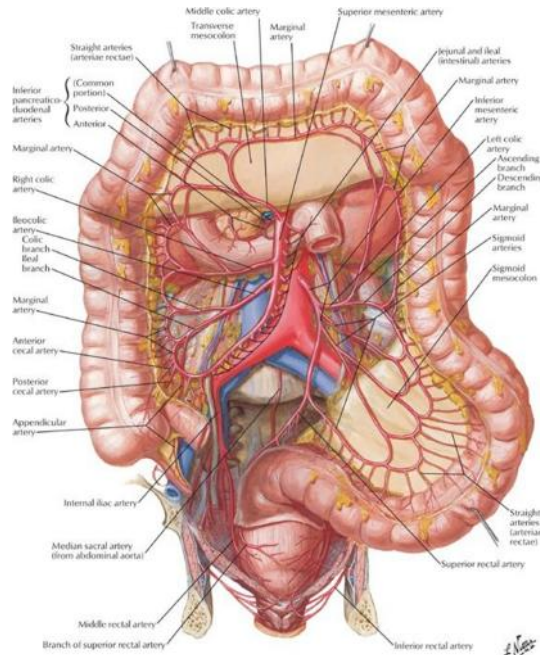
2.1.1 Anatomi

Secara embriologi, saluran pencernaan berasal dari usus primitif (*primitive gut*). Dalam perkembangannya usus primitif akan membentuk sebuah saluran buntu, masing-masing adalah usus depan (*foregut*) dan usus belakang (*hindgut*). Bagian tengah, usus tengah (*midgut*), untuk sementara tetap berhubungan dengan *yolk sac* melalui duktus vitelinus atau *yolk stalk*. Usus tengah akan berkembang menjadi bagian distal duodenum, jejunum, ileum, saekum, apendiks, kolon asendens, dan dua pertiga proksimal kolon transversum. Usus belakang akan menghasilkan sepertiga distal kolon transversum, kolon desendens, kolon sigmoideum, rektum, dan bagian atas kanalis analis (Sadler, 2018).

Usus besar merupakan tabung muskular berongga dengan panjang sekitar 5 kaki (sekitar 1,5 m) yang terbentang dari sekum sampai kanalis ani. Diameter usus besar lebih besar daripada usus kecil. Rata-rata sekitar 2,5 inci (sekitar 6,5 cm), dengan diameter yang semakin kecil mendekati anus. Usus besar dibagi menjadi sekum, kolon, dan

rektum. Sekum adalah bagian pertama usus besar dan beralih menjadi kolon ascendens. Pada sekum terdapat katup ileosekal dan apendiks yang melekat pada ujung sekum. Sekum menempati sekitar dua atau tiga inci pertama dari usus besar. Katup ileosekal mengontrol aliran kimus dari ileum ke sekum (Lindseth, 2005).

Kolon terdiri dari empat bagian yaitu kolon ascendens, transversum, descendens, dan sigmoideum yang saling menggantikan satu sama lain dalam suatu arcus. Kolon pertama-tama terletak di kanan intestinum tenue, kemudian berturut-turut ke superior dan anteriornya, kiri, dan akhirnya di inferior intestinum tenue. Kolon ascendens adalah bagian kedua intestinum crassum. Kolon berjalan di superior pada sisi kanan cavitas abdominalis dari caecum ke lobus dextra hepatis dan berbalik ke kiri pada flexura coli dextra. Kolon ascendens lebih sempit daripada caecum dan akibatnya terletak retroperitoneal di sepanjang sisi kanan dinding abdomen posterior. Kolon ascendens dipisahkan dari dinding abdomen anterolateral oleh omentum majus (Moore *et al.*, 2013). Pendarahan kolon ascendens dan flexura coli dextra terjadi melalui arteri ileocolica dan arteri colica dextra, cabang arteri mesenterica superior. Vena ileocolica dan vena colica dextra, anak cabang mesenterica superior, mengalirkan balik darah dari kolon ascendens (Moore & Agur, 2014).



Gambar 1. Anatomi Kolon dan Rektum (Netter, 2011)

Kolon transversum merupakan bagian *intestinum crassum* terbesar dan paling mobil. Bagian ini melintasi abdomen dari *flexura coli dextra* ke *flexura coli sinistra*, dan disini membentuk ke arah kaudal menjadi kolon descendens. Panjangnya antara 45–50 cm (Widjaja, 2009). Pendarahan colon transversum terutama terjadi melalui *arteria colica media*, cabang *arteria mesenterica superior*, tetapi memperoleh juga darah melalui *arteri colica dextra* dan *arteri colica sinistra*. Penyaluran balik darah dari colon transversum terjadi melalui *vena mesenterica superior* (Moore & Agur, 2014).

Kolon desenden melintas retroperitoneal dari *flexura coli sinistra* dan disini beralih menjadi colon sigmoideum. Kolon desendens panjangnya kurang lebih 25 cm (Widjaja, 2009; Moore & Agur, 2014).

Kolon sigmoideum menghubungkan kolon dengan rektum. Kolon ini meluas dari tepi pelvis sampai segmen sakrum ketiga untuk beralih jadi rektum. Perdarahan arteri kolon desendens diurus oleh arteri colica sinistra dan arteri sigmoidea superior. Rektum adalah bagian akhir intestinum crassum yang terfiksasi. Ke arah kaudal rektum berubah menjadi kanalis analis. Bagian ini merupakan lanjutan dari usus besar, yaitu kolon sigmoid dengan panjang sekitar 15 cm. Arteri rectalis superior, lanjutan arteri mesenterica inferior, memasok darah pada bagian proksimal rektum (Moore & Agur, 2014).

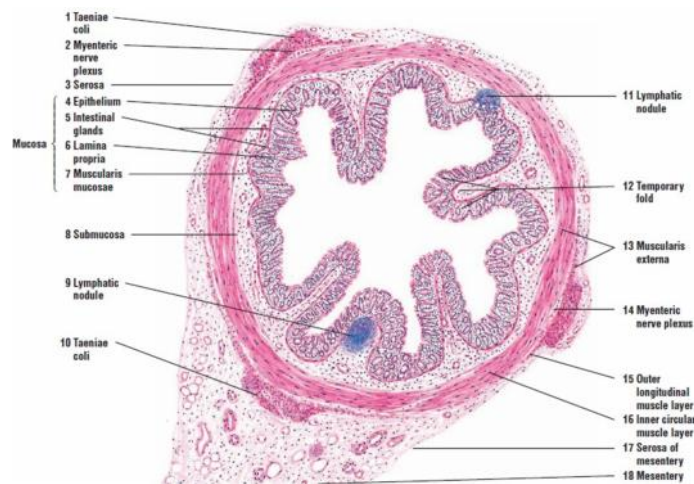
2.1.2 Fisiologi

Fungsi utama kolon adalah absorpsi air dan elektrolit dari kimus untuk membentuk feses yang padat dan penimbunan bahan feses sampai dapat dikeluarkan. Kebanyakan air dan elektrolit dalam kimus ini diserap di dalam kolon dan meninggalkan sekitar 100 mL dari cairan yang akan dieksresikan ke dalam feses. Kolon mengubah 1000–2000 mL kimus isotonik yang masuk setiap hari dari ileum menjadi tinja semipadat dengan volume sekitar 200–250 mL (Guyton & Hall, 2015; Ganong, 2019).

Di dalam usus besar tidak terjadi pencernaan karena tidak terdapat enzim-enzim pencernaan. Sebagian besar absorpsi dalam usus besar terjadi pada pertengahan proksimal kolon, sehingga bagian ini dinamakan kolon pengabsorpsi, sedangkan kolon bagian distal pada prinsipnya berfungsi sebagai tempat penyimpanan feses sampai waktu

yang tepat untuk ekskresi feses dan oleh karena itu disebut kolon penyimpanan. Banyak bakteri, khususnya basil kolon, bahkan terdapat secara normal pada kolon pengabsorpsi. Bakteri-bakteri ini mampu mencernakan sejumlah kecil selulosa, dengan cara ini menyediakan beberapa kalori nutrisi tambahan untuk tubuh (Guyton & Hall, 2015; Sherwood, 2015).

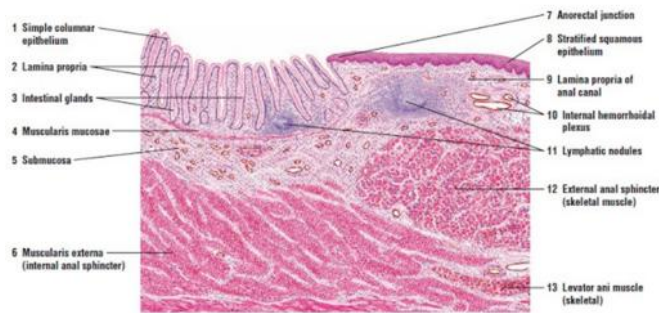
2.1.3 Histologi



Gambar 2. Histologi Kolon (Eroschenko, 2012)

Usus besar terdiri dari membran mukosa tanpa adanya lipatan kecuali pada bagian distalnya (rektum). Vili usus tidak dijumpai pada usus ini. Lapisan mukosa dipenetrasi diseluruh usus besar oleh kelenjar usus besar yang dilapisi oleh sel goblet, sel absorptif, dan sedikit sel enteroendokrin. Di dalam lamina propria, banyak dijumpai sel limfoid dan nodul yang sering kali menyebar sampai ke dalam submukosa. Banyaknya jaringan limfoid ini berkaitan dengan banyaknya bakteri di

dalam usus besar. Muskularis terdiri atas berkas-berkas longitudinal dan sirkular. Lapisan luarnya mengelompok dalam 3 pita longitudinal yang disebut taeniae coli. Pada kolon bagian intraperitoneal, tunika serosa ditandai dengan tonjolan kecil yang terdiri atas jaringan adiposa (Mescher, 2013).



