

**PENGARUH DETERMINAN SOSIAL KESEHATAN  
TERHADAP DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER  
KOLOREKTAL DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK  
BANDAR LAMPUNG TAHUN 2018-2020**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**Naufal Rasyid Aswan**

**1918011058**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2023**

**PENGARUH DETERMINAN SOSIAL KESEHATAN  
TERHADAP DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER  
KOLOREKTAL DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK  
BANDAR LAMPUNG TAHUN 2018-2020**

**Oleh**

**Naufal Rasyid Aswan**

**1918011058**

**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  
2023**

Judul Skripsi : **PENGARUH DETERMINAN SOSIAL KESEHATAN TERHADAP DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER KOLOREKTAL DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG TAHUN 2018-2020**

Nama Mahasiswa : Naufal Rasyid Aswan

No. Pokok Mahasiswa : 1918011058

Program Studi : Pendidikan Dokter


Fakultas : Fakultas Kedokteran

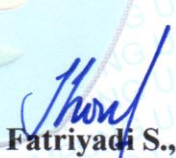
**MENYETUJUI,**

1. Komisi Pembimbing

Pembimbing 1

Pembimbing 2

  
**dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA.**  
NIP. 197907012008121003

  
**Dr. dr. Jhons Patriyadi S., S.Ked., M.Kes., Sp.ParK.**  
NIP. 197608312003121003

2. Dekan Fakultas Kedokteran

  
**Prof. Dr. Dyah Wulan S.R. Wardani, S.K.M., M.Kes.**  
NIP. 197206281997022001





**MENGESAHKAN**


1. Tim Penguji  
Ketua

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



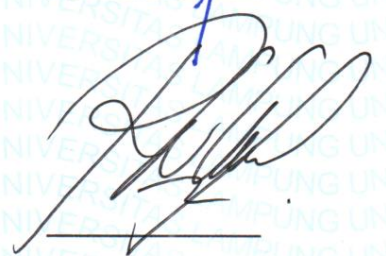
Sekretaris

: **Dr. dr. Jhons Fatriyadi S., S.Ked.,  
M.Kes., Sp.ParK.**

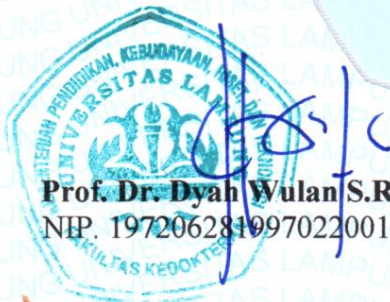


Penguji

Bukan Pembimbing : **dr. Risal Wintoko, S.Ked., Sp.B.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Prof. Dr. Dyan Wulan S.R. Wardani, S.K.M., M.Kes.**  
NIP. 197206281997022001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **23 Desember 2022**

## SURAT PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“PENGARUH DETERMINAN SOSIAL KESEHATAN TERHADAP DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER KOLOREKTAL DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG TAHUN 2018-2020”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas 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, 2 Januari 2023  
Penulis,



**Naufal Rasyid Aswan**  
NPM. 1918011058

## RIWAYAT HIDUP

Naufal Rasyid Aswan lahir di Lampung Tengah tanggal 26 Januari 2001. Penulis merupakan anak kedua dari pasangan bapak Agus Supriyanto dan ibu Sri Suwanti. Penulis memiliki riwayat pendidikan sebagai berikut: Pendidikan dasar di SDN 01 Panca Mulya Kabupaten Tulang Bawang pada tahun 2006 dan lulus pada tahun 2013. Penulis melanjutkan pendidikan lanjutan tingkat pertama di SMPN 01 Banjar Baru Kabupaten Tulang Bawang pada tahun 2013 dan lulus tiga tahun berikutnya. Pendidikan lanjutan tingkat akhir dilanjutkan di SMAN 01 Kota Metro dan lulus pada tahun 2019. Penulis diterima menjadi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2019. Penulis menjalani masa kuliah dengan aktif baik intra maupun ekstra kampus. Penulis aktif dalam organisasi intra kampus, yaitu Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina FK Unila dan memegang jabatan sebagai Kepala Departemen Kemediain periode tahun 2020-2021, kemudian penulis juga aktif di Unit Fungsional Organisasi (UFO) Apertura atau Olimpiade tingkat Fakultas Kedokteran dengan jabatan terakhir sebaga koordinator *media and design* periode tahun 2021-2022. Penulis juga aktif mengikuti berbagai acara, baik yang diselenggrakan oleh FK Unila, seperti dies natalis, *medical gathering*, dan lain-lain. Penulis juga aktif mengikuti acara di luar kampus, seperti *Indonesia Medical Olympiad* (IMO) 2021 Palembang.

Jika mereka berpaling (dari keimanan), maka katakanlah (Muhammad), “Cukuplah Allah bagiku; tidak ada tuhan selain Dia. Hanya kepada-Nyaaku bertawakal, dan Dia adalah Tuhan yang memiliki 'Arsy (singgasana) yang agung

**(QS. At-Taubah Ayat 129).**

## Sebuah persembahan sederhana untuk Ibu, Ayah, Adik, dan Keluarga Tercinta

Segala Puji bagi Allah SWT, Tuhan semesta alam yang telah melimpahkan rahmatNya dan yang telah memberi aku kekuatan, serta Kedua Orang Tuaku, Keluarga Besar, dan Sahabat – sahabatku yang telah mendukung aku selama ini

Terimakasih atas doa dan dukungannya  
selama ini Terimakasih atas kasih  
sayangnya selama ini  
Terimakasih untuk semua pengorbanan yang telah dilakukan selama  
ini, yang tidak bisa dibalas satu persatu

## SANWACANA

Puji syukur penulis sampaikan atas kehadiran Allah SWT, atas rahmat, nikmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “PENGARUH DETERMINAN SOSIAL KESEHATAN TERHADAP DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER KOLOREKTAL DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG TAHUN 2018-2020”. Shalawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, dorongan, kritik dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terimakasih kepada:

1. Dr. Mohammad Sofwan Effendi, M.Ed. selaku Plt. Rektor Universitas Lampung.
2. Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, S.K.M., M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. *Dr. dr. Khairun Nisa Berawi*, M.Kes., AIFO selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Rizki Hanriko, Sp.PA. selaku Pembimbing Utama yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran kepada penulis. Terimakasih atas arahan serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini dan selama penulis menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
5. Dr. dr. Jhons Fatriyadi S., M.Kes., Sp.ParK. selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas arahan serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini;
6. dr. Risal Wintoko, Sp.B. selaku Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, serta memberikan masukan, kritik dan saran dalam proses penyusunan skripsi ini;



7. dr. Maya Ganda Ratna, M.Biomed. selaku pembimbing akademik penulis yang telah meluangkan waktu untuk membimbing penulis selama di FK Unila. Terimakasih banyak atas arahan dan masukan kepada penulis.
8. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan;
9. Terimakasih kepada ibu tercinta dan tersayang Ibu Sri Suwanti atas dukungan, semangat, nasihat, perhatian yang sangat berarti dalam proses penyusunan skripsi ini. Terimakasih telah menjadi orang tua yang sangat baik serta menjadi *support system* terbaik bagi penulis.
10. Terimakasih kepada bapak tercinta dan tersayang Bapak Agus Supriyanto atas dukungan, semangat, nasihat, perhatian yang sangat berarti dalam proses penyusunan skripsi ini.
11. Terimakasih kepada adikku tercinta Aliya Meira Aswan. Semoga cita-cita untuk menjadi dokter dipermudah, diberikan kelancaran, dan dapat meneruskan perjuangan penulis.
12. Termakasih kepada seluruh keluarga saya yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas doa, motivasi, dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini;
13. Terimakasih kepada LAPAS (dea, sema, naya, rojak, ebes) telah menjadi teman baik dan membantu penulis selama di Fakultas Kedokteran serta memberikan dukungan dan motivasi selama ini.
14. Terimakasih untuk seluruh teman-teman FSIIIS FK Unila yang telah menjadi salah satu *support system* selama berjuang baik di organisasi ataupun di urusan akademik;
15. Terimakasih untuk teman-teman L19AMENTUM Fakultas Kedokteran Universitas Lampung angkatan 2019.

Bandar Lampung, 2 Januari 2023

Penulis,



Naufal Rasyid Aswan

## ABSTRACT

### THE CORRELATION OF SOCIAL HEALTH DETERMINANTS WITH HISTOPATHOLOGICAL DEGREE OF COLORECTAL CANCER AT RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG 2018-2020

By

NAUFAL RASYID ASWAN

**Background:** Colorectal cancer is a term used to describe malignancy located in the colon and/or rectum. Several determinants have an influence on the histopathological grade of colorectal cancer. The purpose of this study was to determine the social determinants of health that affect the histopathological degree of colorectal cancer.

**Methods:** The design of this study was cross-sectional using medical record data at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek in 2018-2020 and used a health social determinant questionnaire. Analysis was performed using the Spearman correlation test. The variables tested were social determinants (age, gender, occupation) and health determinants (history of smoking, history of alcohol consumption, history of consumption of red meat, history of diabetes mellitus, family history of cancer, and body mass index (BMI)).

**Results:** The research results obtained 41 respondents as research subjects. There was a significant correlation between smoking history ( $p=0,002$ , Spearman  $\rho=0,478$ ), occupation ( $p=0,000$ , Spearman  $\rho=0,525$ ), history of alcohol consumption ( $p=0,046$ , Spearman  $\rho=0,313$ ), history of diabetes mellitus ( $p=0,004$ , Spearman  $\rho=0,442$ ), BMI ( $p=0,009$ , Spearman  $\rho=0,401$ ), consumption of red meat ( $p=0,005$ , Spearman  $\rho=0,432$ ), and family history of cancer ( $p=0,003$ , Spearman  $\rho=0,459$ ) with histopathological degree of colorectal cancer. There was no significant correlation between gender ( $p=0,418$ , Spearman  $\rho=0,130$ ), age ( $p=0,492$ , Spearman  $\rho=0,110$ ) and the histopathological degree of colorectal cancer.

**Conclusion:** Social determinants (occupation) and health determinants (smoking history, history of alcohol consumption, history of diabetes mellitus, BMI, level of red meat consumption, and family history of cancer) have a significant correlation on the histopathological degree of colorectal cancer. Social determinants (gender and age) have no significant correlation on the histopathological grade of colorectal cancer.

**Keywords:** Colorectal cancer, social determinants, health determinants, histopathological degree

## ABSTRAK

### PENGARUH DETERMINAN SOSIAL KESEHATAN TERHADAP DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER KOLOREKTAL DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG TAHUN 2018-2020

Oleh

NAUFAL RASYID ASWAN

**Latar Belakang:** Kanker kolorektal adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan keganasan yang terletak di *colon* dan/atau *rectum*. Beberapa determinan memiliki pengaruh terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui determinan sosial kesehatan yang mempengaruhi derajat histopatologi kanker kolorektal.

**Metode:** Desain penelitian ini adalah *cross sectional* menggunakan data rekam medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2018-2020 dan menggunakan kuesioner determinan sosial kesehatan. Analisis dilakukan dengan menggunakan uji korelasi spearman. Variabel yang diuji adalah determinan sosial (usia, jenis kelamin, pekerjaan) dan determinan kesehatan (riwayat merokok, riwayat konsumsi alkohol, riwayat konsumsi daging merah, riwayat menderita diabetes melitus, riwayat menderita kanker dalam keluarga, dan indeks massa tubuh (IMT)).

**Hasil:** Hasil penelitian didapatkan 41 responden sebagai subjek penelitian. Terdapat pengaruh yang signifikan antara riwayat merokok ( $p=0,002$ , *Spearman rho*=0,478), pekerjaan ( $p=0,000$ , *Spearman rho*=0,525), riwayat konsumsi alkohol ( $p=0,046$ , *Spearman rho*=0,313), riwayat menderita diabetes melitus ( $p=0,004$ , *Spearman rho*=0,442), IMT ( $p=0,009$ , *Spearman rho*=0,401), konsumsi daging merah ( $p=0,005$ , *Spearman rho*=0,432), dan riwayat kanker dalam keluarga ( $p=0,003$ , *Spearman rho*=0,459) dengan derajat histopatologi kanker kolorektal. Tidak terdapat pengaruh yang signifikan antara jenis kelamin ( $p=0,418$ , *Spearman rho*=0,130), usia ( $p=0,492$ , *Spearman rho*=0,110) dengan derajat histopatologi kanker kolorektal.

**Simpulan:** Determinan sosial (pekerjaan) dan determinan kesehatan (riwayat merokok, riwayat konsumsi alkohol, riwayat menderita diabetes melitus, IMT, tingkat konsumsi daging merah, dan riwayat kanker dalam keluarga) memiliki pengaruh yang signifikan terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal. Determinan sosial (jenis kelamin dan usia) tidak memiliki pengaruh terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal.

