



**BAB 2**  
**TINJAUAN PUSTAKA**



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 TINJAUAN PUSTAKA**

##### **2.1.1 Definisi**

Kanker adalah istilah yang digunakan untuk penyakit dimana berbagai sel abnormal dalam tubuh manusia mulai membelah dan tumbuh tanpa kendali serta mampu menyerang jaringan lain melalui darah dan sistem limfatik (Bardhan, 2013). Masalah terpenting dalam patologi kanker adalah pembedahan antara tumor jinak dan ganas. Tumor jinak tidak menyerang jaringan normal disekitarnya atau menyebar ke bagian tubuh yang jauh. Sebaliknya, tumor ganas mampu menyerang jaringan normal disekitarnya dan menyebar ke seluruh tubuh melalui sistem peredaran darah atau limfatik, yang biasa disebut dengan metastasis ( Buku Ajar Aspek Diagnosis dan Terapi Terkini Kanker Kolorektal, 2021 ).

Kanker kolorektal adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus) (Society AC, 2014).

Lebih jelasnya kolon berada dibagian proksimal usus besar dan rektum di bagian distal sekitar 5-7 cm di atas anus. Kolon dan rektum berfungsi untuk menghasilkan energi bagi tubuh dan membuang zat-zat yang tidak berguna (Sayuti & Nouva, 2019).



Universitas Muhammadiyah Surabaya



### 2.1.2 Etiologi

Etiologi kanker kolorectal hingga saat ini masih belum diketahui. Penelitian saat ini menunjukkan bahwa faktor genetik memiliki korelasi terbesar untuk kanker kolorectal. Mutasi dari gen *Adenomatous Polyposis Coli* (APC) adalah penyebab *Familial Adenomatous polyposis* (FAP), yang mempengaruhi individu membawa risiko hampir 100% mengembangkan kanker usus besar pada usia 40 tahun (Sayuti & Nouva, 2019).

### 2.1.3 Faktor Risiko

Secara garis besar faktor risiko dibagi menjadi dua, yaitu faktor yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi (Rsud and Moeloek, 2023). Yang termasuk faktor risiko yang dapat dimodifikasi salah satunya adalah obesitas, merokok, konsumsi alkohol dan konsumsi daging merah yang tinggi. Yang termasuk faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah usia, riwayat kanker kolorektal atau polip adenoma individu dan keluarga, serta riwayat individu penyakit inflamasi kronis pada usus. Terdapat faktor protektif terjadinya kanker kolorectal yaitu aktivitas fisik, diet berserat dan asupan vitamin D (Kemenkes, 2018).

Adanya riwayat kanker kolorectal atau polip dalam keluarga, pertambahnya usia penyakit IBD (*Inflammatory Bowel Disease*) kesemuanya berkaitan dengan peningkatan risiko kanker kolorectal (Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Ed 2).

#### 2.1.4 Perubahan yang terjadi saat penuaan Kanker Kolorectal

Usia merupakan faktor risiko yang penting dalam perkembangan kanker kolorectal. Kanker kolorectal muncul sebagai salah satu akibat dari akumulasi beberapa perubahan genetik yang menyebabkan transformasi dari epitel normal menjadi adenokarsinoma (Zannah *et al.*, 2021). Usia merupakan salah satu faktor risiko yang tidak dapat di rubah. Seiring dengan bertambahnya usia maka akan terjadi penurunan sistem kekebalan, bertambahnya asupan agen-agen karsinogenik serta adanya mutasi DNA sehingga usia lanjut memiliki risiko untuk terkena kanker kolorectal. Usia lebih dari 50 tahun merupakan salah satu faktor yang tidak dapat dihindari dalam kejadian kanker kolorectal dan akan semakin meningkat tajam seiring bertambahnya usia dikarenakan terkait dengan pajanan terhadap berbagai kasinogen dan juga gaya hidup. Usia pasien yang lebih dari 50 tahun turut mengindikasikan mencapai masa menopause, dimana penurunan kadar Estrogen dan Endogen dapat memicu menurunnya aktivitas antineoplastic Estrogen terhadap kanker kolorectal (Antara *et al.*, 2020). Penurunan tersebut ditandai dengan adanya penurunan produksi immunoglobulin, konfigurasi limfosit dan reaksinya dalam melawan infeksi berkurang dan penurunan kemampuan sistem imunitas tubuh dalam mengenali benda asing yang masuk dalam tubuh sehingga menyebabkan banyaknya terjadi distrosi metabolik sehingga muncul penyakit degenerative dan *age related disease* seperti kanker kolorectal (Hanifah A.M., Ismet M.N., Fajar A.Y., 2017).