Gambar 3. Taut Recto-Anal (Eroschenko, 2012)

Di dekat bagian awal usus besar terdapat apendiks yang merupakan evaginasi sekum. Apendiks ditandai dengan lumen yang relatif kecil dan irregular, kelenjar tubular yang lebih pendek dan kurang padat, dan tidak memiliki taeniae coli. Meskipun apendiks tidak memiliki fungsi pencernaan, struktur tersebut memiliki sejumlah besar folikel limfoid di dindingnya. Di daerah anus, membran mukosa membentuk sederetan lipatan memanjang, yaitu kolumna analis. Sekitar 2cm di atas muara anus, di taut recto-anal, lapisan mukosa usus diganti oleh lapisan epitel berlapis gepeng. Di daerah ini lamina propria mengandung suatu pleksus vena besar yang dapat menimbulkan hemoroid bila pleksus ini melebar dan menjadi varises (Mescher, 2013).

2.2 Kanker Kolorektal

2.2.1 Definisi Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal adalah suatu penyakit neoplasma ganas yang berasal atau tumbuh di dalam saluran usus besar (kolon) dan atau rektum (Sander, 2012).

2.2.2 Epidemiologi Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal adalah kanker urutan ketiga yang banyak yang menyerang pria dengan persentase 10% dan yang kedua terbanyak pada wanita dengan persentase 9,2% dari seluruh penderita kanker di seluruh dunia. Hampir 55 % kasus kanker kolorektal terjadi di negara maju dengan budaya barat. Terdapat variasi geografis dalam insidensi di seluruh dunia dimana insidensi tertinggi diperkirakan berada di Australia dan Selandia Baru dengan *Age Standardized Rate* (ASR) 44,8 pada pria dan 32,2 pada wanita per 100.000 (WHO, 2012).

Di Indonesia kanker kolorektal adalah keganasan yang sering terjadi baik pada pria dan wanita setelah kanker prostat dan kanker payudara dengan persentase 11,5% dari jumlah seluruh pasien kanker di Indonesia (WHO, 2012). Insidensi kanker kolorektal pada pria sebanding dengan wanita dan lebih banyak terjadi pada usia produktif. Hal ini berbeda dengan data yang diperoleh di negara barat dimana kanker biasanya terjadi pada pasien usia lanjut. Perbandingan insidensi pada laki-laki dan perempuan adalah 3 berbanding 1 dan kurang dari 50% kanker kolon dan rektum ditemukan di rektosigmoid (Sjamsuhidajat, 2015).

2.2.3 Faktor Risiko Kanker Kolorektal

Beberapa faktor risiko yang dapat mempengaruhi terjadinya kanker kolorektal antara lain:

a. Usia

Usia merupakan faktor paling relevan yang mempengaruhi risiko kanker kolorektal pada sebagian besar populasi. Risiko dari kanker kolorektal meningkat bersamaan dengan usia, terutama pada pria dan wanita berusia 50 tahun atau lebih, dan hanya 3% dari kanker kolorektal muncul dengan usia dibawah 40 tahun. Di Amerika, seseorang mempunyai risiko untuk terkena kanker kolorektal sebesar 5%. Kelompok terbesar peningkatan risiko kanker kolorektal adalah pada usia diatas 40 tahun. Seseorang dengan usia dibawah empat puluh tahun hanya memiliki kemungkinan menderita kanker kolorektal kurang dari 10%. Meskipun risiko kanker kolorektal meningkat setelah usia 50 tahun pada populasi umum, kanker ini juga dapat terjadi pada kelompok usia yang lebih muda, terutama yang memiliki riwayat penyakit yang sama (Bresalier, 2003; Mustofa & Kurniawaty, 2013).

Patomekanisme bagaimana usia dapat menyebabkan kanker kolorektal diduga disebabkan oleh adanya mutasi DNA sel penyusun dinding kolon yang terakumulasi seiring dengan bertambahnya umur serta penurunan fungsi sistem kekebalan dan bertambahnya akumulasi agen-agen karsinogenik (Wallace, 2005).

b. Genetik

Banyak kelainan genetik yang dikaitkan dengan keganasan kolorektal. Kanker kolorektal terjadi akibat dari kerusakan lokus yang mengontrol pertumbuhan sel. Perubahan dari kolonosit normal menjadi jaringan adenomatosa yang berujung menjadi kanker kolon melibatkan sejumlah mutasi yang mempercepat pertumbuhan sel. Terdapat dua mekanisme yang menimbulkan instabilitas genom dan berujung pada kanker kolorektal yaitu instabilitas kromosom (*chromosomal instability* atau CIN) dan instabilitas mikrosatelit (*microsatellite instability* atau MIN) (Abdullah, 2014).

Umumnya, kanker kolorektal berasal dari mekanisme instabilitas kromosom. Instabilitas kromosom merupakan hasil perubahan-perubahan besar pada kromosom seperti translokasi, amplifikasi, delesi, dan berbagai bentuk kehilangan alel lain disertai dengan hilangnya heterozigositas pada DNA yang berdekatan dengan lokasi kelainan-kelainan tersebut. Mekanisme yang lain yaitu instabilitas mikrosatelit disebabkan oleh hilangnya gen aktivitas perbaikan ketidakcocokan atau *mismatch repair gene* (Abdullah, 2014).

c. Diet

Beberapa penelitian menyatakan bahwa diet tinggi lemak berpotensi menyebabkan kanker kolorektal. Angka kematian dari kanker kolorektal berhubungan langsung dengan rata-rata konsumsi dari

kalori, daging, lemak dan minyak yang meningkatkan konsentrasi dari kolesterol darah dan angka kematian karena penyakit arteri koroner. Negara dengan angka kejadian kanker kolorektal yang tinggi, sebagian besar masyarakatnya mengonsumsi 40–45% lemak dari kebutuhan kalori total (Bresalier, 2003; Longo & Fauci, 2010).

Masyarakat yang diet tinggi lemak, tinggi kalori, daging dan diet rendah serat berkemungkinan besar untuk menderita kanker kolorektal pada kebanyakan penelitian. Ada dua hipotesis yang menjelaskan mekanisme hubungan kanker kolorektal. Teori pertama adalah pengakumulasian bukti epidemiologi untuk asosiasi antara resistensi insulin dengan adenoma dan kanker kolorektal. Mekanismenya adalah mengonsumsi diet yang berenergi tinggi mengakibatkan perkembangan resistensi insulin diikuti dengan peningkatan level insulin, trigliserida, dan asam lemak tak jenuh pada sirkulasi. Lemak dapat meningkatkan fungsi hati dalam mensintesis kolesterol dan asam empedu. Kolesterol dan asam empedu ini akan diubah oleh bakteri yang terdapat pada kolon menjadi asam empedu sekunder, metabolit kolesterol, dan substansi-substansi toksik yang dapat merusak mukosa kolon, dan nantinya akan menyebabkan meningkatnya proliferasi seluler. Kurangnya konsumsi serat juga menyebabkan timbulnya kanker pada daerah kolon. Serat mengandung komponen yang dapat membantu proses pencernaan. Contohnya sereal dapat meningkatkan pengeluaran feses dan mengurangi jumlah bahan-bahan yang bersifat karsinogen, sehingga

dapat mengurangi kontak bahan toksin terhadap mukosa dan meningkatkan pengeluarannya. Selulosa dan hemiselulosa menurunkan level enzim bakteri dan mengurangi aktivasi karsinogen (Bresalier, 2003; Mustofa & Kurniawaty, 2013).