**Kata Kunci:** Kanker kolorektal, determinan sosial, determinan kesehatan, derajat histopatologi

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI</b> .....	i
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	iii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	iv
 <b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar belakang .....	1
1.2 Rumusan masalah.....	3
1.3 Tujuan penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan umum .....	3
1.3.2 Tujuan khusus .....	4
1.4 Manfaat penelitian.....	4
1.4.1 Bagi peneliti .....	4
1.4.2 Bagi instansi perguruan tinggi .....	4
1.4.3 Bagi masyarakat .....	4
 <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Anatomi <i>Colon</i> dan <i>Rectum</i> .....	5
2.2 Histologi <i>Colon</i> dan <i>Rectum</i> .....	10
2.3 Fisiologi <i>Colon</i> dan <i>Rectum</i> .....	12
2.4 Kanker Kolorektal .....	14
2.4.1 Definisi .....	14
2.4.2 Epidemiologi .....	15
2.4.3 Etiologi .....	16
2.4.4 Faktor Risiko .....	16
2.4.5 Patogenesis .....	21
2.4.6 Manifestasi Klinis .....	23
2.4.7 Pemeriksaan Penunjang .....	23
2.4.8 Stadium .....	27
2.4.9 Histopatologi .....	30
2.4.10 Penatalaksanaan .....	31
2.5 Kerangka Teori.....	33
2.6 Kerangka Konsep .....	35
2.7 Hipotesis.....	35



**BAB III METODE PENELITIAN**

3.1 Desain Penelitian.....	37
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	37
3.2.1 Waktu Penelitian .....	37
3.2.2 Tempat Penelitian.....	37
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	38
3.3.1 Populasi Penelitian .....	38
3.3.2 Sampel Penelitian.....	38
3.4 Kriteria Penelitian .....	39
3.4.1 Kriteria Inklusi .....	39
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	39
3.5 Variabel Penelitian .....	39
3.5.1 Variabel Bebas ( <i>Independent Variable</i> ).....	39
3.5.2 Variabel Terikat ( <i>Dependent Variable</i> ) .....	39
3.6 Teknik Pengambilan Data .....	39
3.7 Definisi Operasional.....	40
3.8 Alur Penelitian .....	41
3.9 Pengolahan Data.....	42
3.10 Etika Penelitian .....	42

**BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN**

4.1 Hasil Penelitian .....	43
4.1.1 Analisis Univariat.....	43
4.1.2 Analisis Bivariat.....	45
4.2 Pembahasan.....	49
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	59

**BAB V KESIMPULAN DAN SARAN**

5.1 Kesimpulan .....	60
5.2 Saran.....	60

<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>61</b>
-----------------------------	-----------

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar	Halaman
1. Anatomi <i>Abdomen</i> .....	5
2. Vaskularisasi Arteri <i>Colon</i> dan <i>Rectum</i> .....	6
3. Vaskularisasi Vena <i>Colon</i> dan <i>Rectum</i> .....	7
4. Anatomi <i>Colon Sigmoides</i> dan <i>Rectum</i> .....	9
5. Histologi <i>Colon</i> dan <i>Mesenterium</i> .....	10
6. Histologi Dinding <i>Colon</i> .....	11
7. Histologi <i>Rectum</i> .....	12
8. Patogenesis Kanker Kolorektal.....	22
9. Histopatologi <i>Adenocarcinoma</i> Kolorektal .....	31
10. Kerangka Teori .....	34
11. Kerangka Konsep.....	35
12. Alur Penelitian .....	41

**DAFTAR TABEL**

Tabel	Halaman
1. Stadium Kanker Kolorektal .....	28
2. Penatalaksanaan Kanker Kolorektal .....	32
3. Definisi Operasional .....	40
4. Analisis Univariat .....	44
5. Analisis Bivariat .....	46

## DAFTAR LAMPIRAN

### Lampiran

1. Surat Persetujuan Etik
2. Surat Izin Penelitian
3. Surat Izin Pre Survey
4. Surat Izin Penelitian RSUD Dr. H. Abdul Moeloek
5. Kuesioner
6. Sampel Uji Validitas dan Reliabilitas Kuesioner
7. Sampel Penelitian
8. Uji Validitas dan Reliabilitas Kuesioner
9. Hasil Analisis Korelasi *Spearman*
10. Pelaksanaan Penelitian



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) 2019, dunia saat ini tengah menghadapi transisi epidemiologi, yaitu masalah kesehatan masyarakat yang terkait dengan transisi dari penyakit menular menuju penyakit tidak menular, salah satunya adalah kanker. Perubahan masalah kesehatan ini memberikan beban tambahan pada sektor kesehatan di semua negara yang terdampak di dunia. Negara-negara yang menghadapi masalah penyakit menular yang belum terkendali sepenuhnya kini harus mengerahkan semua upaya yang ada untuk mengurangi penyakit tidak menular yang cenderung meningkat kasusnya.

Kanker merupakan suatu penyakit yang tidak menular dan degeneratif. Kanker adalah kelainan yang timbul akibat berkembangnya sel-sel abnormal yang bermutasi di luar kendali dan memiliki kemampuan untuk merusak dalam jaringan tubuh lainnya. Kanker juga memiliki kemampuan untuk bermetastasis (menyebar) ke jaringan sekitarnya, sehingga menjadikan kanker sebagai salah satu penyebab mortalitas di dunia (Kemenkes RI, 2019).

Menurut *International Agency for Research on Cancer (IARC)* 2019, Kanker kolorektal atau kanker usus besar adalah sebagai istilah agregat yang mencakup kanker *colon* dan *rectum*. Kanker kolorektal adalah kanker paling umum ke-3 dan penyebab kematian paling umum ke-4 terkait dengan kanker. Mayoritas kasus kanker kolorektal terdeteksi di negara-negara barat, dengan insiden meningkat dari tahun ke tahun. Probabilitas menderita kanker kolorektal adalah sekitar 4%-5% (Mármol, 2017).

Faktor risiko dari kanker kolorektal adalah usia lebih dari 50 tahun, jenis kelamin laki-laki, berat badan berlebih, merokok, konsumsi alkohol, konsumsi daging merah berlebihan dan riwayat menderita diabetes melitus. Faktor risiko lainnya adalah adanya riwayat keluarga dengan kanker. Beberapa faktor risiko gaya hidup dapat dikurangi dengan menerapkan perubahan gaya hidup sederhana dalam hal pola diet dan kebiasaan aktivitas fisik (Mármol, 2017).

Menurut *World Health Organization* (WHO) 2020, sampai tahun 2018 disebutkan bahwa jumlah kasus kanker mencapai 18,1 juta kasus dan kematian akibat kanker mencapai 9,6 juta kematian. Kematian akibat kanker diprediksi akan terus mengalami peningkatan hingga lebih dari 13,1 juta kasus pada tahun 2030. Kasus kanker di Indonesia pada tahun 2020 mencapai 396.914 kasus, dengan kasus kanker pada laki-laki mencapai 183.368 kasus dan pada perempuan mencapai 213.546 kasus. Prevalensi kanker kolorektal di Indonesia mencapai 34.189 kasus dan berada pada urutan ke-4 setelah kanker payudara (65.858 kasus), kanker serviks (36.633), dan kanker paru (34.783 kasus). Untuk prevalensi kanker kolorektal pada laki-laki mencapai 21.764 kasus dan berada di urutan ke-2 setelah kanker paru (25.943), sedangkan prevalensi kanker kolorektal pada perempuan mencapai 12.425 kasus dan berada di urutan ke-3 setelah kanker payudara (65.858 kasus), kanker serviks (36.633), dan kanker ovarium (14.896) (WHO, 2020).

Kasus kanker kolorektal di Provinsi Lampung cenderung mengalami peningkatan dari waktu ke waktu. Beberapa penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek disebutkan bahwa pada tahun 2004-2005 terdapat 31 kasus dan pada tahun 2007-2009 meningkat menjadi 86 kasus (Amnzu, 2014) dan pada tahun 2011-2014 sempat mengalami penurunan kasus dengan terdapat lebih dari 50 kasus kanker kolorektal (Anggunan, 2015), serta pada tahun 2017-2018 meningkat kembali menjadi 96 kasus (Saputra, 2021).

Semakin meningkatnya kasus kanker kolorektal diakibatkan karena masyarakat kurang mengetahui faktor risiko dari kanker kolorektal, sehingga terus menerapkan gaya hidup buruk, seperti merokok, mengonsumsi alkohol, mengonsumsi daging merah berlebihan, dan *stress* dalam bekerja. Selain itu, keterlambatan diagnosis dan kurangnya fasilitas pengobatan kanker kolorektal juga menjadi penyebab utama semakin meningkatnya morbiditas dan mortalitas kanker kolorektal.

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, dan melihat tingginya insidensi dan prevalensi kanker kolorektal di Provinsi Lampung, serta belum banyak dan memadainya penelitian terkait kanker kolorektal di Provinsi Lampung, sehingga peneliti ingin untuk meneliti pengaruh determinan sosial kesehatan terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2018-2020.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimanakah proporsi determinan sosial kesehatan pada pasien kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2018-2020?
2. Adakah pengaruh determinan sosial kesehatan terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2018-2020?
3. Adakah pengaruh determinan kesehatan terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2018-2020?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh determinan sosial kesehatan terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2018-2020.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui proporsi determinan sosial kesehatan pada pasien kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2018-2020.
2. Mengetahui pengaruh determinan sosial (usia, jenis kelamin, pekerjaan) terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2018-2020.
3. Mengetahui pengaruh determinan kesehatan (riwayat merokok, riwayat konsumsi alkohol, riwayat konsumsi daging merah, riwayat menderita diabetes melitus, riwayat menderita kanker dalam keluarga, dan indeks massa tubuh (IMT)) terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2018-2020.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Dapat meningkatkan wawasan dan pengetahuan peneliti mengenai pengaruh faktor risiko dengan derajat histopatologi kanker kolorektal.

### **1.4.2 Bagi Perguruan Tinggi**

1. Diharapkan dapat menambah kepustakaan di tingkat perguruan tinggi, khususnya perguruan tinggi di bidang kesehatan.
2. Sebagai acuan untuk dilakukan penelitian lain mengenai kanker kolorektal.

### **1.4.3 Bagi Masyarakat**

Memberikan informasi terkait dengan determinan sosial kesehatan yang berhubungan dengan derajat histopatologi kanker kolorektal kepada masyarakat umum.



## BAB II

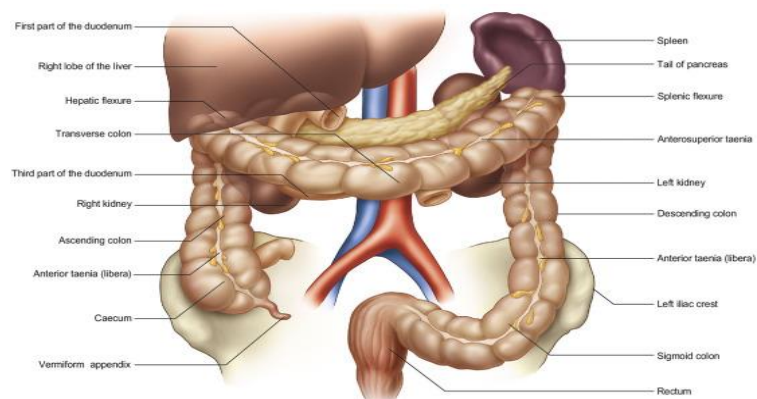
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi *Colon* dan *Rectum*

*Colon* merupakan organ gastrointestinal setelah *ileum*. *Colon* terdiri dari *caecum*, *colon ascendens*, *colon transversum*, *colon descendens*, dan *colon sigmoid*. Organ selanjutnya setelah *colon* adalah *rectum* (Snell, 2012; Paulsen, 2017).

##### 1. *Caecum*

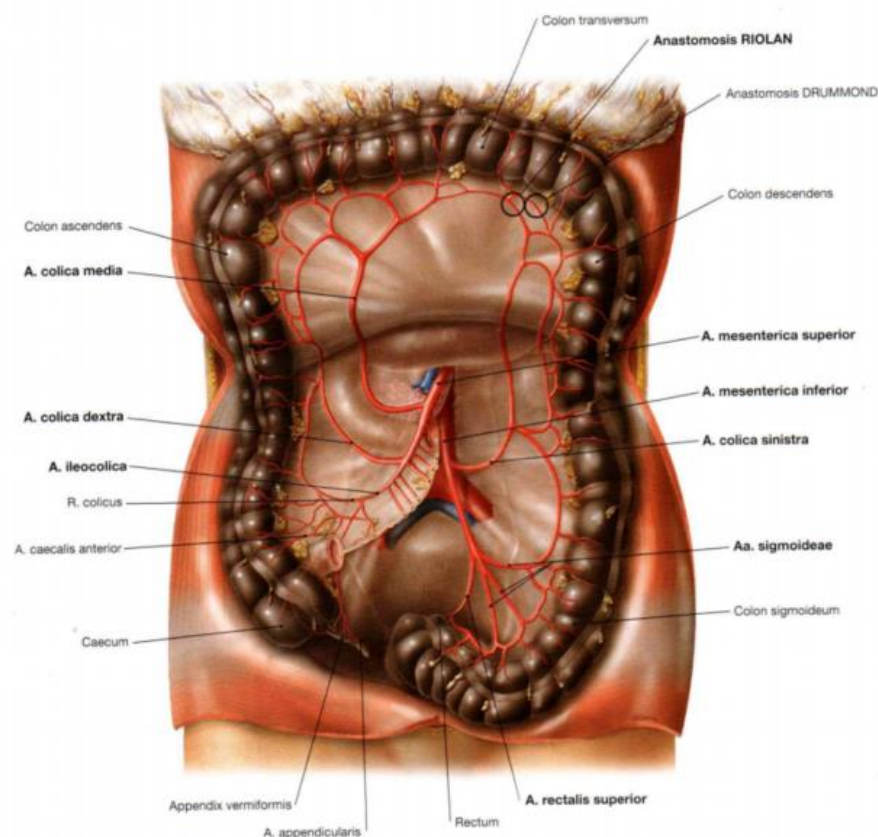
*Caecum* (tampak pada gambar 1) terletak pada *fossa iliaca dextra* dan diselubungi oleh *peritoneum*. Pertemuan antara *caecum* dengan *colon ascendens* pada sisi kiri bergabung dengan *terminal ileum*. *Appendix vermiformis* melekat ke permukaan *posteromedial caecum* (Snell, 2012). *Caecum* dan *Appendix vermiformis* diperdarahi oleh *arteri ileocolica* yang merupakan terusan dari arteri mesenterica superior. Vaskularisasi vena pada *caecum* dilakukan oleh *vena ileocolica*, kemudian berlanjut menjadi *vena mesenterica superior* dan *vena porta hepatica*. Sistem limfa *caecum* diisi oleh *nodi lymphoidei ileocolici* dan diinervasi oleh *plexus mesentericus superior* (Paulsen, 2017).



**Gambar 1.** Anatomi *Abdomen* (Mahadevan, 2017)

## 2. Colon Ascendens

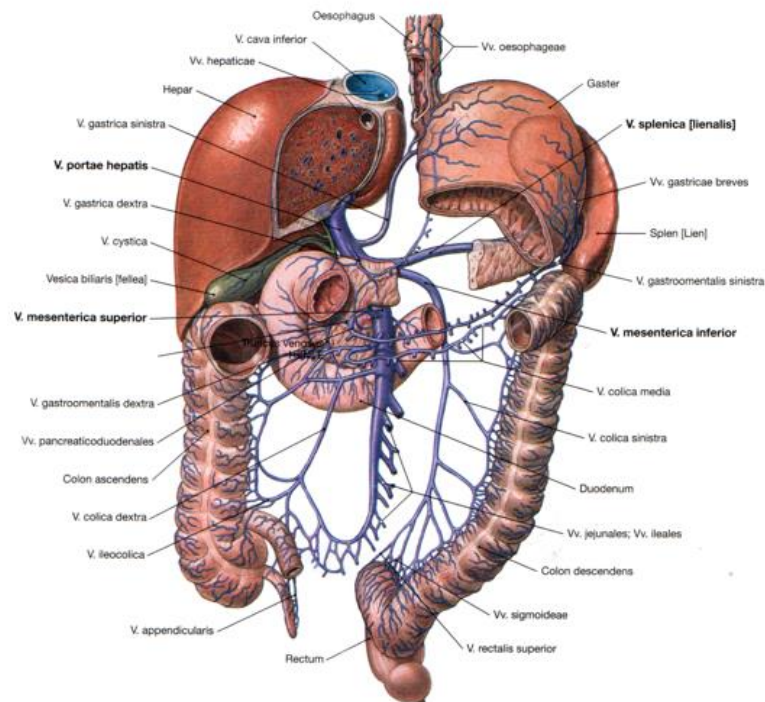
*Colon ascendens* memiliki panjang sekitar 13 cm dan berjalan ke bagian superior dari *caecum* ke dasar lobus *hepar dextra*. *Colon ascendens* membelok ke kiri (membentuk *flexura colica dextra*) dan berlanjut sebagai *colon transversum*. *Peritoneum* menutupi sisi anterior dan lateral *colon* asenden dan terhubung dengan dinding bagian posterior abdomen. *Colon* asenden berpengaruh ke bagian posterior dengan *musculus iliacus*, *musculus quadratus lumborum*, dan pinggir bawah ginjal dekstra (Snell, 2012). *Colon ascendens* divaskularisasi (gambar 2) oleh *arteri colica dextra* yang merupakan cabang dari *arteri mesenterica superior*. *Vena* yang memvaskularisasi *colon ascendens* adalah *vena colica dextra* (gambar 3) yang akan diteruskan menjadi *vena mesenterica superior*. Sistem limfa *colon ascendens* diisi oleh *nodi lymphoidei colici dextri* dan diinervasi oleh *plexus mesentericus superior* (Paulsen, 2017).