### 2.1.5 Manifestasi Klinis

Gejala umum dari kanker kolorectal ditandai oleh perubahan kebiasaan buang air besar. Gejala tersebut meliputi :

- a. Diare atau sembelit
- b. Perut terasa penuh
- c. Ditemukannya darah (baik merah terang atau sangat gelap) di feses.
- d. Feses yang dikeluarkan lebih sedikit dari biasanya.
- e. Sering mengalami sakit perut, kram perut, atau perasaan penuh atau kembung.
- f. Kehilangan berat badan tanpa alasan yang diketahui.
- g. Merasa sangat lelah sepanjang waktu.

(Sayuti & Nouva, 2019)

### 2.1.6 Stadium Kanker Kolorectal

Stadium kanker kolorectal yang sering digunakan adalah sistem TNM ( *Tumor*, *Node* (kelenjar getah bening ), *Metastase*) dibuat oleh *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) dan *International Union Against Cancer* (IUAC) (Sari *et al.*, 2019).

**Tabel 2.1** Tumor primer (T)

T	Penilaian Tumor
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada ditemukan tumor primer
Tis	Carsinoma in situ : intraepitelial atau invasi lamina propria
T1	Tumor invasi sub mukosa
T2	Tumor invasi muscularis propria
T3	Tumor invasi sepanjang muscularis propria hingga jaringan perikolorectal
T4a	Tumor penetrasi ke permukaan peritoneum visceral
T4b	Tumor secara langsung menginvasi atau melengket ke organ lain

**Tabel 2.2** Kelenjar getah bening (N) N

<b>Penilaian Kelenjar Getah Bening (KGB)</b>	
<b>NX</b>	KGB regional tidak dapat dinilai
<b>N0</b>	Tidak ada metastasis KGB
<b>N1</b>	Metastasis pada 1 – 3 KGB regional
<b>N1a</b>	Metastasis pada 1 KGB regional
<b>N1b</b>	Metastasis pada 2 – 3 KGB regional
<b>N1c</b>	Deposit tumor pada subserosa, mesentrium , pericolic non peritoneal
<b>N2</b>	tanpa metastasis KGB
<b>N2a</b>	Metastasis pada $\geq 4$ KGB regional
<b>N2b</b>	Metastasis pada 4 – 6 KGB regional Metastasis pada $\geq 7$ KGB regional

**Tabel 2.3** Metastasis jauh (M)

<b>M</b>	<b>Penilaian Metastasis</b>
<b>M0</b>	Tidak ada metastasis jauh
<b>M1</b>	Metastasis jauh
<b>M1a</b>	Metastasis terjadi pada satu organ / sisi (hati, paru, ovarium, KGB non regional)
<b>M1b</b>	Metastasis terjadi pada > 1 organ / sisi atau di peritoneum

Stadium kanker kolorektal akan dibedakan sebagai berikut :

(Cuschieri & Hanna, 2015)

- a. Stadium 0 Pada stadium ini akan ditulis Tis, N0, M0 yang artinya kanker ganas yang terbatas pada mukosa yang tidak menyerang sub mukosa.
- b. Stadium I Pada stadium ini akan ditulis T1, N0, M0 artinya kanker ganas menyerang sub mukosa, belum ada metastase.
- c. Stadium II Pada stadium IIA akan ditulis T2, N0, M0 yang artinya kanker menyerang melalui propria muskularis ke sub serosa jaringan sekitarnya. Stadium IIB akan ditulis T3, N0,



Universitas Muhammadiyah Surabaya



M0 yang artinya kanker telah menembus peritoneum visceral dan menyerang organ di ruang intraperitoneal.