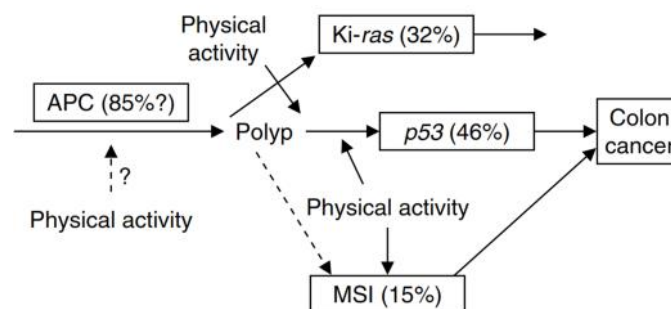
Hipotesis kedua adalah identifikasi berkelanjutan dari agen yang secara signifikan menghambat karsinogenesis kolon secara eksperimental. Dari pengamatan tersebut dapat disimpulkan mekanismenya, yaitu hilangnya fungsi pertahanan lokal epitel disebabkan kegagalan diferensiasi dari daerah yang lemah akibat terpapar toksin yang tidak dapat dikenali dan adanya respon inflamasi fokal, karakteristik ini didapat dari bukti teraktivasi enzim COX-2 dan stres oksidatif dengan lepasnya mediator oksigen reaktif. Hasil dari proliferasi lokal dan mutagenesis dapat meningkatkan risiko terjadinya adenoma dan *aberrant crypt foci*. Proses ini dapat dihambat dengan demulsi yang dapat memperbaiki lumen kolon, agen antiinflamasi, atau antioksidan. Kedua mekanisme tersebut, resistensi insulin yang berperan melalui tubuh dan kegagalan pertahanan fokal epitel, dapat menjelaskan hubungan antara diet dan risiko kanker kolorektal (Mustofa & Kurniawaty, 2013).

d. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik memiliki pengaruh terhadap respon imunitas. Sel *natural killer* (NK) dan makrofag adalah komponen yang penting

dari sistem imun karena merupakan lini pertama dalam pertahanan melawan perkembangan dan penyebaran dari keganasan sel. Aktivitas fisik diketahui dapat mempengaruhi aktivitas kedua sel ini dalam sirkulasi saat aktivitas fisik yang intens. Latihan yang teratur menunjukkan peningkatan aktivitas sel NK saat istirahat juga mempengaruhi kadar sitokin. Interleukin 1, *tumor necrosis factor* (TNF), dan interleukin 6 adalah sitokin yang disekresi makrofag yang memiliki efek langsung terhadap pertahanan tumor (Statterly, 2014).

Prostaglandin memiliki pengaruh terhadap pertumbuhan kanker pada studi dengan hewan. Prostaglandin (PG) F2a menghambat pertumbuhan tumor pada kolon dan meningkatkan motilitas usus, sedangkan PGE2 memperlambat motilitas usus dan meningkatkan proliferasi sel kolon terutama sel kanker. Aktivitas fisik yang tinggi diketahui dapat meningkatkan kadar dari PGF2a dan menghambat sintesis PGE (Statterly, 2014).



Gambar 4. Hubungan Aktivitas Fisik dengan Mutasi Gen pada Kanker Kolorektal (Statterly, 2014)

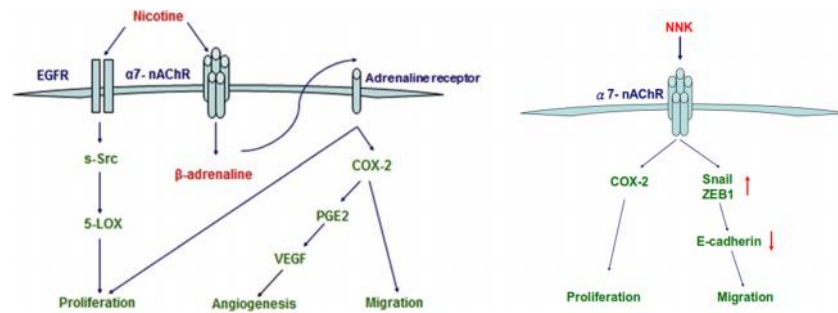
Mutasi pada jaringan kolon dan rektal terjadi secara perlahan, hingga akhirnya bertransformasi menjadi tumor. Pada kanker kolon, mutasi pada gen APC, p53, Ki-ras, dan instabilitas mikrosom memiliki hubungan terhadap aktivitas fisik. Gen-gen ini meregulasi pertumbuhan sel dan apoptosis dan adanya mutasi pada gen tersebut menyebabkan pertumbuhan tumor. Mutasi gen APC diduga merupakan tahap awal dari proses karsinogenesis, dengan mutasi lain terjadi setelah mutasi APC awal. Meski belum terdapat hubungan yang jelas antara aktivitas fisik dan mutasi APC, mutasi p53 dan Ki-ras mungkin memiliki asosiasi terhadap aktivitas fisik. Mutasi p53 berhubungan terhadap aktivitas fisik lewat efek dari diet makanan Barat, sedangkan mutasi Ki-ras berhubungan melalui efek modifikasi dari berat badan. Sebuah studi menunjukkan pada orang yang aktif lebih sering dijumpai tumor dengan mutasi Ki-ras negatif dengan Ki-ras yang positif (Statterly, 2014).

e. Merokok

Gen APC diketahui memiliki fungsi “*gatekeeper*” pada mukosa kolon. Mutasi pada gen supresor tumor APC merupakan faktor yang penting pada perkembangan stadium awal dari sekuens adenoma-karsinoma (Wei *et al.*, 2011). Penelitian Sarebo *et al.* (2006) di Norwegia menyimpulkan bahwa merokok dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan terjadinya mutasi APC dan menginisiasi terjadinya kanker kolorektal.

Mutasi pada onkogen KRAS juga ditemukan pada tahap awal perkembangan kanker kolorektal. Kebiasaan merokok diduga memiliki hubungan terhadap peningkatan mutasi onkogen KRAS (Wei *et al.*, 2011). Penelitian *case-cohort* Weijenberg *et al.* (2008) menunjukkan bahwa kategori merokok paling tinggi dan inhalasi asap rokok berasosiasi dengan risiko peningkatan kanker kolorektal dengan tumor gen KRAS *wild-type*.

Dalam studi *in vitro* asap rokok ditemukan dapat meningkatkan pertumbuhan kanker kolorektal melalui mekanisme peningkatan ekspresi *5-lipoxygenase* (5-LOX), *vascular endothelium growth factor* (VEGF), *matrix metalloproteinase* (MMPs) 2 dan 9 dalam sel SW116 dan menstimulasi proliferasi HUVEC. Nikotin merupakan alkaloid dalam tembakau memiliki sifat adiktif dan toksik tetapi tidak karsinogenik. Meskipun begitu, nikotin menstimulasi proliferasi sel kanker kolon via EGFR, dan nikotin juga meningkatkan proliferasi sel kanker kolon (HT29) melalui $\alpha 7$ -nAChR (*nicotinic acetylcholine receptor*) dan menginduksi produksi adrenalin dan aktivasi beta-adrenergik. Sebagai tambahan, nikotin juga menginduksi COX-2 dan ekspresi fibronektin melalui nAChR dan mempercepat migrasi sel kanker kolon (Wei *et al.*, 2011).



Gambar 5. Nikotin Menginduksi Proliferasi dan Migrasi Sel Kanker

Kolon (Wei *et al.*, 2011)

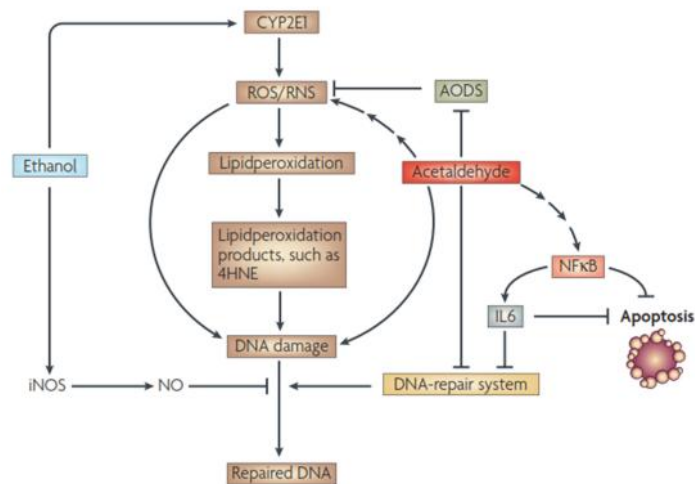
Lebih dari 100 karsinogen ditemukan dalam tembakau. NNK adalah salah satu karsinogen yang paling poten dalam tembakau dan dibuat dari nitrosasi dari nikotin. *In vitro*, NNK menstimulasi proliferasi sel kanker kolon dan meningkatkan metastasis melalui alpha7-nAChR, yang merupakan penyebab utama kematian akibat kanker (Wei *et al.*, 2011).

Sebesar 12% kematian akibat kanker kolorektal memiliki hubungan dengan kebiasaan merokok. Diperkirakan 5000–7000 kematian karena kanker kolorektal di Amerika dihubungkan dengan pemakaian rokok. Bahan-bahan karsinogenik yang terkandung dalam tembakau membantu pembentukan dan pertumbuhan dari tingkat polip adenomatosa yang merupakan lesi prekursor kanker kolorektal. Beberapa bukti juga menunjukkan bahwa polip yang lebih besar ditemukan di kolon dan rektum bagi seseorang yang merokok dalam jangka panjang (Mustofa & Kurniawaty, 2013; Rahdi *et al.*, 2015).

f. Alkohol

Mekanisme karsinogenesis yang diinduksi oleh alkohol memiliki hubungan terhadap metabolisme etanol. Metabolit reaktif pada alkohol seperti asetaldehid bersifat karsinogenik pada saluran pencernaan bagian atas dan bawah. Usus besar dan kelenja air liur memiliki konsentrasi asetaldehid yang cukup besar yang membuatnya berperan sebagai karsinogen (Seitz & Stickel, 2007).