**Gambar 2.** Vaskularisasi Arteri Colon dan Rectum (Paulsen, 2017)

### 3. Colon Transversum

*Colon transversum* memiliki panjang kurang lebih 38 cm dan menempati regio *umbilicus* dan *hipogastric*. *Colon transversum* diawali dari *flexura coli dextra* dan tergantung ke inferior oleh *mesocolon transversum*. *Colon transversum* berlanjut ke atas sampai *flexura coli sinistra*. Bagian dua pertiga proksimal *colon transversum* diperdarahi oleh arteri *colica media*. Sepertiga distal diperdarahi oleh arteri *colica sinistra*. Pembuluh vena mengalirkan darahnya ke *vena mesenterica superior* dan *vena mesenterica inferior*. Cairan limfe dari dua pertiga proksimal *colon transversum* ditujukan ke *nodi colica* dan *nodi mesenterica superior* (Snell, 2012). *Colon transversum* divaskularisasi oleh arteri *colica media* (gambar 2) yang merupakan cabang dari arteri *mesenterica superior*. Vena yang memvaskularisasi *colon transversum* adalah *vena colica media* (gambar 3) yang akan diteruskan menjadi *vena mesenterica superior*. Sistem limfa *colon transversum* diisi oleh *nodi lymphoidei colici medii* dan diinervasi oleh *plexus mesentericus superior* (Paulsen, 2017).



**Gambar 3.** Vaskularisasi Vena Colon dan Rectum (Paulsen, 2017)

#### 4. *Colon descendens*

*Colon descendens* memiliki panjang kurang lebih 25 cm dan terletak di inferior dari *flexura coli sinistra* sampai sekitar pintu masuk pelvis. *Colon descendens* berpengaruh ke posterior dengan *renal sinistra*, *musculus quadratus lumborum*, dan *musculus iliacus*. *Colon descendens* diperdarahi oleh *arteri colica sinistra* dan *arteri sigmoid*. Pembuluh vena pada *colon descendens* mengalirkan darah ke *vena mesenterica inferior*. Cairan limfe ditujukan ke *nodi colica* dan *nodi mesenterica inferior*. Saraf simpatik dan parasimpatik nervus *splanchnici pelvici* melewati *plexus mesenterica inferior* yang mempersarafi *colon descendens* (Snell, 2012). *Colon descendens* divaskularisasi oleh *arteri colica sinistra* (gambar 2) yang merupakan cabang dari *arteri mesenterica inferior*. Vena yang memvaskularisasi *colon descendens* adalah *vena colica sinistra* (gambar 3) yang akan diteruskan menjadi *vena mesenterica inferior*. Sistem limfa *colon descendens* diisi oleh *nodi lymphoidei colici sinistri* dan diinervasi oleh *plexus mesentericus inferior* (Paulsen, 2017).

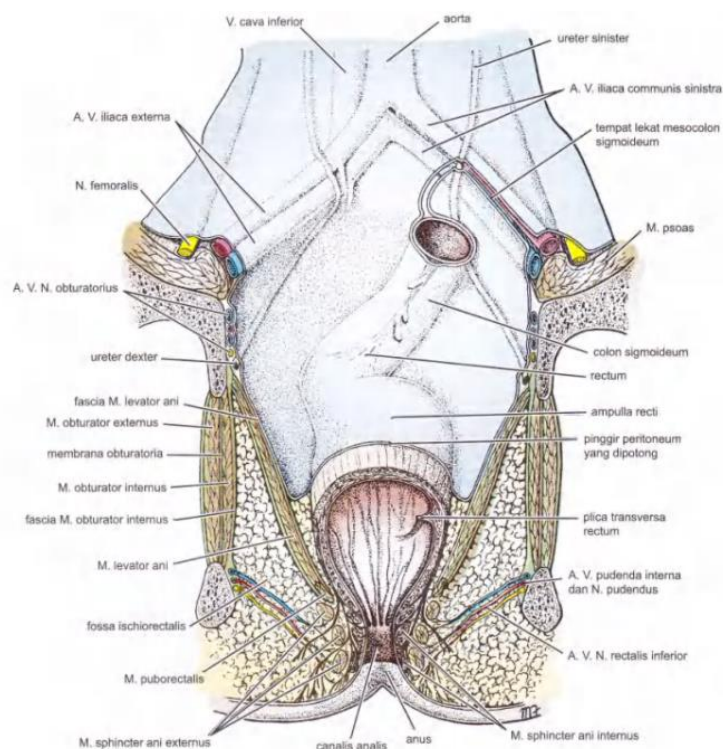
#### 5. *Colon Sigmoidium*

*Colon sigmoidium* memiliki panjang kurang lebih 32 cm dan merupakan lanjutan dari *colon*. *Colon sigmoidium* masuk ke dalam pelvis dalam bentuk lengkungan dan berpengaruh dengan dinding belakang pelvis oleh *mesocolon sigmoidium*. *Colon sigmoidium* diperdarahi oleh *arteri sigmoid*. Limfe dialirkan menuju ke *nodi colica* dan *mesenterica inferior*. Nervus simpatik dan parasimpatik melalui *plexus hipogastric inferior* dan mempersarafi *colon sigmoidium* (Snell, 2012). *Colon sigmoidium* divaskularisasi oleh *arteriae sigmoidae* (gambar 2) yang merupakan cabang dari *arteri mesenterica inferior*. Vena yang memvaskularisasi *colon sigmoidium* adalah *venae sigmoidae* (gambar 3) yang akan diteruskan menjadi *vena mesenterica superior*. Sistem limfa *colon sigmoidium* diisi oleh *nodi lymphoidei colici sinistri* dan diinervasi oleh *plexus mesentericus inferior* (Paulsen, 2017).



## 6. Rectum

*Rectum* memiliki Panjang kurang lebih 13 cm dan merupakan lanjutan dari *colon sigmoideum*. Posisi *rectum* mengikuti *sacrum* dan *coccygis*, dan berakhir di *colon transversum anterior*. Bagian inferior *rectum* membentuk *ampulla recti* seperti yang tampak pada gambar 4. Peritoneum meliputi permukaan dua pertiga bagian *superior rectum*. *Taenia coli colon* merupakan serabut-serabut memanjang pada permukaan anterior dan posterior *rectum* (Snell, 2012). *Rectum* terbagi menjadi tiga bagian, yaitu *rectum superior*, *rectum media*, dan *rectum inferior*. *Rectum* divaskularisasi oleh *arteri rectalis superior (rectum superior)*, *arteri rectalis media (rectum media)*, dan *arteri rectalis inferior (rectum inferior)*. *Vena* yang memvaskularisasi *rectum* adalah *vena rectalis superior (rectum superior)*, *vena rectalis media (rectum media)*, dan *vena rectalis inferior (rectum inferior)*. Sistem limfa pada *rectum* diisi oleh *nodi lymphoidei mesorectal* dan inervasinya dilakukan oleh *plexus hypogastricus inferior* dan *plexus rectalis* (Paulsen, 2017).



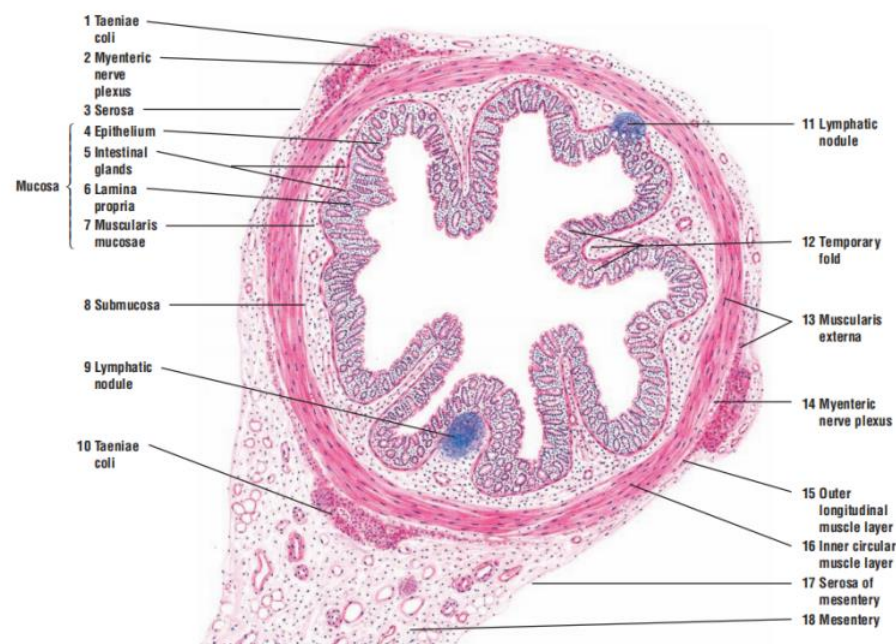
**Gambar 4.** Anatomi *Colon Sigmoideum* dan *Rectum* (Snell, 2012)

## 2.2 Histologi *Colon* dan *Rectum*

### 1. *Colon*

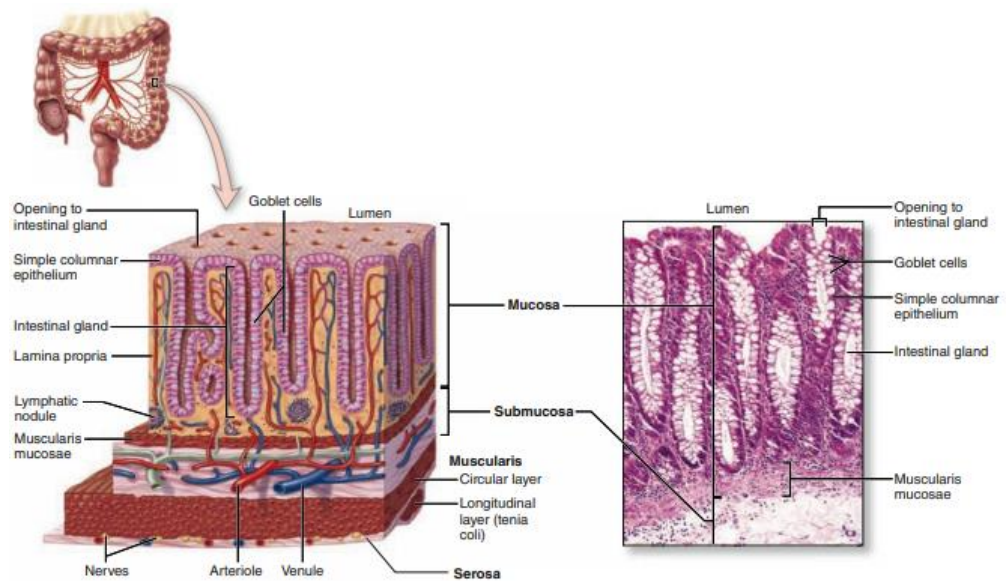
Mukosa *colon* tersusun atas epitel kolumnar sederhana, kelenjar usus, *lamina propria*, dan *muscularis mucosa*. Terdapat sel dan serat jaringan ikat, arteri, vena, dan nervus pada bagian *submucosa*. Dua lapis otot polos membentuk *muscularis externa*. *Peritoneum visceral* dan *mesenterium* menutupi *colon transversum* dan *colon sigmoideum*. *Colon* tidak memiliki *plica circular* dan permukaan lumen mukosa halus. *Lamina propria* dan *submucosa* dari *colon* memiliki nodul limfatik. Bagian *musculus circular* dalam berlanjut di dinding *colon*, sedangkan bagian otot luar terkondensasi menjadi tiga pita longitudinal lebar yang disebut *taenia coli*, seperti yang tampak pada gambar 4 (Eroschenko, 2018; Mescher, 2016).

Lapisan *musculus longitudinal* ditemukan di antara taenia koli. Pleksus *myentericus* (Auerbach) ditemukan di antara dua lapisan *tunica muscularis externa*. *Colon transversum* dan *colon sigmoideum* menempel pada *mesenterium* seperti yang tampak pada gambar 5 (Eroschenko, 2018).



**Gambar 5.** Histologi *Colon* dan *Mesenterium* (Eroschenko, 2018)

Epitel kolumnar sederhana tersusun atas sel kolumnar absorptif dan sel goblet berisi mukus, yang bertambah jumlahnya menuju ujung terminal *colon*. Kelenjar usus di *colon* memanjang melalui *lamina propria* menuju ke bagian *muscularis mucosa* seperti yang terlihat pada gambar 4. *Lamina propria* dan *submucosa* diisi dengan perlekatan sel limfatik dan nodul limfatik (Eroschenko, 2018).