- d. Stadium III T berapapun, N1 dan N2, M0 artinya kanker telah menyebar pada kelenjar getah bening disekitarnya.
- e. Stadium IV T berapapun, N berapapun, M1 yang artinya kanker telah menyebar ke organ yang lebih jauh dan menyebar pada kelenjar getah bening disekitarnya.

(Nurarif & Kusuma, 2013)

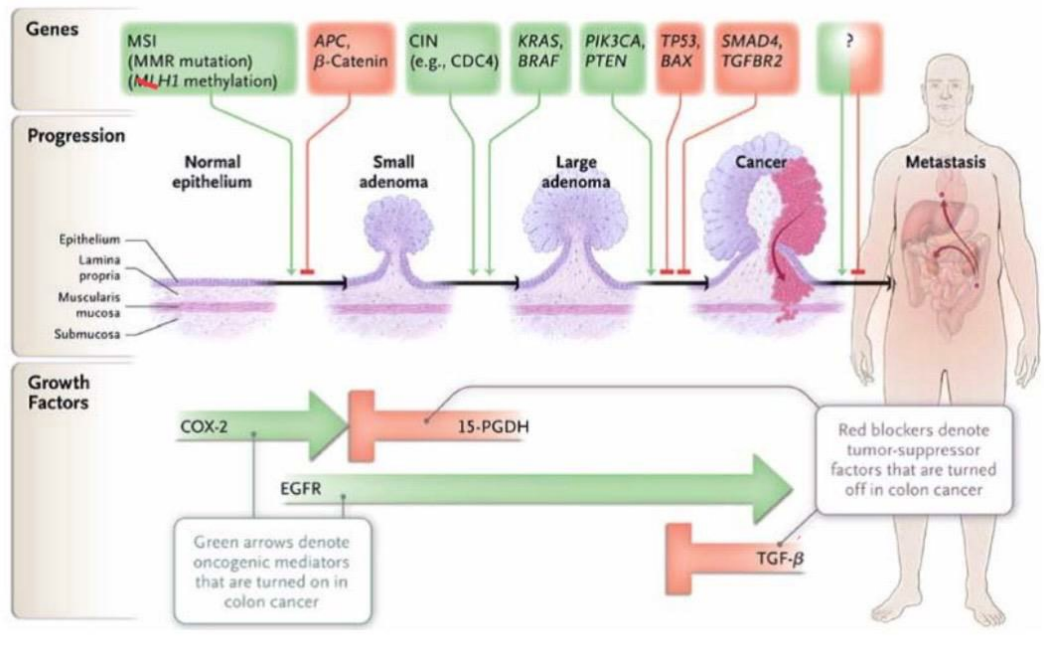
### **2.1.7 Patogenesis Kanker Kolorectal**

Jalur patogenesis tingkat molekular dalam perjalanan dan perkembangan Kanker Kolorectal telah banyak dibuktikan. Gen *Adenomatous Polyposis Coli* (APC) dan gen p53 merupakan gen yang paling banyak berperan dalam perkembangan kanker kolorectal. Semuanya memiliki peran yang penting dalam regulasi proliferasi sel dan apoptosis sel sehingga jika terjadi mutasi diantaranya dapat mengarahkan terjadinya karsinogenesis (Mustafa and Menon, 2016).

Sel-sel epitel kolorectal yang awalnya normal, dalam perjalanan menjadi keganasan akan berevolusi melewati beberapa tahapan yang meliputi pembentukan *Aberrant Crypt Foci* (ACF), lalu membentuk adenoma dan akhirnya terbentuk karsinoma atau keganasan (Kurniawan *et al.*, 2017). Langkah awal yang mengarahkan terjadinya proses karsinogenesis terdiri dari mutasi pada gen APC pada kromosom yaitu gen yang merupakan penyebab