Etanol dimetabolisasi menjadi asetaldehid oleh *alcohol dehydrogenase* (ADH), *cytochrome P450E21* (CYPE21), dan katalase. Kemudian asetaldehid dioksidasi menjadi asetat oleh *acetaldehyde dehydrogenase* (ALDH). Selain menghasilkan asetaldehid oksidasi etanol oleh CYPE21 juga menyebabkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Peningkatan aktivitas CYPE21 juga meningkatkan peningkatan aktivitas prokarsinogen seperti *polycyclic hydrocarbons*, *hydrazines*, dan *nitrosamine* yang membutuhkan CYPE21 untuk teraktivasi. CYPE21 juga mengurangi jumlah retinol dan asam retinoid di dalam jaringan yang memiliki fungsi penting terhadap pertumbuhan sel dan transdiferensiasi (Seitz & Stickel, 2007).



Gambar 6. Efek CYPE21 dan Asetaldehid pada Kerusakan dan Perbaikan DNA (Seitz & Stickel, 2007)

Konsumsi etanol kronik menginduksi CYP2E1 yang akan menyebabkan pembentukan ROS dan *reactive nitrogen species* (RNS) dan dapat dineutralkan oleh *anti-oxidative defence system* (AODS). Karena adanya peningkatan ROS dan RNS yang berlebihan kerusakan DNA dapat terjadi. ROS-induced lipidperoxidation akan menghasilkan produk lipidperoxidation seperti *trans-4-hydroxy-2-nonenal* (4HNE) yang kemudian akan dikonversi menjadi *2,3-epoxy-4-hydroxynonenal* sebelum bereaksi dengan *deoxyadenosine* atau *deoxycytidine* untuk membentuk *exocyclic etheno DNA-adducts* seperti *1,N-ethenoadenine* atau *3,4-ethenocytosine*. Perbaikan DNA yang memadai tidak terjadi karena asetaldehid dan nitrit oksida (NO) yang diproduksi oleh *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) menghambat sistem perbaikan DNA. Sebagai tambahan asetaldehid juga meningkatkan ROS secara tidak

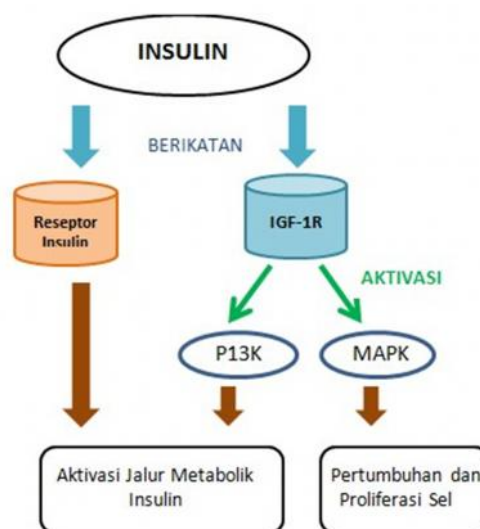
langsung dengan cara merusak mitokondria, yang menyebabkan reoksidasi yang tidak cukup dari *nicotinamide adenine dinucleotide* (NADH) dalam jumlah besar yang diproduksi melalui reaksi ADH. Kerusakan mitokondria menginisiasi kaskade yang menyebabkan apoptosis, namun apoptosis tidak terjadi karena aktivasi *nuclear factor kB* (NFkB). Interleukin 6 (IL-6) juga menghambat perbaikan DNA dan apoptosis melalui regulasi gen anti apoptotik, MLC1, yang kemudian akan semakin menambah lesi DNA (Seitz & Stickel, 2007).

Konsumsi tinggi alkohol biasanya berhubungan dengan nutrisi rendah, sehingga jaringan rentan terhadap karsinogenesis. Konsumsi alkohol 2–4 porsi per hari meningkatkan risiko hingga 23% dibandingkan individu yang mengonsumsi kurang dari 1 porsi per hari (Khosama, 2015; Rahdi *et al.*, 2015).

g. Riwayat Penyakit Diabetes Melitus

Banyak studi yang menyimpulkan bahwa diabetes memiliki hubungan terhadap peningkatan risiko dari sejumlah kanker seperti kanker payudara, pankreas, dan hati. Diabetes juga meningkatkan risiko angka mortalitas pada orang yang menderita kanker. Mekanisme biologis yang dihipotesiskan adalah adanya hubungan dari efek aksis insulin dan *insulin-like growth factors* (IGFs) pada pertumbuhan dan proliferasi dari sel. Insulin diduga dapat memicu tumorigenesis baik secara langsung dengan memengaruhi jaringan

epitel melalui interaksinya pada reseptor insulin/*insulin-like growth factor*, maupun secara tidak langsung melalui pengaruhnya terhadap modulator lain, seperti hormon seks dan adiponektin. Sebagian besar sel kanker mengekspresikan reseptor insulin dan *insulin-like growth factor receptor* I (IGF-1R) pada permukaannya. Insulin menstimulasi proliferasi dan aktivasi berbagai jalur sinyal di tingkat seluler setelah reseptor insulin maupun IGF-1R berinteraksi dengan ligannya. Aksis insulin/IGFs akan memicu sinyal kaskade dengan efek antiapoptotik dan mitogenik yang terlibat dalam perkembangan dan progresi dari sebuah keganasan (Jiang *et al.*, 2011; Yudhani, 2016).



Gambar 7. Mekanisme Stimulasi dan Aktivasi Jalur Sinyal oleh Insulin (Vallianou *et al.*, 2013)

Resistensi insulin, hiperinsulinemia, stres oksidatif dan proinflamasi diduga merupakan mekanisme potensial yang menjelaskan kaitan

antara diabetes melitus dengan peningkatan risiko beberapa kanker, termasuk kanker kolorektal. Abnormalitas metabolisme pada diabetes tipe 2 mengakibatkan kondisi proinflamasi seperti peningkatan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan interleukin 6 serta peningkatan stres oksidatif. TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang telah diketahui terkait dengan perkembangan dan progresi beberapa tumor (Yudhani, 2016).

Diabetes dan kanker kolorektal memiliki beberapa kesamaan pada faktor risiko, diantaranya adalah obesitas dan merokok. Beberapa studi epidemiologi juga menunjukkan adanya hubungan yang positif terhadap kedua penyakit ini. Hasil meta-analisis dari 15 studi yang dilakukan menunjukkan bahwa individu yang mempunyai riwayat diabetes melitus memiliki risiko lebih tinggi sebesar 30% untuk mengalami kanker kolorektal dibandingkan dengan individu yang tidak mempunyai riwayat penyakit diabetes melitus (Jiang *et al.*, 2011; Deng *et al.*, 2012).

h. Kolitis Ulseratif

Risiko terserang kanker kolorektal memiliki hubungan dengan durasi terjadinya kolitis. Durasi dari kolitis yang berkepanjangan meningkatkan risiko kanker kolorektal sebesar 5% pada usia 15 tahun dan 8–13% pada usia 25 tahun. Kanker tumbuh dari epitel yang mengalami displasia. Displasia pada kolitis sering tumbuh pada mukosa yang datar tidak seperti pada umumnya dimana

displasia tumbuh dari polip adenomatosa. Jika pada kolonoskopi ditemukan displasia pada mukosa kolon atau displasia disertai dengan adanya massa, maka dianjurkan melakukan total kolektomi (Bresalier, 2003).

2.2.4 Patogenesis Kanker Kolorektal

Sebagian besar kanker kolorektal berasal dari adenoma yang berkembang menjadi keganasan (Abdullah, 2011). Kanker kolorektal timbul melalui interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor genetik mendominasi yang lainnya pada kasus sindrom hereditas seperti *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP) dan *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) (Abdullah, 2014). Berbagai teori yang berhubungan dengan genetik telah dikemukakan untuk menjelaskan hal tersebut. Salah satu teori adalah mutasi genetik yang melibatkan gen APC (*adenomatous polyposis coli*). Mutasi gen APC ditemukan pada 80 % adenoma dan kanker kolon. Protein yang dihasilkan oleh APC berperan dalam aktivasi onkogen *c-myc* dan *cyclin D1*. Aktivasi tersebut memicu progresi lesi pramaligna menjadi maligna. Mutasi APC dapat ditemukan pada kanker kolon tipe familial maupun sporadis. Salah satu kanker kolon tipe familial yang melibatkan mutasi APC adalah FAP (Abdullah, 2011). Kanker kolorektal yang sporadis muncul setelah melewati rentang masa yang lebih panjang sebagai akibat faktor lingkungan yang menimbulkan perubahan genetik yang berkembang menjadi kanker (Abdullah, 2014).