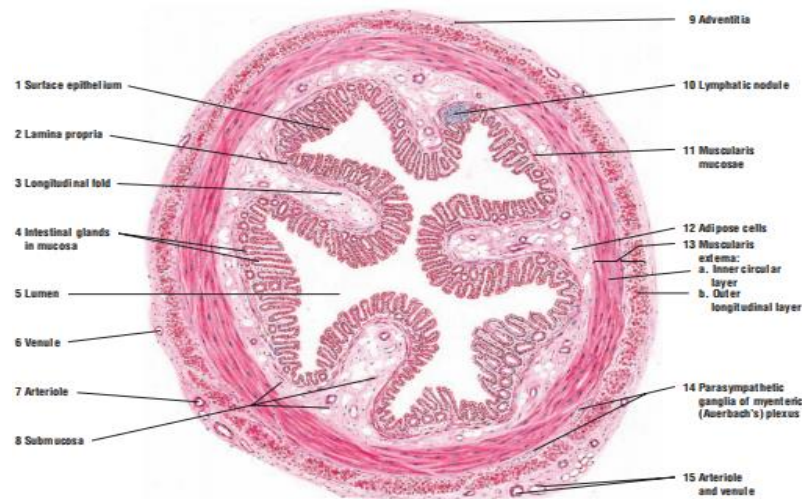


**Gambar 6.** Histologi Dinding *Colon* (Mescher, 2016)

Bagian dari dinding *colon* yang tidak teregang menunjukkan lipatan sementara dari mukosa dan submukosa. Vili tidak ada di *colon*, tetapi *lamina propria* yang diindentasi oleh kelenjar usus panjang (*kriptus Lieberkühn*) yang memanjang melalui *lamina propria* menuju ke *muscularis mucosa*. Lapisan epitel berjenis *simple columnar* dan berlanjut ke kelenjar usus. Beberapa kelenjar usus dipotong dalam bidang memanjang, melintang, atau miring. Sebuah nodul limfatik yang berbeda dapat dilihat jauh di dalam *lamina propria*. Beberapa nodul limfatik yang lebih besar dapat meluas melalui *muscularis mucosa* ke *submucosa*. Lapisan longitudinal *muscularis externa* tersusun menjadi *taenia coli*. *Plexus myenterikus* terletak di antara *tunica muscularis externa*. Lapisan serosa menutupi jaringan ikat dan sel lemak di *colon transversum* dan *colon sigmoideum* (Eroschenko, 2018).

## 2. Rectum

Epitel lumen *rectum* tersusun oleh sel kolumnar. Gambar 7 memperlihatkan bahwa pada bagian inferior lamina propria terdapat lapisan *muscularis mucosa*. *Rectum superior* dan *colon* memiliki lipatan longitudinal yang bersifat sementara. Terdapat inti submukosa yang ditutupi oleh mukosa pada lipatan longitudinal. *Rectum inferior* dan saluran anus memiliki lipatan longitudinal permanen. *Taenia coli* dari *colon* berlanjut ke *rectum*. Antara dua lapisan ini terdapat *plexuss myenterikus*. *Adventitia* menutupi beberapa bagian *rectum* dan beberapa bagian yang lainnya ditutupi *serous*. Banyak vaskularisasi ditemukan baik di bagian *submucosa* maupun di bagian *adventitia* (Eroschenko, 2018).



**Gambar 7.** Histologi *Rectum* (Eroschenko, 2018)

### 2.3 Fisiologi *Colon* dan *Rectum*

Kolorektal terbentuk dari *rectum*, *appendix*, *colon*, dan *caecum*. Katup *ileocecal*, *caecum* menciptakan kantung buntu di bagian inferior persimpangan *small intestine* dan *colon*, yang disebut *appendix*. *Appendix* merupakan jaringan limfoid yang mengandung limfosit. *Colon* tidak melingkar seperti *small intestine* dan terbagi menjadi tiga bagian: *colon ascendens*, *colon transversum*, dan *colon descendens*. Segmen terakhir dari *colon descendens* berbentuk seperti huruf S, kemudian *colon sigmoideum*, dan terakhir *rectum* (Sherwood, 2016).

*Colon* umumnya mendapat 500 mL kimus setiap hari dari *small intestine*. Karena *small intestine* telah menyelesaikan sebagian besar pencernaan dan penyerapan, isi yang ditransfer ke *colon* terdiri dari komponen empedu yang tidak diserap, sisa makanan yang tidak tercerna, dan cairan. *Colon* juga menghilangkan garam dari lumen. Peran utama *colon* adalah menahan feces sebelum buang air besar. Mayoritas terdiri dari selulosa dan komponen tercerna lainnya dalam makanan, yang membantu menjaga buang air besar secara teratur (Sherwood, 2016).

*Colon* tidak seluruhnya dikelilingi oleh lapisan *musculus longitudinal*. *Taenia coli* adalah tiga pita *musculus longitudinal* yang berjalan di *colon*. Ketika dua lapisan diletakkan rata, *taenia coli* lebih pendek dari *musculus circular* dan di bagian inferiornya. Akibatnya, lapisan di bawahnya terhubung untuk membentuk kantong atau haustra. Haustra bukan hanya sebuah majelis permanen yang pasif; karena kontraksi otot polos sirkular, haustra bergerak secara dinamis. Gerakan *colon* seringkali lamban dan tidak mendukung peran yang tepat sebagai lokasi penyimpanan dan penyerapan. Motilitas *colon* berasal dari kontraksi haustral, yang disebabkan oleh ritme otonom *musculus colon*. Kontraksi ini mendorong *colon* untuk membuat haustra. Interval antara dua menit kontraksi haustral bisa sampai 30 menit (Sherwood, 2016).

peningkatan motilitas yang signifikan ketika *colon transversum* dan ascendens berkontraksi secara bersamaan umumnya terjadi setelah makan. Dalam beberapa detik, kotoran dapat didorong sepertiga sampai tiga perempat dari panjang *colon*. Isi *colon* didorong ke arah daerah distal *colon* oleh kontraksi besar ini, yang secara tepat disebut sebagai gerakan massa. Refleks *gastrocolon* terjadi ketika makanan masuk ke *gaster*, yang ditransmisikan dari *gaster* ke *colon* oleh saraf otonomik ekstrinsik dan gastrin, yang merupakan pemicu utama pergerakan massa *colon*. Refleks ini terutama terlihat pada banyak orang setelah sarapan dan sering disertai dengan keinginan untuk berkemih. Akibatnya, saat makanan memasuki

sistem gastrointestinal, refleks mendorong makanan yang ada menuju ke bagian distal untuk memberi ruang bagi makanan baru. Refleks *gastroileac* mendorong sisa isi usus halus menuju ke dalam *colon*, mendorong refleks defekasi, sedangkan refleks *gastrocolon* mendorong isi *colon* menuju ke dalam *rectum*, menghasilkan respons defekasi (Sherwood, 2016).

Ketika *colon* mendorong feses menuju ke *rectum*, peregangan pada *rectum*, menyebabkan refleks defekasi. Reaksi ini melemaskan *sphyncter ani interna* sambil mengontraksikan *rectum* dan *colon sigmoideum* lebih agresif. Defekasi terjadi ketika *sphyncter ani externa* rileks. *sphyncter ani externa* berada dalam kendali volunter karena terdapat *musculus skeletal*. Dorongan untuk buang air besar muncul sepanjang peregangan awal dinding anus. Jika situasinya tidak memungkinkan defekasi, konstiksi *sphyncter ani externa* secara aktif dapat mencegahnya bahkan jika refleks defekasi berfungsi. Dinding *rectum* yang tegang secara bertahap mengendur jika defekasi ditunda, dan dorongan untuk defekasi berkurang. Selama saat-saat tidak aktif, *sphyncter ani* tetap berkontraksi untuk memastikan kontinensia feses. Jika defekasi terjadi, prosesnya sering dibantu *musculus abdomen* dan ekspirasi kuat dengan glotis tertutup pada waktu yang sama. Gerakan ini secara signifikan meningkatkan tekanan intra-abdominal, yang membantu mendorong feses (Sherwood, 2016).

## 2.4 Kanker Kolorektal

### 2.4.1 Definisi

Kanker kolorektal adalah jenis kanker yang berkembang di bagian kolorektal, yaitu *colon* dan/atau *rectum* (Kemenkes RI, 2016). Kanker kolorektal adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan keganasan yang terletak di *colon* dan/atau *rectum*. *Colon* dan *rectum* adalah bagian dari sistem gastrointestinal. *Colon* terletak di bagian proksimal, sedangkan *rectum* terletak di bagian distal, sekitar 6 cm di atas anus (Sayuti, 2019).



### 2.4.2 Epidemiologi

Kanker kolorektal termasuk salah satu kanker yang paling sering di dunia, dengan antara satu dari dua juta kasus baru didiagnosis setiap tahun, menjadikannya kanker paling umum ketiga dan penyebab utama keempat mortalitas terkait kanker, dengan 700.000 kematian per tahun hanya tertinggal oleh kanker paru-paru, hati, dan perut. Kanker kolorektal adalah kanker paling umum kedua (9,2 persen) pada perempuan dan kanker paling umum ketiga pada pria (10 persen). Mayoritas kasus kanker kolorektal (55 persen) terdiagnosis di negara-negara barat, meskipun pola ini bergeser karena pesatnya pertumbuhan berbagai negara dalam beberapa tahun terakhir. bertahun-tahun. Prediksi untuk tahun 2016 sama sekali tidak menggembarakan, dengan perkiraan 134.490 kasus baru kanker kolorektal dan 49.190 kematian terkait kanker ini (Mármol, 2017).

Untuk di Indonesia sendiri pada tahun 2020, prevalensi kanker kolorektal menempati posisi ke-4 (8.6%) atau menyentuh 34.189 kasus dan untuk prevalensi kanker pada laki-laki, kanker kolorektal menempati posisi ke-2 (11.9%) atau menyentuh 21.764 kasus. Sedangkan Prevalensi kanker pada perempuan kanker kolorektal menempati posisi ke-5 (5.8%) atau menyentuh 12.425 kasus (WHO, 2020). Kasus kanker kolorektal di Provinsi Lampung cenderung mengalami peningkatan dari waktu ke waktu. Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa pada tahun 2004-2005 terdapat 31 kasus dan pada tahun 2007-2009 meningkat menjadi 86 kasus (Amnzu, 2014) dan pada tahun 2011-2014 sempat mengalami penurunan kasus dengan terdapat lebih dari 50 kasus kanker kolorektal (Anggunan, 2015), namun pada tahun 2017-2018 meningkat kembali menjadi 96 kasus (Saputra, 2021).

### 2.4.3 Etiologi

Kanker kolorektal adalah penyakit heterogen yang muncul dari beberapa jalur tumorigenik. *Adenocarcinoma* colon dan *rectum* adalah hasil dari perkembangan bertahap dari jaringan normal ke epitel displastik menjadi karsinoma, yang disebut sebagai urutan adenoma-karsinoma, yang disertai dengan beberapa perubahan genetik termasuk onkogen, aktivasi dan inaktivasi gen supresor tumor, dan ketidakcocokan. memperbaiki gen.

Sebagian besar kanker kolorektal bersifat sporadis dan insidennya dilaporkan tinggi di negara-negara transisi ekonomi, terutama di negara-negara yang telah mengadopsi gaya hidup khas negara-negara industri (diet dengan asupan buah dan sayuran yang rendah, peningkatan konsumsi daging merah atau daging olahan, aktivitas fisik, merokok tembakau, dan konsumsi alkohol), bagian ini berfokus pada pengaruhnya dengan faktor gaya hidup yang dapat dimodifikasi, seperti obesitas, diet (konsumsi serat makanan, buah dan sayuran, dan daging), dan aktivitas fisik, yang relevan dengan pencegahan mereka di wilayah Amerika Tengah dan Selatan (Sierra, 2016).

### 2.4.4 Faktor Risiko

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Demb dkk. (2019), ditemukan bahwa pengaruh faktor risiko kanker kolorektal sangat bervariasi menurut lokasi anatomi. Perbedaan signifikan dalam keberadaan dan besarnya asosiasi spesifik lokasi ditemukan untuk sejumlah faktor risiko kanker kolorektal tersebut adalah jenis kelamin pria, usia lebih dari 50 tahun, IMT berlebih, merokok, konsumsi alkohol, diabetes melitus, pekerjaan, konsumsi daging merah berlebihan, dan faktor herediter.

## **1. Usia**

Iida dkk. (2014), melaporkan bahwa peningkatan risiko karena usia diduga berkaitan dengan perubahan produksi atau komposisi asam empedu yang berkaitan dengan karsinogenesis kolorektal di *colon* proksimal. Khususnya pada wanita pascamenopause, diprediksi bahwa penurunan sekresi estrogen dapat menyebabkan peningkatan produksi asam empedu sekunder dan selanjutnya peningkatan risiko kanker kolorektal. Menurut Arifputera dkk. (2014), insidensi kanker kolorektal mengalami peningkatan setelah usia 50 tahun.

## **2. Jenis Kelamin**

Laki-laki lebih berisiko terkena kanker kolorektal di semua lokasi, yang sesuai dengan temuan dari penelitian sebelumnya. Risiko kanker kolorektal pada laki-laki meningkat dengan lebih dari dua kali dibandingkan dengan wanita. Efek hormonal diduga berkaitan dengan peningkatan perbedaan dalam risiko kanker rektal antara pada laki-laki (Kim dkk, 2015).

## **3. Indeks Massa Tubuh (IMT)**

IARC telah mengevaluasi data yang tersedia dan menyimpulkan bahwa ada cukup bukti bahwa kelebihan berat badan dan aktivitas fisik meningkatkan risiko kanker kolorektal. Obesitas, terutama obesitas perut, dan aktivitas fisik telah dihipotesiskan menyebabkan resistensi insulin dan hiperinsulinemia kronis. Hiperinsulinemia kronis menyebabkan berkurangnya konsentrasi protein pengikat faktor pertumbuhan seperti *insulin growth factor* (IGF) 1 dan 2 dan peningkatan kadar IGF-1 jaringan yang memainkan peran penting dalam perkembangan dan perkembangan kanker (Sierra, 2016).

#### 4. Merokok

Merokok telah dikaitkan dengan peningkatan risiko timbulnya polip adenomatosa di *colon*, yang merupakan lesi prekursor kanker kolorektal. IARC mengevaluasi data tentang merokok dan risiko kanker dan menyimpulkan bahwa ada cukup bukti bahwa merokok menyebabkan kanker kolorektal (Sierra, 2016). Menurut Inoue dkk. (2016), orang yang mengkonsumsi rokok satu batang per hari berisiko 9 kali lipat terkena kanker kolorektal, sedangkan orang yang merokok 1 bungkus atau lebih (>9 batang) berisiko 12 kali terkena kanker kolorektal. Menurut Hymowitz (2012), merokok sejak usia remaja lebih meningkatkan risiko terkena kanker.

Asap rokok mengandung lebih dari 55 karsinogen, termasuk *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAH), *heterocyclic aromatic amines*, dan *N-nitrosamine*. Sudah ada beberapa bukti langsung bahwa karsinogen tembakau merusak DNA dalam epitel *colon* manusia dan meningkatkan risiko kanker kolorektal yang berkembang melalui jalur *microsatellite instability* (MSI), yang ditandai dengan tingginya ketidakstabilan mikrosatelit, melalui jalur *CpG island methylator phenotype positive* (CIMP), dan melalui jalur mutasi BRAF (Botteri dkk., 2020).