dari sindrom adenoma poliposis hereditas yang disebut *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP). Langkah selanjutnya yaitu yang menghasilkan pembentukan adenoma, disini terjadi pengaktifkan onkogen K-RAS akibat mutasi. Transisi dari adenoma ke karsinoma membutuhkan hilangnya fungsi protein penekan tumor Smad4 dan gen p53. Hal ini terjadi dengan adanya mutasi dari satu salinan gen yang mengode protein tersebut dan hilangnya heterozigositas di lokus masing-masing alel pada kromosom 18q dan 17p. Urutan linear dari kejadian ini menyebabkan deregulasi homeostasis sel yang saling terkait sehingga berujung pada fenotip ganas dengan proliferasi berlebihan, penghambatan apoptosis dan hilangnya anoikis normal (apoptosis yang bergantung pada adhesi seluler) (Mustafa dan Menon, 2016). Terjadinya mutasi dari sinyal TGF- $\beta$  menjadi salah satu faktor dari progresi kanker kolorektal. Sekitar sepertiga dari kejadian kanker kolorektal, mutasi somatik menginaktivasi TGFBR2. Setengah dari semua kanker kolorektal dengan *wild-type* MMR, menghilangkan sinyal dari TGF- $\beta$  oleh inaktivasi mutasi pada domain TGFBR2 kinase. Mutasi yang menginaktivasi jalur TGF- $\beta$  terjadi dengan transisi dari adenoma ke karsinoma (Dekker *et al.*, 2019).





**Gambar 2.1 :** Jalur Gen – gen dan Faktor Pertumbuhan yang Mengontrol Progresi dari Kanker Kolorectal (D.Ofori, 2020).

### 2.1.8 Diagnosis kanker kolorectal

#### Anamnesis

Kebanyakan pasien yang datang berobat ke dokter mengeluhkan perubahan kebiasaan diare atau sembelit, nyeri perut tidak teratur, sering ingin buang air besar tetapi sedikit buang air besar, pendarahan bercampur zat lendir.

#### Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik tidak banyak berperan, kecuali pemeriksaan colok dubur yang dilakukan pada pasien dengan perdarahan atau gejala lainnya.

Universitas Muhammadiyah Surabaya



## **Pemeriksaan penunjang**

### **1. Pemeriksaan laboratorium klinis**

Meliputi tes darah, hemoglobin, elektrolit dan tinja, dimana di antaranya merupakan tes rutin.

### **2. Kolonoskopi**

Kolonoskopi merupakan baku emas deteksi dini lesi tumor kolorectal. Kolonoskopi dapat digunakan untuk memvisualisasikan seluruh lapisan usus besar dan rektum. Kolonoskopi adalah metode yang paling akurat untuk menunjukkan polip berukuran kurang dari 1 cm dan akurat bila diperiksa dengan Kolonoskopi adalah 94%, lebih baik dari barium enema. memiliki akurasi hanya 67%. Kolonoskopi juga dapat digunakan untuk biopsi, menghilangkan polip, mengontrol perdarahan, dan melebarkan striktur. Kolonoskopi adalah prosedur yang sangat aman, dengan komplikasi besar (perdarahan, komplikasi anestesi, dan perforasi) terjadi pada kurang dari 0,2% pasien (Sayuti and Nouva, 2019).

### **3. Pemeriksaan laboratorium Patologi Anatomi**

Bahan dari biopsi yang diambil selama kolonoskopi atau reseksi usus. Hasil pemeriksaan tersebut merupakan hasil histopatologi yang menjadi diagnosis pasti. Dari pemeriksaan histopatologi tersebut, dapat diperoleh karakterisasi jenis kanker kolorektal dan karsinoma yang berbeda.



Universitas Muhammadiyah Surabaya



### 2.1.9 Deteksi dini pada Kanker Kolorectal

Deteksi dini / skrining pada penatalaksanaan kanker kolorectal memiliki peranan penting dalam memperoleh hasil yang optimal yakni meningkatkan survival dan menurunkannya tingkat morbiditas dan mortalitas para penderita kanker kolorectal. Deteksi dini bertujuan untuk mendeteksi adanya penyakit pada stadium dini sehingga dapat dilakukan terapi kuratif (Kedokteran *et al.*, 2014).

#### a. Indikasi

Secara umum deteksi dini dilakukan pada 2 kelompok yaitu populasi umum dan kelompok risiko tinggi.

Pada populasi umum dilakukan pada usia diatas 40 tahun.