Sebesar 15–20 % kanker kolon terjadi melalui gangguan pada DNA *mismatch repair* yang ditandai dengan adanya *microsatellite instability*. Teori lain adalah epigenetik yang melibatkan metilasi DNA secara abnormal. Metilasi DNA secara abnormal yang dapat mengakibatkan inaktivasi gen tumor suppresor atau aktivasi onkogen sehingga terjadi ketidakseimbangan genetik yang memicu proses keganasan. Studi terakhir memperlihatkan adanya jalur “minor” dalam karsinogenesis kolon. Jalur tersebut berperan pada *serrated adenoma*, yaitu polip hiperplastik dengan morfologi *serrated* yang memperlihatkan adanya hiperplasia pada lesi. Pada jalur tersebut, ditemukan mutasi pada gen BRAF kinase dan hipermetilasi pada CpG *islands* (Abdullah, 2011).

2.2.5 Gejala Klinis Kanker Kolorektal

Kebanyakan kasus kanker kolorektal didiagnosis pada usia sekitar 50 tahun dan biasanya sudah berada pada stadium lanjut sehingga memiliki prognosis yang buruk. Keluhan yang paling sering dirasakan pada pasien adalah di antaranya adalah perubahan pola buang air besar, perdarahan per anus (hematokezia), dan konstipasi. Gejala kanker kolorektal umumnya berkembang lambat, keluhan dan tanda-tanda fisik timbul sebagai bagian dari komplikasi seperti obstruksi, serta perdarahan akibat invasi lokal, dan kakeksia (Abdullah, 2014).

Terdapat beberapa perbedaan gambaran klinis berdasarkan letak tumor. Kanker pada bagian kolon sebelah kiri sering bersifat skirotik sehingga lebih banyak menimbulkan stenosis dan obstruksi, terlebih karena feses

sudah menjadi padat. Pada kanker kolon bagian sebelah kanan, jarang terjadi stenosis dan feses masih cair sehingga tidak ada faktor obstruksi. Kanker kolon kiri dan rektum menyebabkan perubahan pola defekasi dengan tenesmi. Makin ke distal letak tumor, feses makin menipis dan lebih cair disertai lendir. Nyeri pada kolon kiri lebih nyata daripada kolon kanan. Tempat yang dirasa nyeri berbeda karena asal embriogenik yang berlainan, yaitu dari usus tengah dan usus belakang. Nyeri dari kolon kiri bermula di bawah umbilikus, sedangkan dari kolon kanan di epigastrium (Sjamsuhidajat, 2015).

2.2.6 Diagnosis Kanker Kolorektal

Keberadaan kanker kolorektal dapat dikenali berbagai gejala klinis seperti anemia mikrositik, hematokezia, nyeri perut, berat badan turun atau perubahan pola defekasi, oleh karena itu perlu dilakukan pemeriksaan endoskopi atau radiologi. Pemeriksaan fisik yang dilakukan untuk mendiagnosis kanker kolorektal adalah pemeriksaan colok dubur yang dapat dilakukan atas persetujuan pasien. Hal yang dinilai saat pemeriksaan colok dubur adalah penilaian tonus sfingter ani dan bila perlu dilakukan uji refleksi bulbokavernosus. Selain itu ampula rektum dinilai apakah menganga atau kolaps. Mukosa dinding rektum dinilai dengan memutar jari telunjuk searah jarum jam lalu berlawanan jarum jam. Karsinoma dalam rektum biasanya teraba keras, berbenjol, dan tidak teratur. Hal lain yang dinilai adalah jarak tumor ke anus, letak tumor dan perluasannya, sisa lumen usus yang dapat dilalui oleh

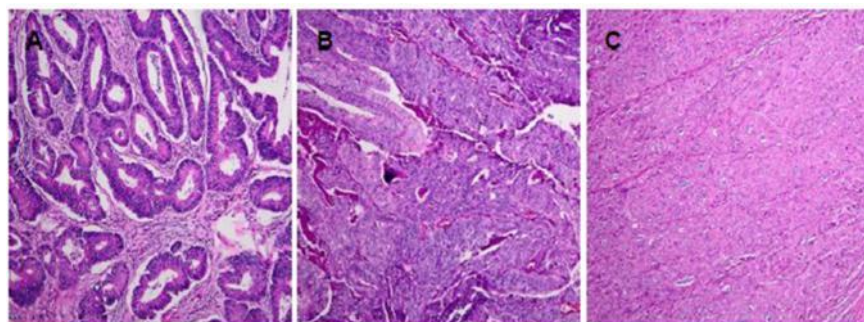
jari, dan fiksasi tumor ke jaringan sekitar (Abdullah, 2014; Sjamsuhidajat, 2015).

Umumnya pemeriksaan laboratorium yang penting untuk menunjang diagnosis adalah pemeriksaan darah perifer lengkap dan penanda tumor *carcinoembryonic antigen* (CEA). Perdarahan intermitten polip yang besar dapat dideteksi melalui darah samar feses atau anemia defisiensi besi. *Carcinoembryonic antigen* (CEA) merupakan penanda tumor bagi karsinoma kolon. Peningkatan kadar CEA dalam darah dapat membantu manajemen klinis dari kanker kolorektal. Pemeriksaan CEA memiliki korelasi dengan volume tumor, respons terapi anti tumor, dan berhubungan dengan sisa tumor setelah reseksi (Abdullah, 2011).

2.2.7 Derajat Histopatologi Kanker Kolorektal

Derajat histopatologi menyatakan seberapa banyak kemiripan sel karsinoma ini dengan sel jaringan asalnya yang normal, baik dalam hal morfologi atau pun fungsi. Derajat histopatologi dibedakan menjadi diferensiasi baik, sedang, dan berat. Penilaian derajat histopatologi ini dinilai berdasarkan perbandingan area gambaran glanduler dengan area solid atau kelompok sel-sel tanpa lumen. Derajat diferensiasi baik jika menunjukkan struktur glanduler pada lebih dari 95% tumor, berbentuk simpel atau kompleks dengan polaritas sel baik dan inti sel yang relatif uniform; diferensiasi sedang jika memiliki 50–95% struktur glanduler dengan bentuk yang lebih ireguler dan polaritas inti yang berkurang; diferensiasi buruk jika memiliki 5–50% struktur glanduler yang ireguler

dan kehilangan polaritas inti sel; dan sel tumor yang tidak berdiferensiasi memiliki kurang dari 5% struktur glanduler (Hamilton *et al.*, 2009).



Gambar 8. Derajat Histopatologi Kanker Kolorektal (Fenoglio-Preisler, 2009)

2.2.8 Stadium Kanker Kolorektal

Stadium kanker merupakan hal yang esensial dalam menentukan penanganan maupun prognosis. Pada tahun 1987, *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* dan *International Union Against Cancer (IUAC)* memperkenalkan sistem klasifikasi TNM. Sistem klasifikasi TNM menggunakan informasi mengenai ukuran tumor dan sebaran tumor (T), sebaran lanjutan ke kelenjar getah bening (N), dan adanya metastasis (M). Sistem klasifikasi TNM untuk kanker kolorektal adalah sebagai berikut:

1) Tumor Primer (T)

TX : Tumor primer tak dapat ditentukan

T0 : Tidak ditemukan tumor primer

Tis : *Carcinoma in situ* : invasi intraepitelial ke lamina propria

T1 : Tumor menyebuk submukosa

T2 : Tumor menyebuk muskularis propria

T3 : Tumor menembus muskularis propria ke subserosa atau perikolika atau jaringan perirektal

T4 : Tumor menginfiltrasi organ atau struktur atau ke peritoneum viseral

2) Kelenjar Limfe Regional (N)

NX : KGB Regional tidak dapat ditentukan

N0 : Tak terdapat keterlibatan KGB regional

N1 : Metastasis sebanyak 1–3 KGB regional

N2 : Metastasis sebanyak 4 atau lebih KGB regional

3) Metastasis jauh (M)

MX : Tidak dapat ditentukan adanya metastasis jauh

M0 : Tidak ditemukan metastasis jauh

M1 : Ditemukan metastasis jauh

Tabel 1. Stadium Kanker Kolorektal Berdasarkan Klasifikasi TNM

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
III	Semua T	N1	M0
	Semua T	N2	M0
IV	Semua T	Semua N	M1

Klasifikasi lain yang digunakan untuk menentukan stadium adalah sistem klasifikasi Dukes. Klasifikasi ini menilai stadium berdasarkan ekstensi penyebaran langsung dan adanya metastasis ke sistem limfatik. Sistem ini awalnya membagi stadium menjadi tiga lalu dimodifikasi menjadi empat dengan mempertimbangkan adanya metastasis jauh. Stadium kanker kolorektal menurut klasifikasi Dukes adalah:

- 1) Stadium A : hanya terbatas pada lapisan mukosa
- 2) Stadium B : sudah masuk dalam lapisan muskularis propria (B1), masuk dalam lapisan subserosa (B2), masuk sampai ke struktur-struktur yang berdekatan (B3)
- 3) Stadium C : bila sudah ada keterlibatan kelenjar
- 4) Stadium D : bila sudah ada metastasis baik secara limfatik atau hematogen

(IKABDI, 2004)

2.2.9 Penatalaksanaan Kanker Kolorektal

Pembedahan tetap merupakan pilihan utama pada penatalaksanaan kanker kolorektal yang terlokalisir. Pembedahan pada kanker kolon dilakukan seradikal mungkin dengan pertimbangan preservasi organ sekitar, sedangkan pada tumor rektum penggunaan teknik *total mesorectal excision* (TME) dapat mengurangi rekurensi lokal dan memperbaiki angka *survival*. Pada penyakit stadium lanjut reseksi merupakan pilihan yang terbaik (*National Comprehensive Cancer Network*, 2013).