#### 5. Konsumsi Alkohol

IARC menyimpulkan bahwa ada cukup bukti untuk mendukung kesimpulan bahwa konsumsi minuman beralkohol berpengaruh kausal dengan kanker kolorektal. Juga, evaluasi mengungkapkan bahwa risiko dapat meningkat pada tingkat asupan yang relatif tinggi (yaitu >5%). Bukti menunjukkan bahwa semua minuman beralkohol memiliki efek yang sama. Konsumsi alkohol mengakibatkan paparan *asetaldehyde* yang memiliki efek genotoksik dan karsinogenik bagi manusia. Konsumsi alkohol juga dapat menyebabkan defisiensi folat (mengurangi absorpsi folat dan menghambat enzim yang penting

untuk sintesis DNA dan metilasi) dan defisiensi nutrisi lainnya, seperti vitamin B6, A, B12, dan lain-lain (dengan mengganggu penyerapan usus. dan dengan mengubah jalur metabolisme) (Sierra, 2016).

## 6. Diabetes Melitus

Prevalensi diabetes dikaitkan dengan peningkatan risiko semua jenis kanker kolorektal, tetapi risiko kanker kolorektal secara signifikan lebih tinggi. Mekanisme yang mendasari yang dapat menjelaskan peningkatan risiko dari kanker kolorektal proksimal adalah efek dari hiperinsulinemia pada kolorektal. Insulin memiliki efek mitogenik pada jaringan kanker kolorektal, dan meningkatkan ekspresi leptin, yang telah terbukti meningkatkan proliferasi sel hanya dalam *colon* proksimal (Demb, 2019). Jumlah insulin pada penderita diabetes melitus yang dihasilkan oleh pankreas lebih banyak sehingga ikatan dengan reseptor insulin dan IGF-1 lebih banyak. Saat berikatan, insulin akan menstimulasi proliferasi dan anti-apoptosis melalui aktivasi MAPK (*mitogenic proteins kinase*) dan PI3K (*propoinucid 3-kinase*) sehingga sel yang mengalami mutasi tidak diapoptosis dan bereplikasi makin banyak menjadi adenokarsinoma (Khosama, 2016)

## 7. Pekerjaan

Stres dalam pekerjaan berpengaruh dengan peningkatan risiko timbulnya kanker kolorektal. Menurut Weber (2016), stress dapat meningkatkan mortalitas dan insidensi kanker. Menurut Yang dkk. (2018), stres kerja merupakan faktor risiko penting untuk kanker paru-paru, kanker kolorektal, kanker kerongkongan, dan kanker secara keseluruhan. Pengaruh antara stres kerja dan risiko kanker paru-paru, kolorektal, dan kerongkongan mungkin mendasari sebagian perbedaan dalam kejadian kanker di berbagai jenis kelamin, atau wilayah geografis.

## 8. Faktor Herediter

Faktor herediter berkontribusi pada sekitar 20% kasus kanker kolorektal. Kondisi yang paling sering diwariskan adalah *familial adenomatous polyposis* (FAP) dan *hereditary nonpolyposis colorectal cancer* (HNPCC), dikenal sebagai sindrom *Lynch*. HNPCC berpengaruh dengan mutasi gen-gen yang terlibat dalam jalur perbaikan DNA, disebut gen MLH1 dan MLH2. FAP disebabkan mutasi tumor supresor gen APC (*Antigen Presenting Cell*).

HNPCC terjadi pada 2-6% kanker kolorektal. Risiko kanker kolorektal pada orang dengan mutasi HNPCC berkisar 70-80% dan rerata umur saat didiagnosis adalah pertengahan usia 40 tahun. Mutasi MLH1 dan MLH2 juga berpengaruh dengan peningkatan risiko relatif kanker lain. FAP ditemukan pada <1% kasus kanker kolorektal. Tidak seperti individu dengan HNPCC yang mengalami beberapa adenoma, individu dengan FAP mengalami pertumbuhan ratusan polip, biasanya di awal usia 20 tahun. Hampir semua orang dengan riwayat dengan riwayat polip terdiagnosis kanker bila *colon* tidak diangkat. APC yang berpengaruh dengan kondisi poliposis diwariskan dengan pola autosom dominan. Sekitar 75-80% individu dengan APC yang berpengaruh dengan poliposis memiliki orang tua dengan kondisi sama. Uji prenatal dan diagnosis genetik preimplantasi dimungkinkan bila suatu penyakit yang menyebabkan mutasi teridentifikasi pada anggota keluarga (Khosama, 2015).

## 9. Konsumsi Daging Merah

Menurut Khosama (2015), insidensi kanker kolorektal mengalami peningkatan pada orang-orang yang mengonsumsi daging merah dan/atau daging yang telah diproses. Konsumsi daging merah dilaporkan memiliki pengaruh lebih erat dengan insidensi kanker *rectum*, sedangkan konsumsi daging yang diproses dalam jumlah

besar berpengaruh dengan kanker *colon* bagian distal. Implikasi lemak dihubungkan dengan konsep *western diet*, terjadi perkembangan flora bakterial yang mendegradasi garam empedu menjadi NOCs yang berpotensi karsinogenik. Mekanisme potensial hubungan antara konsumsi daging merah dengan kanker kolorektal termasuk adanya heme besi pada daging merah. Beberapa jenis daging yang dimasak pada temperatur tinggi memicu produksi amino heterosiklik dan hidrokarbon aromatik polisiklik, keduanya dipercaya merupakan bahan karsinogenik.

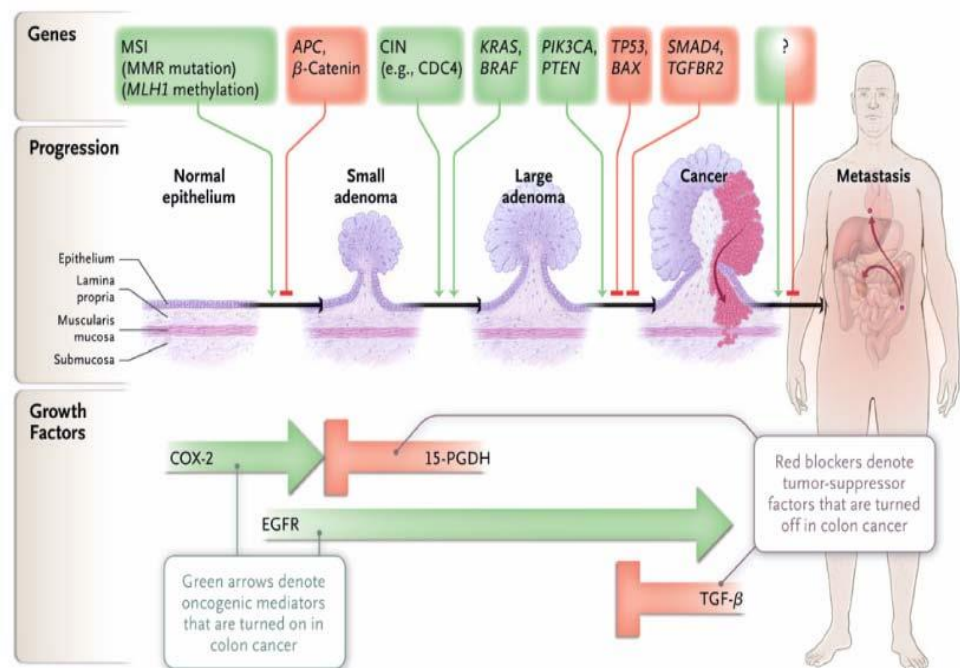
Kemungkinan mekanisme dan beberapa senyawa mutagenik dan/atau karsinogenik pada daging merah berpengaruh dengan kanker kolorektal. Faktor mekanistik yang mungkin berpengaruh adalah *N-nitroso compounds* (NOCs), *heterocyclic amines* (HCAs), *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs), *heme iron*, *polyunsaturated fatty acid* (PUFA), *bile acids*, *non-human sialic acid* dan agen infeksius pada daging (parasit) (Aykan, 2015).

#### 2.4.5 Patogenesis

Ketidakstabilan genom adalah teori penting yang mendasari timbulnya kanker kolorektal. Patogenesis kanker kolorektal terdiri dari tiga jalur yang berbeda, yaitu *chromosome instability* (CIN), *microsatellite instability* (MSI) dan *CpG island methylator phenotype* (CIMP) (Mármol, 2017). Jalur CIN, yang juga dianggap sebagai jalur klasik karena mewakili penyebab hingga 80%-85% dari semua kasus kanker kolorektal, ditandai dengan ketidakseimbangan jumlah kromosom, sehingga menyebabkan tumor aneuploidik dan *loss of heterozygosity* (LOH). Mekanisme yang mendasari CIN termasuk perubahan dalam segregasi kromosom, disfungsi telomer dan respon kerusakan DNA, yang mempengaruhi gen penting yang terlibat dalam pemeliharaan fungsi sel yang benar, seperti APC, KRAS, PI3K dan TP53.

Jalur MSI disebabkan oleh *fenotipe* yang hipermutasi karena hilangnya mekanisme perbaikan DNA, seperti yang tampak pada gambar 8. Kemampuan untuk memperbaiki rantai DNA pendek atau pengulangan tandem (dua sampai lima pengulangan pasangan basa) menurun pada tumor dengan MSI; oleh karena itu, mutasi cenderung menumpuk di wilayah tersebut. Mutasi ini dapat mempengaruhi daerah *non-coding* serta pengkodean mikrosatelit, dan tumor berkembang ketika membaca kerangka onkogen atau gen supresor tumor yang dikodekan dalam mikrosatelit diubah.

Hilangnya ekspresi gen *mismatch repair genes* (MMR) dapat disebabkan oleh peristiwa spontan (hipermetilasi promotor) atau mutasi germinal seperti yang ditemukan pada sindrom *Lynch*. Ketidakstabilan epigenetik, yang bertanggung jawab CIMP adalah patogenesis kanker kolorektal yang lainnya. Karakteristik utama tumor CIMP adalah hipermetilasi promotor onkogen, yang menyebabkan pembungkaman genetik dan hilangnya ekspresi protein (Mármol, 2017).



**Gambar 8.** Patogenesis Kanker Kolorektal (Molecular Basis of Colorectal, N Engl J Med)



#### 2.4.6 Manifestasi Klinis

Kanker kolorektal mungkin tidak langsung menimbulkan gejala, tetapi jika sudah mencapai stadium lanjut dapat menyebabkan satu atau lebih gejala berikut:

1. Perubahan kebiasaan buang air besar yang bertahan lebih dari beberapa hari, seperti diare, sembelit, atau penyempitan jalur keluarnya feses.
2. Pendarahan dubur dengan darah merah cerah.
3. Darah dalam feses, yang mungkin membuat feses terlihat coklat tua atau hitam.
4. Kram perut.
5. Kelelahan dengan penyebab yang tidak jelas.
6. Berat badan mengalami penurunan dengan penyebab yang tidak jelas.

#### 2.4.7 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang kanker kolorektal bertujuan untuk mengonfirmasi diagnosis kerja dan menentukan prognosinya. Pemeriksaan penunjang yang menjadi *gold standard* adalah pemeriksaan biopsi patologi anatomi, dan pemeriksaan penunjang lain yang dapat membantu penegakkan diagnosis adalah pemeriksaan feses, hematologi, kolonoskopi, dan protoskopi. Pemeriksaan penunjang yang digunakan untuk menentukan prognosis kanker kolorektal adalah tes pencitraan (ARC, 2020).

##### 1. Pemeriksaan Feses

Tes ini direkomendasikan untuk memeriksa darah yang tidak terlihat dengan mata telanjang, yang mungkin merupakan tanda kanker. Jenis pemeriksaan ini adalah FOBT atau *fecal occult blood test* dan FIT atau *fecal immunochemical test*.

## 2. Pemeriksaan Hematologi

- a. Hitung darah lengkap: pemeriksaan ini dilakukan dengan menghitung kadar berbagai jenis di dalam sel darah. Pemeriksaan ini dapat mengetahui apakah penderita menderita anemia atau tidak. Sebagian orang dengan keganasan pada kolorektal menjadi anemia karena tumornya telah mengalami pendarahan dalam waktu yang lama.
- b. Enzim hepar: Pemeriksaan yang dilakukan dengan mengukur kadar enzim hati yang dapat menggambarkan fungsi hati.
- c. Penanda tumor: Sel kanker kolorektal terkadang menghasilkan penanda tumor (*tumor marker*). *Tumor marker* yang sering dilakukan pemeriksaan untuk kanker kolorektal adalah *carcinoembryonic antigen* (CEA).

## 3. Kolonoskopi

Kolonoskopi diagnostik sama seperti kolonoskopi skrining, tetapi dilakukan karena seseorang mengalami gejala, atau karena sesuatu yang abnormal ditemukan pada jenis tes skrining lain. Tes ini dilakukan untuk melihat seluruh *colon* dan *rectum* dengan kolonoskop. Kolonoskop dimasukkan melalui anus dan menuju ke dalam *rectum* dan *colon*.

## 4. Protoskopi

Tes ini dapat dilakukan jika dicurigai adanya kanker *rectum*. Pemeriksaan ini dilakukan dengan melihat ke dalam *rectum* dengan proktoskop, tabung tipis, kaku, dan dilengkapi dengan kamera. Alat ini dimasukkan di anus. Dengan protoskop, tumor dapat diukur, dilihat, dan dapat dipastikan lokasinya.

## 5. Biopsi

Biopsi dilakukan dengan mengangkat sepotong kecil jaringan dengan alat khusus. Pemeriksaan laboratorium patologi anatomi, tes gen, dan tes *microsatellite instability* (MSI) dapat dilakukan pada sampel biopsi untuk membantu menentukan jenis kanker dan stadiumnya dengan lebih baik dan mungkin menemukan pilihan pengobatan khusus (ARC, 2020).

### a. Tes gen

Jika kanker telah menyebar (bermetastasis), dokter mungkin akan mencari perubahan gen spesifik dalam sel kanker yang mungkin membantu menentukan obat mana yang akan lebih membantu dalam pengobatan daripada yang lain. Pasien yang kankernya memiliki mutasi pada gen ini biasanya resisten dari pengobatan dengan obat terapi tertentu yang ditargetkan.

### b. Tes MSI

Sel kanker kolorektal biasanya diuji untuk melihat apakah mereka menunjukkan perubahan gen tingkat tinggi yang disebut MSI. Pengujian juga dapat dilakukan untuk melihat apakah sel kanker memiliki perubahan pada salah satu gen perbaikan.

## 6. Tes Pencitraan

- a. Biopsi jarum yang dipandu CT: Jika biopsi hati atau paru-paru diperlukan untuk memeriksa penyebaran kanker, tes ini juga dapat digunakan untuk memandu jarum biopsi ke dalam massa untuk mendapatkan sampel jaringan guna memeriksa kanker.
- b. Ultrasonografi abdomen: Untuk pemeriksaan ini, seorang teknisi menggerakkan transduser di sepanjang kulit di atas perut Anda. Jenis USG ini dapat digunakan untuk mengecek metastasis di daerah abdomen, tetapi tidak dapat mencari kanker kolorektal.
- c. Ultrasonografi endorektal: Pemeriksaan ini dilakukan dengan memasukkan transduser khusus ke dalam *rectum*. Pemeriksaan ini

digunakan untuk melihat seberapa pesat perkembangan sel kanker dan apakah telah mencapai organ lainnya.