Deteksi dini pada kelompok masyarakat risiko tinggi menderita kanker kolorectal yaitu :

1. Penderita kolitis ulserativ atau chron lebih 10 tahun
2. Penderita yang telah dilakukan polipektomi
3. Individu dengan adanya riwayat keluarga menderita kanker kolorectal

Universitas Muhammadiyah Surabaya





**Tabel 2.4** Kriteria tingkat risiko pada individu dengan riwayat keluarga

<b>Tingkat Risiko</b>	<b>Kriteria</b>
<b>Tinggi</b>	Paling sedikit 3 anggota keluarga menderita kanker kolorectal. satu dari anggota keluarga telah menderita dibawah usia 50 tahun dan salah satu anggota yang didiagnosis adalah silsilah pertama dari keluarganya
<b>Sedang</b>	Seorang anggota keluarga silsilah pertama menderita kanker kolorectal pada usia <45 tahun atau dua anggota keluarga silsilah pertama menderita kanker kolorectal .
<b>Rendah</b>	Seseorang yang tidak memenuhi kriteria tinggi dan sedang

**b. Deteksi dini pada populasi dilakukan dengan**

1. Tes darah tersamar pada feses *Fecal Occult Blood Test* setiap tahun
2. Sigmoidoskopi fleksibel dan kolonoskopi

**c. Deteksi dini pada kelompok masyarakat yang memiliki risiko tinggi**

1. Penderita kolitis ulserativa atau Crohn > 10 tahun
2. Bila telah 20 tahun atau telah ditemukan displasia maka kolonoskopi setiap tahun
3. Penderita paska polipektomi karena adenoma kolorectal
4. Individu dengan adanya riwayat keluarga penderita kanker kolorectal
5. Individu yang memiliki risiko tinggi menderita *Familial Adenomatosis Polyposis* (FAP) berdasarkan riwayat keluarga dengan FAP (Zahari, 2009).

Universitas Muhammadiyah Surabaya



### 2.1.10 Komplikasi

Beberapa risiko merupakan risiko umum untuk setiap intervensi bedah yang dilakukan di bawah anestesi umum. Komplikasi-komplikasi berikut ini adalah tidak umum dan mencakup trombosis vena dalam, masalah jantung atau pernapasan, perdarahan, infeksi atau reaksi terhadap anestesi. Hal-hal ini dapat dicegah secara maksimal dengan evaluasi medis menyeluruh sebelum pembedahan.

Setelah intervensi bedah pada kolorectal, sering terjadi masalah motilitas usus. Hal ini mencakup nyeri kolik, diare, konstipasi dan mual. Obstruksi usus adalah komplikasi yang umum terjadi yang memerlukan perawatan medis segera. Muntah atau hilangnya pergerakan usus (tidak buang air besar, tidak buang gas) dapat merupakan tanda-tanda obstruksi usus dan harus segera dilaporkan (European Society for Medical Oncology, 2016).

### 2.1.11 Prognosis

Dengan mendiagnosis dan menentukan stadium karsinoma kolorectal secara akurat pada pasien akan meningkatkan prognosis, serta memberikan rekomendasi terapi yang tepat (Pei *et al.* 2021). Berdasarkan stadiumnya, kanker kolorectal stadium I dan II mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan kanker kolorectal yang sudah mencapai stadium III dan IV.



## **2.2 Penuaan dan Kanker**

### **2.2.1 Penuaan**

Suatu proses menghilangnya secara perlahan-lahan kemampuan jaringan untuk memperbaiki diri atau mengganti dan mempertahankan fungsi normalnya, sehingga tidak dapat bertahan terhadap infeksi serta memperbaiki kerusakan yang diderita (Aunan *et al.*, 2017). Proses penuaan yang terjadi pada lansia secara perlahan mengakibatkan kemunduran struktur dan fungsi organ, baik aspek fisik, psikis, mental dan sosial, sehingga lansia rentan terhadap berbagai penyakit (Nurfatimah *et al.*, 2017).

### **2.2.2. Perubahan yang terjadi saat Penuaan pada penderita Kanker**

#### **1. Akumulasi mutasi DNA**

Kanker merupakan suatu kelompok penyakit seluler dan genetik karena dimulai dari satu sel yang telah mengalami mutasi DNA. Sel-sel yang mengalami kerusakan genetik tidak peka lagi terhadap mekanisme regulasi sel normal sehingga akan terus melakukan proliferasi tanpa kontrol. Mutasi yang terjadi pada DNA di dalam gen yang mengatur siklus sel (pertumbuhan, kematian dan pemeliharaan sel) akan menyebabkan penyimpangan siklus sel, dan salah satu akibatnya adalah pembentukan kanker. Akumulasi mutasi DNA inilah yang menjadi kunci dalam proses terjadinya kanker (Purwaningsih, 2010) .