Sepertiga pasien yang menjalani operasi kuratif akan mengalami rekurensi. Oleh karena itu, disamping terapi pembedahan, terapi ajuvan dapat diberikan kepada pasien penderita kanker kolorektal. Terapi ajuvan seperti terapi radiasi dapat diberikan dengan pertimbangan preservasi organ atau fungsi. Radiasi pada kanker rektum sebaiknya diberikan pada kasus yang resektabel maupun yang tidak resektabel. Kemoterapi ajuvan juga dapat diberikan untuk menurunkan tingkat rekurensi dari pasien kanker kolorektal setelah operasi. Saat ini direkomendasikan pemberian kemoterapi 5FU–Leucovorin dan regimen basis oxaliplatin sebagai standar terapi ajuvan (Abdullah, 2014).

2.2.10 Prognosis Kanker Kolorektal

Prognosis menjadi hal yang penting bagi seorang pasien kanker kolorektal. Penentuan prognosis didasarkan pada penelitian terdahulu dengan melihat dari berbagai aspek yang mempengaruhi. Banyak hal

yang mempengaruhi prognosis kanker kolorektal, selain dari sisi penyakit dapat dilihat pula dari aspek klinis pasien beberapa hal yang penting sehubungan dengan penyakitnya adalah lokasi, jenis, serta stadium. Selain dari aspek klinis, beberapa hal yang mempengaruhi prognosis antara lain usia, kesehatan umum, dan respon terhadap terapi (Ratnasari, 2012).

Tabel 2. *5-years Survival Rate* Berdasarkan Stadium

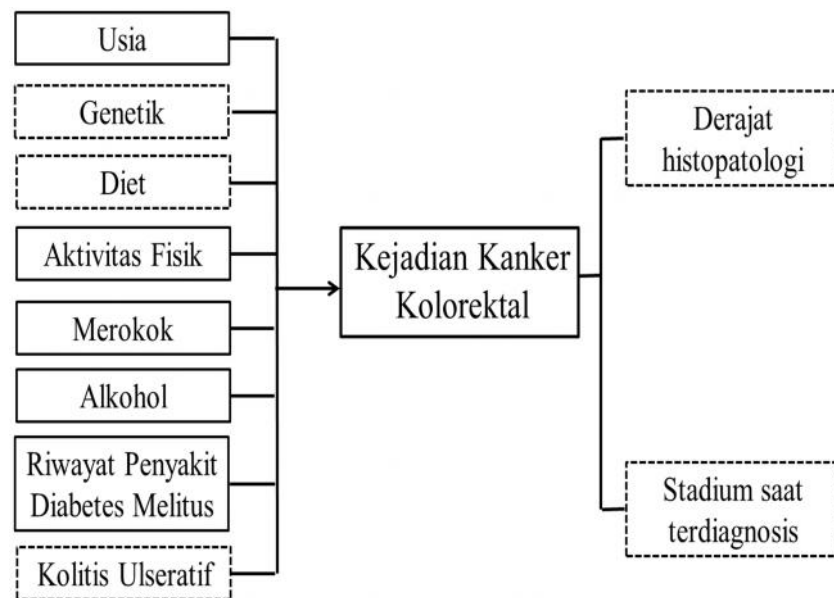
Stadium	Klasifikasi Dukes	Klasifikasi TNM	<i>5-years survival</i>
I	A	T1 atau T2, N0, M0	90%
II	B	T3 atau T4, N0, M0	60–80%
III	C	Semua T, N1 atau N2, M0	20–50%
IV	D	Semua T, Semua N, M1	5%

Survival rates mengindikasikan persentase orang-orang dengan tipe dan stadium tertentu dari karsinoma dimana dapat bertahan dalam beberapa periode waktu sejak penyakitnya terdiagnosis. Seringkali, statistik mengacu pada *5-years survival rates*, dimana merupakan persentase orang-orang yang dapat hidup dalam waktu 5 tahun setelah diagnosis baik dengan beberapa tanda dan gejala karsinoma, bebas dari penyakitnya, atau menjalani perawatan (Ratnasari, 2012).

2.3 Kerangka Teori

Kejadian kanker kolorektal berkaitan dengan faktor risiko seseorang. Risiko kanker kolorektal meningkat seiring pertambahan usia yang diduga karena adanya mutasi DNA pada sel penyusun dinding kolon yang terakumulasi dan bertambahnya akumulasi agen-agen karsinogenik. Faktor genetik dan adanya

riwayat koltis ulseratif diduga mempengaruhi kejadian kanker kolorektal melalui mutasi dan displasia pada mukosa kolon. Faktor risiko lain yang berhubungan dengan gaya hidup seperti diet, aktivitas fisik, merokok, dan alkohol juga mempengaruhi kejadian kanker kolorektal. Penyakit degeneratif seperti diabetes melitus juga saat ini diduga memiliki hubungan terhadap peningkatan risiko dari sejumlah kanker (Bresalier, 2003; Wallace, 2005; Jiang *et al.*, 2011). Kerangka teori pada penelitian ini disajikan pada gambar 9.



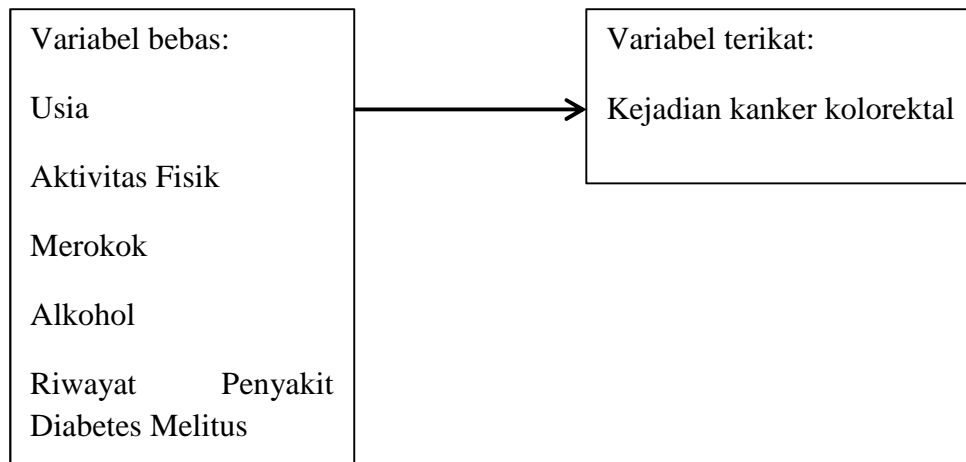
Keterangan:

- Variabel yang diteliti
 Variabel yang tidak diteliti

Gambar 9. Kerangka Teori (dimodifikasi dari: Setyarini, 2009)

2.4 Kerangka Konsep

Kerangka konsep pada penelitian ini tersaji pada gambar 10.



Gambar 10. Kerangka Konsep

2.5. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

1. Terdapat hubungan antara usia dengan kejadian kanker kolorektal.
2. Terdapat hubungan antara aktivitas fisik dengan kejadian kanker kolorektal.
3. Terdapat hubungan antara merokok dengan kejadian kanker kolorektal.
4. Terdapat hubungan antara mengonsumsi alkohol dengan kejadian kanker kolorektal.
5. Terdapat hubungan antara riwayat penyakit diabetes melitus dengan kejadian kanker kolorektal.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional yaitu peneliti mengukur fenomena alamiah tanpa melakukan intervensi terhadap variabel. Rancangan penelitian menggunakan desain kasus kontrol yaitu penelitian yang menelaah hubungan antara efek (penyakit atau kondisi kesehatan) tertentu dengan faktor risiko tertentu dengan cara membandingkan kelompok kasus dan kelompok kontrol berdasarkan ciri paparannya (Murti, 1997; Satroasmoro & Ismael, 2014).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Mei–Juli tahun 2017 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah semua data pasien kanker kolorektal yang didiagnosis dan teregistrasi di RSUD Dr. H Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2013–2016.

3.3.2 Sampel

Perhitungan besar sampel menggunakan metode *total sampling*. Jumlah populasi yang ditemui saat survei adalah 60 pasien dan yang memenuhi kriteria penelitian adalah 46 pasien untuk kelompok kasus dan 46 pasien untuk kelompok kontrol.

3.4 Kriteria Penelitian

Kriteria pada penelitian ini terbagi menjadi dua yaitu kelompok kasus dan kelompok kontrol.