- d. Ultrasonografi intraoperatif: Pemeriksaan ini dilakukan bersamaan dengan operasi. Transduser ditempatkan langsung pada permukaan hepar. Pemeriksaan ini sangat berguna untuk mendeteksi metastasis ke hepar.
- e. MRI endorektal: Pemindaian MRI panggul dapat digunakan pada pasien kanker kolorektal untuk melihat metastasis di jaringan yang terdekat. Ini dapat membantu merencanakan operasi dan perawatan lainnya. Pemeriksaan ini dilakukan dengan menempatkan *probe* di dalam *rectum*.
- f. *Rontgen* thoraks: Pemeriksaan ini dilakukan setelah kanker kolorektal didiagnosis untuk melihat metastasis kanker di paru-paru, tetapi lebih sering CT scan paru-paru dilakukan karena cenderung memberikan gambaran yang lebih rinci.
- g. *Positron emission tomography* (PET): pemindaian PET adalah pemeriksaan penunjang untuk melihat metastasis kanker, dengan menyuntikkan yang sedikit radioaktif (dikenal sebagai FDG) ke dalam darah kemudian akan terkumpul di sel kanker. Pemindaian PET tidak rutin dilakukan pada orang yang didiagnosis menderita kanker kolorektal.
- h. Angiografi: angiografi adalah tes untuk melihat pembuluh darah. Sebuah pewarna kontras disuntikkan ke dalam pembuluh arteri, dan kemudian sinar-x diambil. Angiografi juga dapat membantu dalam merencanakan perawatan lain untuk kanker yang menyebar ke hati, seperti embolisasi (ARC, 2020).

### 2.4.8 Stadium

Sistem stadium yang paling umum digunakan untuk menentukan stadium kanker kolorektal adalah sistem TNM dari *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), yang didasarkan pada 3 hal:

1. Luas tumor (T): Seberapa jauh kanker telah berkembang ke dalam lapisan *colon* atau *rectum*.
2. Metastasis ke *lymph nodes* (N): apakah kanker telah bermetastasis ke *lymph nodes* di sekitar lokasi kanker.
3. Metastasis ke bagian yang jauh (M): apakah kanker telah bermetastasis ke bagian yang jauh seperti hati atau paru-paru.

Setelah T, N, dan M terdapat angka atau huruf yang memberikan informasi lebih lanjut tentang masing-masing variabel ini. Lebih tinggi angka, berarti kanker lebih parah, seperti yang dijelaskan dalam tabel 1.

**Tabel 1.** Stadium Kanker Kolorektal

Stadium ACJC	Pengelompokkan stadium	Penjelasan stadium
0	Tis, N0, M0	Keganasan ini masih dalam tahap awal. Ini sering disebut sebagai karsinoma in situ atau kanker intramukosa (Tis). Kanker belum menyebar di luar mukosa <i>colon</i> atau <i>rectum</i> .
I	T1 atau T2, N0, M0	Keganasan telah menyebar melalui muskularis mukosa dan ke submukosa (T1), dan mungkin telah menyebar ke muskularis propria juga (T2). Belum bermigrasi ke kelenjar getah bening tetangga (N0) atau lokasi yang jauh (M0).
IIA	T3, N0, M0	Keganasan telah menyebar ke lapisan terluar <i>colon</i> atau <i>rectum</i> tetapi belum melewatinya (T3). Itu belum sampai ke organ terdekat. Belum bermigrasi ke kelenjar getah bening tetangga (N0) atau lokasi yang jauh (M0).
IIB	T4a, N0, M0	Keganasan telah menyebar melalui <i>colon</i> atau dinding <i>rectum</i> tetapi belum menyebar ke jaringan atau organ di sekitarnya (T4a). Belum bermigrasi ke kelenjar getah bening tetangga (N0) atau lokasi yang jauh (M0).
IIC	T4b, N0, M0	Keganasan telah menyebar melalui <i>colon</i> atau dinding <i>rectum</i> dan terhubung atau telah menyebar ke jaringan atau organ lain di sekitarnya (T4b). Belum bermigrasi ke kelenjar getah bening tetangga (N0) atau lokasi yang jauh (M0).
	T1 atau T2, N1/N1c, M0	Keganasan telah menyebar melalui mukosa ke submukosa (T1) dan mungkin juga telah menyebar ke muskularis propria (T2). Ini telah meluas ke satu hingga tiga kelenjar getah bening di sekitarnya (N1) atau ke daerah lemak di sekitar kelenjar getah bening tetapi tidak ke kelenjar itu sendiri (N1c). Belum menyebar ke lokasi terpencil (M0).
IIIA	T1, N2a, M0	Keganasan telah menyebar dari mukosa ke submukosa (T1). Telah menyebar ke 4 sampai 6 kelenjar getah bening di bagian depan tubuh (N2a). Belum menyebar ke lokasi terpencil (M0).
IIIB	T3 atau T4a, N1/N1c, M0	Keganasan telah menyebar ke <i>colon</i> atau lapisan terluar <i>rectum</i> (T3) atau melalui peritoneum visceral (T4a), tetapi belum menyebar ke organ sekitarnya. Ini telah berkembang ke satu hingga tiga kelenjar getah bening yang berdekatan (N1a atau N1b) atau ke daerah lemak di sekitar kelenjar getah bening tetapi tidak ke kelenjar itu sendiri (N1c). Belum menyebar ke lokasi terpencil (M0).
	T2 atau T3, N2a, M0	Keganasan telah menyebar ke muskularis propria (T2) atau lapisan terluar <i>colon</i> atau <i>rectum</i> (T3). Telah menyebar ke 4 sampai 6 kelenjar getah bening di bagian depan tubuh (N2a). Belum menyebar ke lokasi terpencil (M0).

**Tabel 1.** (lanjutan)

IIB	T1 atau T2, N2B, M0	Keganasan telah menyebar melalui mukosa ke submukosa (T1) dan mungkin juga telah menyebar ke muskularis propria (T2). Beberapa waktu, telah berkembang menjadi 7 atau lebih kelenjar getah bening (N2b). Belum menyebar ke lokasi terpencil (M0).
IIC	T3 atau T4a, N2b, M0	Keganasan telah menyebar ke <i>colon</i> atau lapisan terluar <i>rectum</i> (T3) atau melalui peritoneum visceral (T4a), tetapi belum menyebar ke organ sekitarnya. Beberapa waktu, telah berkembang menjadi 7 atau lebih kelenjar getah bening (N2b). Belum menyebar ke lokasi terpencil (M0).
	T4b, N1 atau N2, M0	Keganasan telah menyebar melalui <i>colon</i> atau dinding <i>retum</i> dan terhubung ke atau telah menyebar ke jaringan atau organ lain di sekitarnya (T4b). Ini telah berkembang ke setidaknya satu kelenjar getah bening tetangga atau bantalan lemak di dekat kelenjar getah bening (N1 atau N2). Belum menyebar ke lokasi terpencil (M0).
IVA	Semua T, semua N, M1a	Keganasan mungkin tidak menyebar melalui <i>colon</i> atau dinding <i>rectum</i> (Semua T). Ada kemungkinan bahwa itu akan menyebar ke kelenjar getah bening di masa depan (semua N). Keganasan telah berkembang ke satu organ yang jauh (seperti hati atau paru-paru) atau ke kumpulan kelenjar getah bening yang jauh, tetapi tidak ke bagian yang jauh dari peritoneum (lapisan rongga perut) (M1a).
IVB	Semua T, semua N, M1b	Keganasan mungkin tidak menyebar melalui <i>colon</i> atau dinding <i>rectum</i> (Semua T). Mungkin menyebar ke kelenjar getah bening tetangga atau tidak (semua N). Keganasan telah berkembang ke lebih dari satu organ jauh (seperti hati atau paru-paru) atau kumpulan kelenjar getah bening yang jauh, tetapi tidak ke peritoneum jauh (lapisan rongga perut) (M1b).
IVC	Semua T, semua N, M1c	Keganasan mungkin tidak menyebar melalui <i>colon</i> atau dinding <i>rectum</i> (semua T). Mungkin menyebar ke kelenjar getah bening tetangga atau tidak (semua N). Keganasan telah berkembang ke daerah distal peritoneum (lapisan rongga perut) tetapi tidak ke organ jauh atau kelenjar getah bening (M1c).

(American Cancer Society (ACS), 2020)

### 2.4.9 Histopatologi

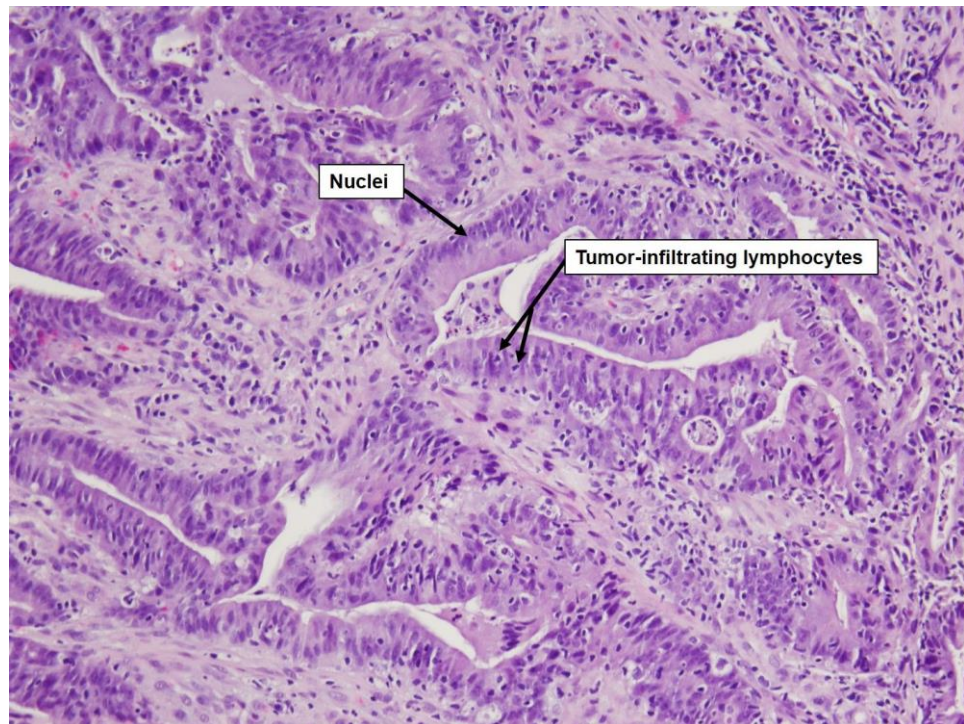
Untuk mengkarakterisasi tipe histologis, klasifikasi histopatologi di seluruh dunia untuk keganasan kolorektal menggunakan klasifikasi WHO, yaitu terdiri dari *adenocarcinoma*, *mucinous adenocarcinoma*, *signet ring carcinoma*, *small cell carcinoma*, *adenosquamous carcinoma*, *squamous cell carcinoma*, dan *undifferentiated carcinoma* (Iacobuzio-Donahue dan Montgomery, 2012).

Menurut Feldman dan Brandt (2016), secara karakteristik, karsinoma *colon* merupakan *adenocarcinoma* kelenjar *poorly differentiated* (diferensiasi buruk) sampai *well-differentiated* (diferensiasi baik) dan memproduksi sejumlah *mucin*. *Mucin* tersusun dari glikoprotein dengan berat molekul tinggi dan merupakan zat utama yang diproduksi oleh kelenjar normal dan neoplasma *colon* dan dapat terlihat dengan jelas oleh pewarnaan *Periodic Acid – Schiff* (PAS).

Menurut Abbas (2015), Secara umum, distribusi adenokarsinoma konsisten di *colon*. Neoplasma *colon* proksimal sering bermanifestasi sebagai polipoid, massa eksofitik yang memanjang di sepanjang salah satu dinding sekum dan *colon* asendens. Kanker kolorektal sering berupa lesi annular yang menyebabkan penyempitan "*signet ring*" dan penyempitan luminal, kadang-kadang mengakibatkan penyumbatan. Seiring waktu, keduanya berintegrasi ke dalam dinding usus. Mayoritas neoplasma tersusun dari sel-sel kolumnar yang terlihat seperti epitel displastik yang terdapat pada adenoma. Komponen tumor invasif menyebabkan respons desmoplastik stroma yang signifikan, yang memunculkan konsistensi yang khas. Beberapa kelenjar lainnya yang menghasilkan *mucin* yang terakumulasi di dalam lumen usus dapat terbentuk dari tumor yang *poorly differentiated*, dan kondisi ini menciptakan prognosis *malam*. Neoplasma juga dapat tersusun dari sel *signet-ring* yang mirip dengan keganasan pada gaster atau menggambarkan ciri dari diferensiasi neuroendokrin.



Pada gambaran mikroskopis, tampak dinding kolorektal yang diinfiltrasi oleh sel kanker berstruktur kelenjar. Tampak struktur kelenjar dengan sel epitel yang berlapis-lapis, bertumpuk-tumpuk, pleomorfik, intivesikuler, nukleoli nyata dan ada mitosis, untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar 9.



**Gambar 9.** Histopatologi *Adenocarcinoma* kolorektal (National Cancer Institute at the National Institutes of Health, 2021)

#### 2.4.10 Penatalaksanaan

Beberapa elemen terapi mempengaruhi pilihan dan rekomendasi pengobatan. Beberapa pilihan terapi yang dapat dilihat pada tabel penatalaksanaan kanker kolorektal, yang dibagi menjadi penatalaksanaan kanker *colon* dan kanker *rectum* yang dapat dilihat pada tabel 2.