Mutasi genetik pada karsinogenesis kanker kolorectal menyebabkan perubahan fungsi pada proses proliferasi, migrasi,

diferensiasi, adhesi, kematian sel, dan stabilitas serta perbaikan *deoxyribonucleic acid* (DNA). Mutasi genetik melibatkan berbagai molekul atau genetik dalam setiap jalur komunikasi intraselular seperti mutasi pada gen KRAS yang berperan sebagai protoonkogen, mutasi pada BRAF yang terlibat dalam aktivasi jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), mutasi pada tumor suppressor gene seperti *adenomatous polyposis coli* (APC) dan tumor protein 53 (TP53). Mutasi pada KRAS dan BRAF menjadi penyebab mutasi gen tersering dengan persentase sekitar 55-60% (Andreliano Yosua Rompis<sup>1</sup>, 2019).

## 2. Hilangnya Homeostasis

Proteostasis adalah homeostasis yang mengatur protein dalam sel untuk menjaga kesehatan sel dan organisme itu sendiri. Sehingga jika proteostasis terganggu dapat menyebabkan akumulasi dan pengendapan polipeptida yang salah lipatan dan proteotoksik yang membahayakan vitalitas sel (Aunan, 2017).

## 3. Penurunan sel imun

Limfosit sel T merupakan salah satu sel imun yang berperan dalam proses imunitas tumor. Pada umumnya, sel-sel imun akan melepaskan mediator inflamasi dengan efek proangiogenesis dan prometastasis yang akan menghambat pertumbuhan jaringan kanker dan berhubungan dengan perbaikan prognosis (Imaddudin *et al.*, 2013). Dengan adanya apoptosis abnormal pada limfosit sel T akan mempermudah sel tumor untuk bertahan dan meningkatkan angka

kejadian metastasis karena dengan faktor imun yang rendah akan memudahkan sel tumor untuk berkembang menjadi tumor baru.

### 2.3 Jenis Kelamin dan Kanker Kolorectal

Jenis kelamin juga merupakan faktor risiko. Pria memiliki peningkatan risiko kanker kolorectal di semua lokasi. Risiko kanker kolorectal pada pria meningkat lebih dari dua kali terhadap terjadinya kemungkinan kanker kolorectal, dan hampir tiga kali lipat kemungkinan kanker rectum dibandingkan dengan perempuan. Penelitian sebelumnya mengatakan bahwa sifat pelindung kanker usus besar pada perempuan berasal dari terapi penggantian hormon atau penggunaan kontrasepsi oral. Beberapa penelitian mencatat bahwa pengaruh dari hormon pada perempuan dapat menjelaskan peningkatan perbedaan risiko kanker kolorectal antara laki laki dan perempuan (Aswan *et al.*, 2023).

Menurut studi *Lin et al* (2013), tingkat Estradiol berhubungan dengan banyaknya kasus kanker kolorectal pada pria. Estradiol yang ada dalam jumlah normal berperan dalam proses pembentukan sperma dan kesuburan. Kelebihan Estradiol menghambat produksi protein gonadotropin seperti LH yang pada akhirnya akan mengurangi produksi testosteron. Tingginya kadar testosteron terbukti memiliki hubungan dengan penurunan risiko kanker kolorectal. Mekanisme patologi yang mempengaruhi terjadinya kanker kolorectal antara jenis kelamin yang berbeda termasuk perbedaan kadar hormon antara laki laki dan perempuan . Receptor hormon estrogen ER $\beta$  merupakan faktor yang melindungi terhadap kanker kolorectal (A. Putri *et al.*, 2020). Estrogen juga mencegah karsinoma kolon



dengan mengatur mengurangi inflamasi IL-6 yakni pada *Inflammatory Bowel Disease* yang merupakan salah satu faktor resiko kanker kolorectal.



Universitas Muhammadiyah Surabaya