1. Kelompok kasus

- a) Pasien yang terdiagnosis kanker kolorektal dan teregistrasi di bagian Rekam Medis dan Laboratorium Patologi Anatomi pada tahun 2013–2016 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
- b) Bersedia menjadi responden.

2. Kelompok kontrol

- a) Pasien yang terdiagnosis penyakit digestif non kanker kolorektal dengan umur dan jenis kelamin disesuaikan dengan kelompok kasus dan teregistrasi di bagian Rekam Medis pada tahun 2013–2016 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
- b) Bersedia menjadi responden.

3.5 Identifikasi Variabel

3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah usia, aktivitas fisik, merokok, alkohol, dan riwayat penyakit diabetes mellitus.

3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kejadian kanker kolorektal.

3.6 Definisi Operasional

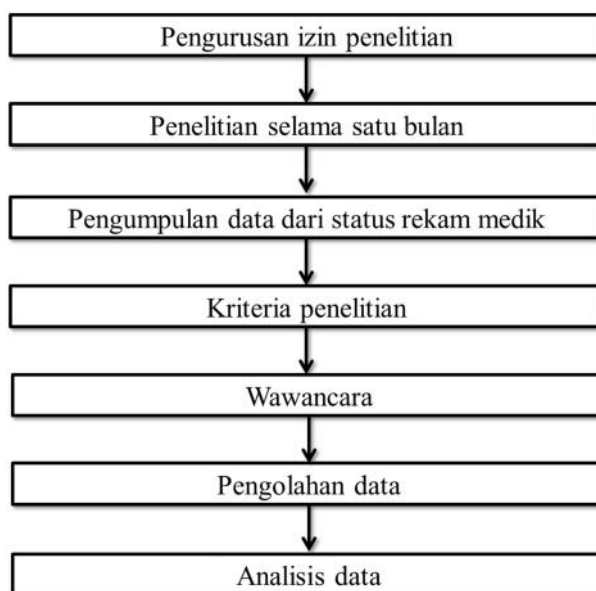
Definisi operasional pada penelitian ini tersaji dalam tabel 3.

Tabel 3. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Usia	Usia pasien saat terdiagnosis kanker kolorektal yang tercantum pada rekam medis	Data rekam medis	<ul style="list-style-type: none"> • 0 = < 50 tahun • 1 = 50 tahun 	Ordinal
Aktivitas fisik	Aktivitas fisik pasien kanker kolorektal	Wawancara	<ul style="list-style-type: none"> • 0 = tinggi • 1 = sedang • 2 = rendah 	Ordinal
Merokok	Kebiasaan merokok yang dimiliki pasien kanker kolorektal	Wawancara	<ul style="list-style-type: none"> • 0 = Tidak merokok • 1 = Merokok 	Ordinal
Alkohol	Kebiasaan mengonsumsi alkohol yang dimiliki pasien kanker kolorektal	Wawancara	<ul style="list-style-type: none"> • 0 = Tidak mengonsumsi alkohol • 1 = Konsumsi alkohol 	Ordinal
Riwayat penyakit diabetes melitus	Riwayat menderit penyakit diabetes melitus pada pasien kanker kolorektal	Data rekam medis	<ul style="list-style-type: none"> • 0 = Tidak • 1 = Ya 	Nominal
Kejadian kanker kolorektal	Suatu keadaan yang ditandai dengan ada atau tidaknya kanker koloerektal berdasarkan pemeriksaan histopatologi di RSUD Dr. H Abdul Moeloek	Data rekam medis	<ul style="list-style-type: none"> • 0 = Tidak kanker kolorektal • 1 = Kanker kolorektal 	Nominal

3.7 Prosedur Penelitian

Penelitian dilakukan dengan cara meminta surat permohonan izin melakukan penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung dan diakhiri dengan analisis data. Prosedur penelitian ini dapat dilihat pada gambar 11.



Gambar 11. Diagram Prosedur Penelitian

3.8 Pengumpulan Data

Data yang diteliti pada penelitian ini data sekunder yang diperoleh dari dokumentasi rekam medik serta hasil wawancara responden di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

3.9 Pengolahan Data

Setelah data dikumpulkan, selanjutnya dilakukan *editing* data (memeriksa kelengkapan data yang dimaksud), *coding* (mengubah data berbentuk kalimat atau huruf menjadi data angka atau bilangan), *data entry* (data yang telah di-

coding dimasukkan ke dalam *software* komputer), dan *tabulating* (penyusunan data yang sudah diperoleh menggunakan komputer).

3.10 Analisis Data

3.10.1 Analisis Univariat

Analisis univariat yaitu analisis yang dilakukan pada tiap variabel dari hasil penelitian dan menghasilkan distribusi dan persentase dari tiap variabel.

3.10.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan terhadap variabel bebas dengan variabel terikat yang diduga berhubungan. Analisis bivariat pada penelitian menggunakan uji parametrik *Chi-square* untuk mengetahui kebermaknaan hubungan antara dua variabel. Uji *Chi-square* digunakan karena mencari hubungan variabel kategorik dengan kategorik. Syarat uji *Chi-square* adalah sel yang mempunyai nilai expected kurang dari lima maksimal 20% dari jumlah sel. Jika syarat *Chi-square* tidak terpenuhi, maka dapat digunakan alternatif uji Fisher untuk tabel 2x2, uji *Mann-Whitney* untuk tabel 2xk, dan uji *Kruskal-Wallis* untuk tabel nxk (Notoatmodjo, 2010).

Dasar pengambilan hipotesis pada penelitian ini menggunakan nilai p. Nilai p adalah besarnya kemungkinan untuk mendapatkan hasil yang diperoleh atau hasil yang lebih ekstrem bila hipotesis nol benar (Sastroasmoro & Ismael, 2014). Pada penelitian ini, digunakan nilai

p sebesar 0,05. Sehingga apabila $p > 0,05$ hipotesis nol diterima sedangkan $p < 0,05$ hipotesis nol ditolak.

3.11 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 5149/UN26.18/PP.05.02.00/2018.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Terdapat hubungan antara usia dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Risiko kemungkinan terjadinya kanker kolorektal 3,582 kali lebih besar pada pasien kategori usia ≥ 50 tahun dibandingkan pasien < 50 tahun.
2. Terdapat hubungan antara aktivitas fisik dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Risiko kemungkinan terjadinya kanker kolorektal 5,60 kali lebih besar pada pasien dengan aktivitas fisik rendah dibandingkan pasien aktivitas fisik tinggi.
3. Terdapat hubungan antara merokok dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Risiko kemungkinan terjadinya kanker kolorektal 5,60 kali lebih besar pada pasien merokok dibandingkan pasien tidak merokok.
4. Terdapat hubungan antara mengonsumsi alkohol dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Risiko kemungkinan terjadinya kanker kolorektal 3,054 kali lebih besar pada pasien mengonsumsi alkohol dibandingkan pasien tidak mengonsumsi alkohol.

5. Terdapat hubungan riwayat penyakit diabetes melitus dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Risiko kemungkinan terjadinya kanker kolorektal 2,937 kali lebih besar pada pasien dengan riwayat diabetes melitus dibandingkan pasien tidak memiliki riwayat diabetes melitus.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan mengenai analisis faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2013–2016, penulis menyarankan hal-hal sebagai berikut:

1. Bagi peneliti lain disarankan untuk meneliti faktor-faktor risiko lain yang diduga menyebabkan kanker kolorektal dengan jumlah sampel dan metode penelitian yang berbeda.
2. Bagi instansi Rumah Sakit, agar dapat lebih meningkatkan pelayanan kesehatan serta meningkatkan sosialisasi khususnya tentang penyakit kanker kolorektal.
3. Bagi masyarakat gaya hidup yang tidak sehat menjadi faktor risiko pemicu kanker kolorektal oleh karena itu masyarakat perlu memahami faktor-faktor terkait agar selalu hidup sehat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah M, Sudoyo AW, Utomo AR, Fauzi A, Rani AA. 2012. Molecular profile of colorectal cancer in Indonesia: is there another pathway?. *Gastroenterol Hepatol Bed bench*. 5(2):71–8.
- Abdullah M. 2011. Kanker kolon. Dalam: Rani AA, Syam AF, penyunting. Buku ajar gastroenterologi. Edisi ke-1. Jakarta: InternaPublishing. hlm. 460–74.
- Abdullah M. 2014. Tumor kolorektal. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setyohadi B, Syam AF, penyunting. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-6. Jakarta: InternaPublishing. hlm. 3023–31.
- Amalia R. 2007. Faktor-faktor risiko terjadinya kanker kolorektal [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro.
- American Cancer Society. 2015. Colorectal cancer. Atlanta: American Cancer Society. [diunduh 16 Mei 2016]. Tersedia dari: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-treating-radiation-therapy>.
- Brenner H, Kloor M, Pox CP. 2014. Colorectal cancer. *The Lancet*. 383: 1490–1502.
- Bresalier RS. 2003. Malignant and premalignant lesions of the bolon. Dalam: Friedman SC, McQuaid KR, Grendell JH, penyunting. *Current: diagnosis & treatment in gastroenterology*. Edisi ke-2. New York: McGraw-Hill.
- Boyle T, Fritschi L, Tabatabaci SM, Ringwald K, Heyworth JS. 2014. Smoking, alcohol, diabetes, obesity, socioeconomic status, and the risk of colorectal cancer in a population-based case-control study. *Cancer Cause Control*. 25: 1659–68.
- Chan AT, Giovannucci EL. 2010. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 33(7): 1674–85.
- Deng L, Gui Z, Zhao L, Wang J, Shen L. 2012. Diabetes melitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 57: 1576–85.