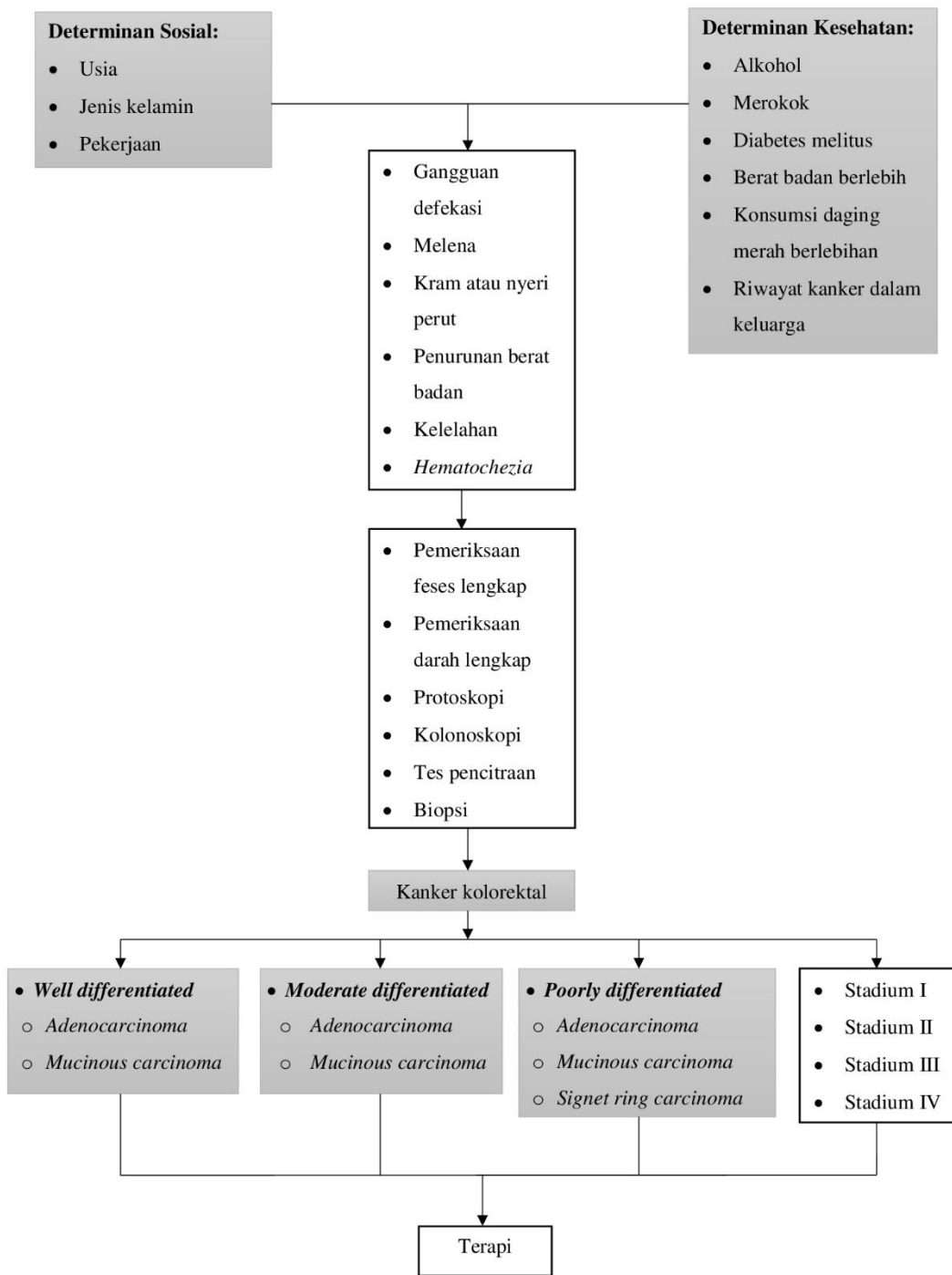
**Tabel 2.** Penatalaksanaan Kanker Kolorektal

<b>Penatalaksanaan kanker colon</b>	
<b>Stadium</b>	<b>Terapi</b>
Stadium 0 (TisN0M0)	1. Eksisi lokal atau polipektomi sederhana 2. Reseksi <i>en-bloc segmental</i> untuk lesi yang tidak memenuhi syarat eksisi lokal
Stadium I (T1-2N0M0)	1. <i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis tanpa kemoterapi ajuvan
Stadium II (T3N0M0, T4a-bN0 anastomosis M0)	1. <i>Wide surgical resection</i> dengan 2. Terapi ajuvan setelah pembedahan pada pasien dengan risiko tinggi
Stadium III (T apapun N1-2M0)	1. <i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis 2. Terapi ajuvan setelah pembedahan
<b>Penatalaksanaan kanker rectum</b>	
<b>Stadium</b>	<b>Terapi</b>
Stadium I	1. Eksisi transanal (TEM) atau Reseksi transabdominal + pembedahan teknik TME bila risiko tinggi, observasi
Stadium IIA-IIIC	2. Kemoradioterapi neoajuvan (5- FU/RT jangka pendek atau capecitabine/RT jangka pendek), Reseksi transabdominal (AR atau APR) dengan teknik TME dan terapi ajuvan (5-FU ± leucovorin atau FOLFOX atau CapeOX)
Stadium IIIC dan/atau <i>locally unresectable</i>	3. Neoajuvan: 5-FU/RT atau Cape/RT atau 5FU/Leuco/RT (RT: jangka panjang 25x), reseksi transabdominal + teknik TME bila memungkinkan dan Ajuvan pada T apapun (5-FU ± leucovorin or FOLFOX or CapeOx)
Stadium IVA/B (metastasis dapat direseksi)	4. Kombinasi kemoterapi atau Reseksi <i>staged/synchronous</i> lesi metastasis+ lesi <i>rectum</i> atau 5- FU/RT pelvis. Lakukan pengkajian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.
Stadium IVA/B (metastasis <i>borderline resectable</i> )	5. Kombinasi kemoterapi atau 5- FU/ <i>pelvic RT</i> . Lakukan penilaian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.
Stadium IVA/B (metastasis <i>synchronous</i> tidak dapat direseksi atau secara medis tidak dapat dioperasi)	6. Bila simptomatik terapi simptomatis: reseksi atau stoma atau <i>colon stenting</i> . Lanjutkan dengan kemoterapi paliatif untuk kanker lanjut. Bila asimptomatik berikan terapi non-bedah lalu kaji ulang untuk menentukan kemungkinan reseksi

(Kemenkes RI, 2016)

## 2.5 Kerangka Teori

Kanker kolorektal merupakan keganasan yang berkembang di jaringan usus besar, yaitu *colon* dan/atau *rectum*. Faktor risiko dari kanker kolorektal adalah usia lebih dari 50 tahun, jenis kelamin laki-laki, berat badan berlebih, merokok, konsumsi alkohol, konsumsi daging merah yang berlebihan, riwayat menderita diabetes melitus, dan riwayat kanker dalam keluarga. Gejala yang sering muncul dari kanker kolorektal adalah gangguan defekasi, *hematochezia*, *melena*, nyeri perut, penurunan berat badan, dan kelelahan. Untuk mendiagnosis kanker kolorektal diperlukan pemeriksaan feses lengkap, pemeriksaan darah lengkap, protoskopi, kolonoskopi, tes pencitraan, dan biopsi. Pemeriksaan tersebut juga dapat menentukan posisi kanker, derajat histopatologi kanker, stadium kanker, dan jenis dari kanker, dan juga dapat menentukan terapi apa yang paling baik. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada kerangka teori pada gambar 10.



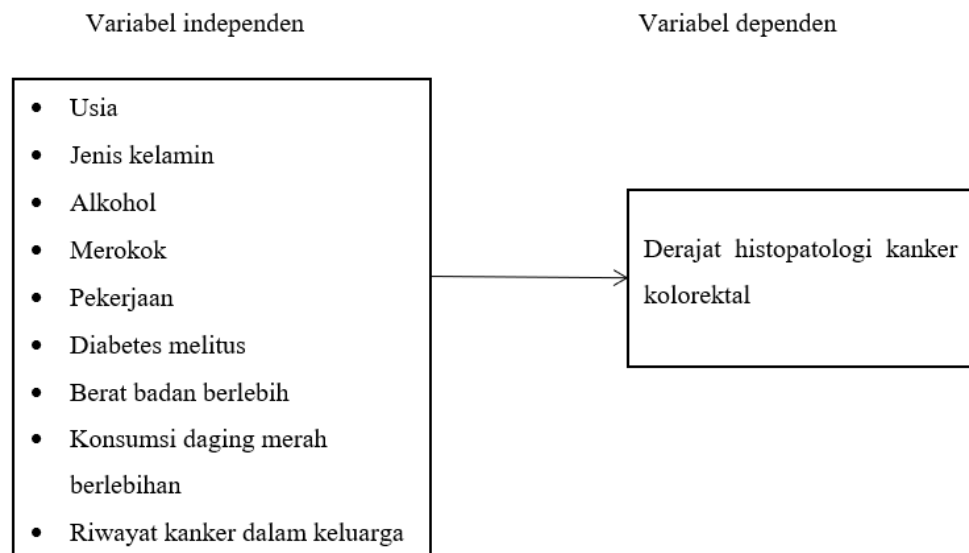
Keterangan :  : Variabel yang diteliti

: Variabel yang tidak diteliti

**Gambar 10.** Kerangka Teori (Kemenkes RI, 2016; Sierra, 2016; ARC, 2020; ACS, 2020; Iacobuzio-Donahue dan Montgomery, 2012; Abbas, 2015; Khosama, 2015)

## 2.6 Kerangka Konsep

Berdasarkan tujuan penelitian yang telah diuraikan, maka kerangka konsep dalam penelitian ini digambarkan pada gambar 11.



**Gambar 11.** Kerangka Konsep

## 2.7 Hipotesis

Berdasarkan kerangka penelitian tersebut, didapatkan hipotesis sebagai berikut.

1. H0: Tidak terdapat pengaruh determinan sosial (usia, jenis kelamin, pekerjaan) terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode tahun 2018-2020.  
 H1: Terdapat pengaruh determinan sosial (usia, jenis kelamin, pekerjaan) terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode tahun 2018-2020.
2. H0: Tidak terdapat pengaruh determinan kesehatan (riwayat merokok, riwayat konsumsi alkohol, riwayat konsumsi daging merah, riwayat menderita diabetes melitus, riwayat menderita kanker dalam keluarga, dan IMT) terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode tahun 2018-2020.

H1: Terdapat pengaruh determinan kesehatan (riwayat merokok, riwayat konsumsi alkohol, riwayat konsumsi daging merah, riwayat menderita diabetes melitus, riwayat menderita kanker dalam keluarga, dan IMT) terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode tahun 2018-2020.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik dengan desain penelitian *cross sectional*, yaitu peneliti melakukan pengukuran variabel dalam periode waktu tertentu untuk mengetahui pengaruh determinan sosial kesehatan (usia, jenis kelamin, riwayat keluarga, riwayat merokok, riwayat konsumsi alkohol, pekerjaan, riwayat menderita diabetes melitus, IMT, tingkat konsumsi daging merah, dan riwayat kanker dalam keluarga) terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode tahun 2018-2020.

#### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

##### **3.2.1 Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September 2022 - Desember 2022.

##### **3.2.2 Tempat Penelitian**

Lokasi penelitian dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Pemilihan lokasi penelitian ini dikarenakan RSUD Dr. H. Abdul Moeloek adalah rumah sakit tipe A sekaligus rumah sakit terbesar di Provinsi Lampung, sehingga cukup representatif untuk dijadikan acuan sumber data terkait dengan kanker kolorektal di Provinsi Lampung.

### 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

#### 3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi yang ditetapkan dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien kanker kolorektal di RSUD Abdul Moeloek periode 2018 – 2020, yaitu berjumlah 248 rekam medis.

#### 3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel adalah suatu populasi tertentu yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan teknik *total sampling* dan jumlah sampel minimal pada penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus slovin, dengan *margin of error* sebesar 15%. Berikut ini adalah jumlah sampel yang didapat:

$$n = \frac{N}{1+(d^2)}$$

$$n = \frac{248}{1+248(0,15^2)}$$

$$n = 38$$

Keterangan:

$N$  = besar populasi penderita kanker kolorektal periode Januari 2018 - Desember 2020

$n$  = besar sampel

$d$  = *margin of error*

Dari perhitungan sampel tersebut didapatkan jumlah sampel sebesar 38 orang.



### **3.4 Kriteria Penelitian**

#### **3.4.1 Kriteria Inklusi**

1. Pasien kanker kolorektal periode Januari 2018 - Desember 2020 yang memiliki nomor telepon aktif dan tercatat di rekam medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
2. Pasien kanker kolorektal periode Januari 2018 - Desember 2020 yang pernah menjalani pemeriksaan patologi anatomi dan tercatat di rekam medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

#### **3.4.2 Kriteria Eksklusi**

1. Pasien kanker kolorektal periode Januari 2018 - Desember 2020 yang tidak bisa dihubungi.
2. Pasien kanker kolorektal periode Januari 2018 - Desember 2020 yang tidak bersedia menjadi responden penelitian.

### **3.5 Variabel Penelitian**

#### **3.5.1 Variabel Bebas (*Independent Variable*)**

Determinan sosial kesehatan (usia, jenis kelamin, riwayat keluarga, riwayat merokok, riwayat konsumsi alkohol, pekerjaan, riwayat menderita diabetes melitus, IMT, tingkat konsumsi daging merah, dan riwayat kanker dalam keluarga).

#### **3.5.2 Variabel Terikat (*Dependent Variable*)**

Derajat histopatologi kanker kolorektal.

### **3.6 Teknik Pengambilan Data**

Data yang diambil merupakan data primer dan data sekunder. Data primer diperoleh langsung dari responden dengan melakukan pengisian kuesioner determinan sosial kesehatan (usia, jenis kelamin, riwayat keluarga, riwayat merokok, riwayat konsumsi alkohol, pekerjaan, riwayat menderita diabetes

melitus, IMT, tingkat konsumsi daging merah, dan riwayat kanker dalam keluarga) dan data sekunder didapatkan dengan melakukan penelusuran rekam medis pemeriksaan patologi anatomi pasien untuk mengetahui derajat histopatologi. Kuesioner pada penelitian ini akan dilakukan uji validitas dan reliabilitas terlebih dahulu dengan 30 responden. Kuesioner dikatakan valid apabila  $r$  hitung  $>$   $r$  tabel ( $r$  hitung  $>0,349$  pada signifikansi 5%) dan dikatakan reliabel apabila nilai *Cronbach's Alpha*  $>$  0,60.

### 3.7 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini terdapat pada tabel 4.

**Tabel 3.** Definisi Operasional

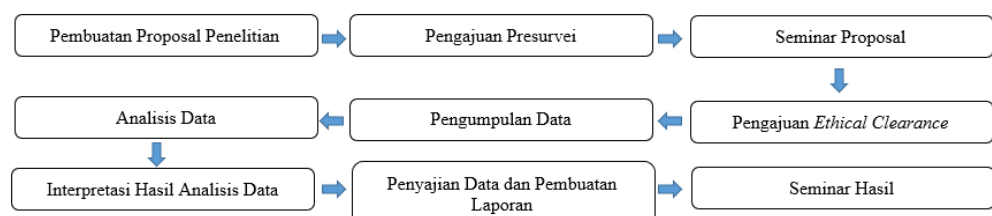
No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
<b>Determinan Sosial</b>					
1.	Usia	Usia saat pasien pertama kali terdiagnosis kanker kolorektal	Kuesioner	<ul style="list-style-type: none"> <li>Usia <math>\geq</math>50 tahun</li> <li>Usia <math>&lt;</math>50 tahun</li> </ul>	Ordinal
2.	Jenis kelamin	Jenis kelamin pasien kanker kolorektal	Kuesioner	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laki-laki</li> <li>Perempuan</li> </ul>	Nominal
3.	Pekerjaan	Riwayat pekerjaan formal pasien kanker kolorektal	Kuesioner	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pekerja formal</li> <li>Pekerja informal</li> </ul>	Nominal
<b>Determinan Kesehatan</b>					
4.	Derajat histopatologi	Tingkatan derajat diferensiasi dari kanker, mulai dari baik sampai buruk yang dibuktikan dengan pemeriksaan patologi anatomi	Observasi rekam medis	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Well differentiated</i></li> <li><i>Moderately differentiated</i></li> <li><i>Poorly differentiated</i></li> </ul>	Ordinal
5.	Riwayat merokok	Riwayat merokok secara aktif	Kuesioner	<ul style="list-style-type: none"> <li>Merokok</li> <li>Tidak merokok</li> </ul>	Nominal
6.	Riwayat konsumsi alkohol	Riwayat mengonsumsi alkohol secara aktif (kandungan alkohol $>$ 5%)	Kuesioner		

Tabel 3. Lanjutan

Determinan Kesehatan						
7.	Riwayat penderita diabetes melitus	Riwayat penderita penyakit diabetes melitus	Riwayat diabetes	Kuesioner	<ul style="list-style-type: none"> <li>Penderita diabetes melitus</li> <li>Bukan penderita diabetes melitus</li> </ul>	Nominal
8.	Indeks massa tubuh (IMT)	IMT saat pertama kali terdiagnosis kanker kolorektal, yang diukur dengan berat badan dan tinggi badan	IMT pasien kanker kolorektal, yang diukur dengan berat badan dan tinggi badan	Kuesioner	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gemuk (IMT &gt;25.0)</li> <li>Normal (IMT 18.5-25.0)</li> </ul>	Ordinal
9.	Tingkat konsumsi daging merah	Jumlah daging merah yang dikonsumsi dalam satu bulan	daging yang dalam	Kuesioner	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mengonsumsi <math>\geq 2</math> kg daging merah dalam satu bulan</li> <li>Mengonsumsi daging merah <math>&lt; 2</math> kg dalam satu bulan</li> </ul>	Ordinal
10.	Riwayat kanker dalam keluarga	Riwayat kanker keluarga memiliki pengaruh darah	terkena untuk yang	Kuesioner	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terdapat riwayat kanker dalam keluarga</li> <li>Tidak terdapat riwayat kanker dalam keluarga</li> </ul>	Nominal

### 3.8 Alur Penelitian

Alur dalam penelitian ini digambarkan pada gambar 12.



Gambar 12. Alur Penelitian

### 3.9 Pengolahan Data

Data yang didapat kemudian dianalisis dan diolah menggunakan komputer. Kemudian dimasukkan ke dalam aplikasi SPSS. Hasil dari analisis tersebut kemudian didistribusikan secara deskriptif dengan menggunakan tabel distribusi frekuensi. Dengan terlebih dahulu dilakukan *editing, coding, entry, cleaning data, saving*, dan analisis data. Analisis data dibedakan menjadi analisis univariat dan analisis bivariat.

#### 1. Analisis univariat

Hasil dari analisis univariat ini akan dijelaskan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi yang mencakup jumlah dan persentase variabel, kemudian diberi paragraf penjelasan terkait dengan distribusi frekuensi variabel.

#### 2. Analisis bivariat

Analisis bivariat merupakan analisis yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan variabel bebas dan terikat. Uji yang dilakukan adalah uji korelasi *spearman*. Uji korelasi *spearman* dapat digunakan untuk menguji hipotesis antara variabel berdata kategorik dengan kategorik dan menentukan seberapa besar pengaruh antara variabel bebas dan variabel terikat. Kemaknaan statistika digunakan batas  $\alpha=0,15$  terhadap hipotesis. Dapat dikatakan  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima atau dikatakan terdapat pengaruh antara variabel bebas terhadap variabel terikat jika  $p$  value  $<0,15$ .

### 3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini sudah mendapatkan izin dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor 3010/UN26.18/PP.05.02.00/2022.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan:

1. Distribusi frekuensi pasien kanker kolorektal terbanyak adalah *well differentiated*, usia  $\geq 50$  tahun, laki –laki, tidak merokok, pekerja informal, tidak memiliki riwayat konsumsi alkohol, tidak memiliki riwayat diabetes melitus, IMT normal, mengonsumsi daging merah  $< 2$  kg dalam satu bulan, dan tidak memiliki riwayat kanker dalam keluarga.
2. Ditemukan adanya pengaruh yang signifikan antara determinan sosial (pekerjaan) terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal, sedangkan tidak ditemukan pengaruh yang signifikan antara jenis kelamin dan usia terhadap derajat histopatologi kanker kolorektal.
3. Ditemukan adanya pengaruh yang signifikan antara determinan kesehatan (riwayat merokok, riwayat konsumsi alkohol, riwayat menderita diabetes melitus, IMT, tingkat konsumsi daging merah, dan riwayat kanker dalam keluarga) dengan derajat histopatologi kanker kolorektal.

#### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian dan maka penulis menyarankan kepada peneliti lain untuk menurunkan *margin of error* perhitungan sampel sampai dengan 5-10% dan mengkaji faktor lainnya yang diduga berkaitan dengan derajat histopatologi kanker kolorektal, kemudian untuk instansi rumah sakit peneliti menyarankan untuk memindahkan berkas rekam medik cetak menjadi elektronik agar tidak mudah rusak ataupun hilang, dan untuk masyarakat peneliti menyarankan agar lebih waspada dan merubah gaya hidup yang berkaitan dengan kanker kolorektal, yaitu dengan dengan tidak merokok, tidak mengonsumsi alkohol, menjaga IMT, dan membatasi konsumsi daging merah.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Aster JC, Kumar V, Robbins, SL. 2013. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- American Cancer Society. 2020. Colorectal Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging Can Colorectal Polyps and Cancer Be Found Early. Georgia: ACS.
- Amnzu H, Zuraida R, Harun Y. 2013. Correlation between Food Intake (Fiber and Fat) and The Occurrence of Colorectal Carcinoma at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Jurnal Kesehatan Fakultas Lampung. 53–62.
- Anggunan. 2015. Pengaruh Antara Usia dan Jenis Kelamin Dengan Derajat Diferensiasi Adenokarsinoma *Colon* Melalui Hasil Pemeriksaan Histopatologi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Medika Malahayi. 1(4): 161–168.
- Aykan NF. 2015. Red Meat and Colorectal Cancer. Oncol Rev. 9(1):288.
- Baritaki, S, de Bree E, Chatzaki, E, Pothoulakis C. 2019. Chronic Stress, Inflammation, and Colon Cancer: A CRH System-Driven Molecular Crosstalk. Journal of clinical medicine: 8(10): 1669.
- Boland CR, Goel A. 2010. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology; 138: 2073–2087.
- Botteri E, dkk. 2020. Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. The American Journal of Gastroenterology. 115 (12): 1940-1949.
- Chen H, dkk. 2014. Advanced glycation end products increase carbohydrate responsive element binding protein expression and promote cancer cell proliferation. Mol Cell Endocrinol. 395:69–78.
- Dahlan SM. 2016. Besar Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Darmojo, RB. 2011. Buku Ajar Boedhi-Darmojo: Geriatri (Ilmu Kesehatan Usia Lanjut). Jakarta: Balai Penerbit FK UI.
- Demb J, dkk. 2019. Risk factors for colorectal cancer significantly vary by anatomic site. BMJ Open Gastro. 6(1): 1–9.
- Departemen Pendidikan Nasional. 2012. Kamus Besar Bahasa Indonesia Pusat Bahasa Edisi Keempat. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.

- Dinis-Oliveira RJ. 2016. Oxidative and non-oxidative metabolomics of ethanol. *Curr. Drug Metab.* 17:327–335.
- El Shami K, dkk. 2015. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin.*
- Eroschenko, V. P. 2018. Atlas of Histology with Functional Correlations (11th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Gram IT, Park SY, Wilkens LR, Haiman CA, Le Marchand L. 2020. Smoking-Related Risks of Colorectal Cancer by Anatomical Subsite and Sex. *American journal of epidemiology.* 189(6): 543–553.
- Heier C., Xie H., Zimmermann R. 2016. Nonoxidative ethanol metabolism in humans—from biomarkers to bioactive lipids. *IUBMB Life.* 68:916–923.
- Horvath S, Raj K. 2018. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat. Rev. Genet.* 19:371–384.
- Hymowitz N. 2012. Cigarette Smoking and Lung Cancer: Pediatric Roots. *Lung cancer international.* 2012: 790841.
- Iida Y, Kawai K, Tsuno NH, dkk. 2014. Proximal shift of colorectal cancer along with aging. *Clinical colorectal cancer.* 13(4): 213–218.
- Inoue CM, Liao L, Reyes-Guzman C, Hartge P, Caporaso N, Freedman N. 2016. Association of long-term low-intensity smoking with all-cause and cause-specific mortality in the NIH-AARP Diet and Health Study. *JAMA Internal Medicine.*
- International Agency for Research on Cancer (IARC). 2019. IARC Handbooks Colorectal Cancer. Vol. 17. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Jensen. 2012. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *Engl J Med.* 370:1298-1306
- Karahalios A, Simpson JA, Baglietto L. 2016. Change in weight and waist circumference and risk of colorectal cancer: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *BMC Cancer.* 16:157.
- Keller DS, Windsor A, Cohen R, Chand M. 2019. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Review of the evidence. *Tech. Coloproctol.* 23:3–13.
- Kemenkes RI. 2016. Panduan Penatalaksanaan Kanker kolorektal. Jakarta: Kemenkes RI.

- Khosama Y. 2015. Faktor Risiko Kanker Kolorektal. *CDK Journal*. 42(11): 829-832.
- Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. 2015. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 21(17):5167-75.
- Lin JH, Zhang SM, Rexrode KM, Manson JE, Chan AT, Wu K, dkk. E. 2013. Association between sex hormones and colorectal cancer risk in men and women. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 11(4): 419-424.
- Ma Y-S, Yang I-P, Tsai H-L, Huang C-W, Juo S-HH, Wang J-Y. 2014. High glucose modulates antiproliferative effect and cytotoxicity of 5-fluorouracil in human colon cancer cells. *DNA Cell Biol*. 33:64–72.
- Mahadevan V. 2017. Anatomy of the caecum, appendix and colon. *Surgery (Oxford)*. 35(3): 115–120.
- Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Dieste, AP, Cerrada E, Yoldi MJR. 2017. Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*. 18(1): 197.
- Martin PI, Gregato G, Marighetti P, Mancuso P, dkk. 2012. The white adipose tissue used in lipotransfer procedures is a rich reservoir of CD34+ progenitors able to promote cancer progression. *Cancer Res*. 72:325–334.
- Mescher AL. 2016. *Junqueira's basic histology: Text and atlas (14th Edition)*. New York, USA: McGraw-Hill Education.
- Munteanu I, Mastalier B. 2014. Genetics of colorectal cancer. *Journal of medicine and life*. 7(4): 507–511.
- Nasution N. 2018. *Karakteristik Pasien Kanker Kolorektal di RSUP. H. ADAM MALIK MEDAN TAHUN 2015 – 2017 [skripsi]*. Medan: FK USU.
- National Cancer Institute at the National Institutes of Health. (2021). *Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®)–Health Professional Version*. Maryland: NIH.
- Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. 2014. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J Clin Invest*. 124:2333–40.
- Rossi M, Jahanzaib Anwar M, Usman A, Keshavarzian A, & Bishehsari F. 2018. Colorectal Cancer and Alcohol Consumption-Populations to Molecules. *Cancers*. 10(2): 38.



- Pangribowo S. 2019. *Beban Kanker di Indonesia*. Jakarta: Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Paulsen F, Waschke J, Von H. 2017. *Atlas Anatomi Manusia "Sobotta"*, Edisi 24. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Rawla P, Sunkara, T, Barsouk, A. 2019. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przeegląd gastroenterologiczny*. 14(2): 89–103.
- Recio-Boiles A, Cagir B. 2021. *Colon Cancer*. Florida: StatPearls Publishing.
- Sayuti M, Nouva. 2019. Kanker Kolorektal. *AVERROUS: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Malikussaleh*. 5(2): 76.
- Saputra GA, Hanriko R, Busman H, Muhartono. 2021. Pengaruh Riwayat Merokok, Konsumsi Alkohol dan Diabetes dengan Derajat Histopatologi Karsinoma Kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Periode 2017-2018. *Medula*. 10(4): 705-709.
- Sherwood L. 2016. *Human Physiology: From Cells to Systems* (6th ed.). Massachusetts: CENGAGE Learning.
- Sierra MS, Forman D. 2016. *Etiology of colorectal cancer (C18 – 20) in Central and South America*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Snell RS. 2012. *Clynical Anatomy by Systems*. Jakarta: EGC.
- Tomas NM, Masur K, Piecha JC, Niggemann B, Zänker KS. 2012. Akt and phospholipase C $\gamma$  are involved in the regulation of growth and migration of MDA-MB-468 breast cancer and SW480 colon cancer cells when cultured with diabetogenic levels of glucose and insulin. *BMC Res Notes*. 5:214.
- Tsuruya A, dkk. 2016. Ecophysiological consequences of alcoholism on human gut microbiota: Implications for ethanol-related pathogenesis of colon cancer. *Sci. Rep.* 6:27923.
- Uzozie A, dkk. 2014. Sorbitol dehydrogenase overexpression and other aspects of dysregulated protein expression in human precancerous colorectal neoplasms: a quantitative proteomics study. *Mol Cell Proteomics*. 13:1198–218.
- Wahidin M, Noviani R, Hermawan S, Andriani V, Ardian, A, Djarir, H. 2012. Population-based cancer registration in Indonesia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 13(4): 1709-1710.

Weber D, O'Brien K. 2016. *Cancer and Cancer-Related Fatigue and the Interrelationships with Depression, Stress and Inflammation*. Australia: SAGE Publications.

Weisenberger DJ, dkk. 2006. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat. Genet*; 38: 787–793.

Yang T, Qiao Y, Xiang S, Li W, Gan, Y, Chen Y. 2019. Work stress and the risk of cancer: A meta-analysis of observational studies. *International journal of cancer*. 144(10): 2390–2400.

Ye P, Xi Y, Huang Z, Xu P. 2012. Linking obesity with colorectal cancer: epidemiology and mechanistic insights. *Cancers*. 12.