- Eroschenko VP. 2012. diFiore's atlas of histology with functional correlation. Edisi ke-12. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Fenoglio-Preiser, penyunting. 2009. Gastrointestinal pathology: an atlas and text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M. 2006. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut*. 55: 285.
- Ganong WF. 2019. Review of medical physiology. Edisi ke-26. New York: McGraw-Hill.
- Guyton AC, Hall JE. 2015. Textbook of medical physiology. Edisi ke-13. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Hagggar FA, Boushey RP. 2009. Colorectal cancer epydemiology: incidence, mortality, survival and risk factors. *Clin Colon Rectal Surgery*. 22: 191–7.
- Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P. 2009. Tumours of the colon and rectum. Dalam: Hamilton SR, Aaltonen A, penyunting. World Health Organization: classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system. 3rd edition. Lyon: IARC Press.
- Haq AMN. 2014. Hubungan asupan makan (serat dan lemak) dengan kejadian karsinoma kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung [Skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Hurley S, Goldberg D, Nelson DO, Lu Y, Henderson K, Bernstein L, *et al.* 2013. Risk of colorectal cancer associated with actives smoking among female teachers. *Cancer Cause Control*. 24: 1291–1304.
- IKABDI. 2004. Panduan klinis nasional pengelolaan karsinoma kolorektal. Jakarta: IKABDI.
- Izzaty AH. 2015. Hubungan antara faktor usia dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Moewardi Surakarta tahun 2010–2013 [Skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. 2011. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 26: 863–76.
- Jensen F, Musso F, Bettermann F, Vucurevie G, Stoeter KA, Winterer G. 2012. Smoking inpacts on prefrontal attentional network function in young adult brains. *Psychopharmacology*. 191: 159–69.

- Kementerian Kesehatan RI. 2015. Situasi penyakit kanker. Jakarta: Pusat Data dan Informasi. hlm. 2–3.
- Khosama Y. 2015. Faktor risiko kanker kolorektal. *CDK-234*. 42(11): 829–32.
- Kimman M, Norman R, Jan S, Kingston D, Woodward M. 2015. The burden of cancer in member countries of the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN). *APJCP*. 13: 416.
- Kurahmawati A. 2012. Hubungan karakteristik (usia dan jenis kelamin) dan kadar trigliserida serum dengan kejadian karsinoma kolorektal di RSUP Dr. Kariadi Semarang [Skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Lao VV, Grady WM. 2011. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 8(12): 686–700.
- Lindseth GN. 2005. Disorders of large intestine. Dalam: Price SA, Wilson LM. *Pathophysiology clinical concepts of disease processes*. Edisi ke-6. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Longo DL, Fauci AS. 2010. *Harrison's gastroenterology and hepatology*. New York: McGraw-Hill.
- Malindasari T. 2009. Karakteristik dan gambaran histopatologi pasien carcinoma colon di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari 2007–Desember 2008 [Skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Mescher AL. 2013. *Junquiera's basic histology text & atlas*. Edisi ke- 13. New York: McGraw-Hill.
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR, Moore ME. 2013. *Clinically oriented anatomy*. Edisi ke-7. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Moore KL, Agur AMR. 2014. *Essential clinical anatomy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Murti B. 1997. *Prinsip dan metode riset epidemiologi*. Edisi ke-1. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Mustofa S, Kurniawaty E. 2013. *Manajemen gangguan saluran cerna panduan bagi dokter umum*. Bandar Lampung: Aura Printing & Publishing.
- National Comprehensive Cancer Network. 2013. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer*. 3rd edition. Washington: NCCN Inc.
- Netter FH. 2011. *Atlas of human anatomy*. Edisi ke-5. Philadelphia: Elsevier Saunders.

- Notoatmodjo S. 2010. Metodologi penelitian kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta.
- Oemiati R. 2013. Riskesdas dalam angka Provinsi Lampung. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Oyesanmi O, Snyder D, Sullivan N, Reston J, Treadwell J, Schoelles KM. 2010. Alcohol consumption and cancer risk: understanding possible causing mechanisms for breast and colorectal cancer. *AHRQ*. 11: 5.
- Peppone LJ, Mahoney MC, Cummings KM, Michalek AM, Reid ME, Moysich KB, *et al.* 2008. Colorectal cancer occurs earlier in those exposed to tobacco smoke: implications for screening. *J Cancer Res Clin Oncol*. 134: 743–51.
- Rahdi DR, Wibowo AA, Rosida L. 2015. Gambaran faktor risiko pasien kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin periode April–September 2014. *Berkala Kedokteran*. 11(2): 221–32.
- Ratnasari D. 2012. Perbedaan derajat diferensiasi adenokarsinoma kolorektal pada golongan usia muda, baya, dan tua di RSUP Dr. Kariadi Semarang [Skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Robbins, Kotran, Kumar. 2017. Basic pathology. Edisi ke-10. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Sadler TW. 2018. Langman's medical embryology. Edisi ke-14. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Sander MA. 2012. Profil penderita kanker kolon dan rektum di RSUP Hasan Sadikin Bandung. *Jurnal Keperawatan Universitas Muhammadiyah Malang*. 3(1).
- Sarebo M, Skjeiberd CF, Breistein R, Lothe IM, Hagen PC, Bock G, *et al.* 2006. Association between smoking and APC mutations and the risk of developing sporadic colorectal adenoma and carcinomas. *BMC Cancer*. 6: 75.
- Sastroasmoro S, Ismael S. 2014. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-5. Jakarta: Sagung Seto.
- Seitz HK, Stickel F. 2007. Molecular mechanism of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nature Reviews*. 7: 599–612.
- Setyarini E. 2009. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian kanker leher rahim di RSUD Dr. Moewardi Surakarta [Skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.

- Sherwood L. 2015. Human physiology from cells to systems. Edisi ke-9. California: Brooks Cole Publishing.
- Sjamsuhidajat R. 2015. Buku ajar ilmu bedah Sjamsuhidajat-de Jong Edisi ke-3, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Song JH, Kim YS, Yang SY, Chung SJ, Park MJ, Lim SH, *et al.* 2013. Physical activity and other lifestyle factors in relation to the prevalence of colorectal adenoma: a colonoscopy-based study in asymptomatic Koreans. *Cancer Causes Control.* 24: 1717–26.
- Statterly ML. 2014. Physical activity and colorectal cancer. *Sports Med.* 34(4): 239–52.
- Tatuhey WS, Nikijuluw H, Mainase J. 2014. Karakteristik kanker kolorektal di RSUD Dr. M Haulussy Ambon periode Januari 2012–Juni 2013. *Molucca Medica.* 4(2): 150–7.
- Vallianou NG, Evangelopoulos A, Kazazis C. 2013. Metformin and cancer. *Rev Diabet Stud.* 10(4):228–35.
- Wallace DC. 2005. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative disease, aging, and cancer: a dawn of evolutionary medicine. *Annu Rev Genet.* 39: 359–407.
- Wei PL, Lin SY, Chang YJ. 2011. Cigarette smoking and colorectal cancer: from epidemiology to bench. *J Exp Clin Med.* 3(6): 257–61.
- Weijnenberg MP, Aardnening PW, de Kok TM, de Goeij AF, van den Brandt PA. 2008. Cigarette smoking and KRAS oncogene mutations in sporadic colorectal cancer: results from the Netherlands cohort study. *Mutat Res.* 652: 54–64.
- WHO. 2012. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Amerika Serikat: Institute Agency for Research on Cancer.
- Widjaja H. 2009. Anatomi abdomen. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Yamada K, Araki S, Tamura M, Sakai I, Takahashi Y, Kashihara H, *et al.* 2013. Case-control study of colorectal carcinoma in situ and cancer in relation to cigarette smoking and alcohol use (Japan). *Cancer Causes Control.* 8: 780–5.
- Yayasan Kanker Indonesia. 2016. Apakah kanker itu?. [diakses tanggal 4 April 2017]. Tersedia dari: <http://yayasankankerindonesia.org/tentang-kanker/#a01>.

- Yee YK, Tan YP, Chan P, Hung IF, Pang R, Wong BC. 2009. Epidemiology of colorectal cancer in Asia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 24: 1810–6.
- Yudhani RD. 2016. Studi epidemiologis dan laboratoris: peran metformin pada kanker kolorektal. *Jurnal Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta*. 5(4): 258–68.