

KARYA AKHIR
ANALISIS CYSTEINE-RICH 61 (CYR61) PADA
PASIEN KANKER KOLOREKTAL

ANALYSIS OF CYSTEINE-RICH 61 (CYR61)
IN COLORECTAL CANCER

SUCI IRIANI

C 085181005



PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN /
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR
2022

**ANALISIS CYSTEINE-RICH 61 (CYR61) PADA
PASIEN KANKER KOLOREKTAL**

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

SUCI IRIANI

C085181005

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN /
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR**

2022

KARYA AKHIR

**ANALISIS CYSTEIN-RICH 61 (CYR61)
PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL**

Disusun dan diajukan oleh :

**SUCI IRIANI
Nomor Pokok: C085181005**

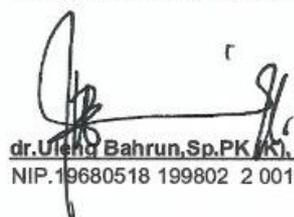
**Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 25 Agustus 2022
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat**




dr. Ueng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D
Pembimbing Utama


Dr. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK (K)
Pembimbing Anggota

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Unhas


dr. Ueng Bahrun, Sp.PK (K), PhD
NIP.19680518 199802 2 001

Dekan,
Fakultas Kedokteran Unhas


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK, M.Kes
NIP.19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : SUCI IRIANI
Nomor Pokok : C085181005
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2022

Yang menandatangani,



Suci Iriani

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa, Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**ANALISIS CYSTEIN RICH 61 (CYR61) PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL**” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Ulung Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan Dr. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Warsinggih, Sp.B-KBD sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Hj. Darmawaty ER, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal penulis memulai pendidikan, membimbing dengan penuh ketulusan hati, kasih sayang dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati memberi masukan selama selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK(K) guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik sekaligus Manajer PPDS FK-UNHAS periode 2018-2022, dr. Ulang Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D, guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana yang senantiasa membimbing

dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.

6. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2022, atas bimbingan dan arahan pada masa pendidikan penulis, serta penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis agar lebih maju.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K) guru kami yang senantiasa memberi ilmu, bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2021, sekaligus dokter pembimbing akademik saya, dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
9. Dr. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K) atas bimbingan dan arahan pada masa-masa pendidikan penulis serta selalu memberi nasehat dan motivasi selama mengerjakan karya akhir ini.
10. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
11. Pembimbing metodologi penelitian Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.

12. Dosen-dosen penguji: Dr. dr. Warsinggih, Sp.B-KBD dan dr. Hj. Darmawaty ER, Sp.PK(K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.
13. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
14. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
15. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan untuk melanjutkan pendidikan dan mendukung penulis selama menjalani pendidikan.
16. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
17. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, teman seangkatan periode Juli 2018 *Glukosa gang* : dr. Yuni, dr. Tari, dr. Ita, dr. Nenden, Uswa, dr. Felis, dan dr. Ulli yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan

persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

18. Seluruh teman-teman residen Patologi Klinik, yang telah memberikan bantuan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
19. Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
20. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Zulkarnaini YN, SE dan Ibunda Junaida atas perhatian, kasih sayang, dukungan moril dan materil yang diberikan dan doa yang senantiasa mengiringi langkah penulis. Terima kasih kepada saudara-saudara saya, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Tak terhingga ungkapan rasa syukur atas kehadiran Hendra Harun, suamiku tercinta yang penuh perhatian dan pengertian dalam susah dan senang bersama anak kami tersayang Fahira Ashwarinnisa Harun telah menjadi penyemangat dan kekuatan kami. Terimakasih atas kerelaan, kesabaran, dan pengorbanan untuk mengizinkan penulis melanjutkan pendidikan di Makassar sehingga begitu banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis cantumkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang.

Makassar, Agustus 2022

Suci Iriani

ABSTRAK

Suci Iriani. Analisis *Cystein-Rich 61* (Cyr61) Pada Kanker Kolorektal

Kanker Kolorektal (*Colorectal cancer*/KKR) merupakan penyakit keganasan yang berasal dari jaringan kolon dan rektum. Berdasarkan data statistik dari *Globocan* tahun 2020, KKR menempati urutan kedua penyebab kematian akibat penyakit keganasan di seluruh dunia setelah kanker paru. Risiko berkembangnya KKR meningkat seiring bertambahnya usia. Lebih dari 90% kasus terjadi pada orang berusia di atas 50 tahun atau lebih tua. *Cystein-Rich 61* (Cyr61) merupakan salah satu penanda tumor baru yang masih diteliti untuk diagnostik dan prognostik pada KKR. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis kadar Cyr61 serum pada KKR.

Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel pasien KKR berdasarkan hasil histopatologi. Jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 88 sampel yang dikelompokkan berdasarkan lokasi, derajat diferensiasi, dan stadium KKR. Penanda tumor Cyr61 diperiksa menggunakan metode ELISA. Seluruh data yang diperoleh kemudian diolah dengan metode statistik yang sesuai.

Hasil penelitian diperoleh bahwa jumlah pasien KKR laki-laki dan perempuan adalah sama (50%) serta diperoleh rerata usia 54.18 ± 12.86 tahun. Kadar Cyr61 tidak ditemukan berbeda signifikan pada KKR dengan lokasi yang berbeda ($p > 0.05$). Kadar Cyr61 ditemukan perbedaan yang signifikan paling tinggi pada kelompok derajat diferensiasi buruk dan paling rendah pada kelompok derajat diferensiasi baik ($p < 0.05$). Terdapat perbedaan yang signifikan kadar Cyr61 pada kelompok stadium metastasis dibandingkan non-metastasis ($p < 0.05$).

Kata kunci: KKR, Cyr61

ABSTRACT

Suci Iriani. Analysis of Cystein-Rich 61 (Cyr61) In Colorectal Cancer.

Colorectal Cancer (CRC) is a malignant disease that occurs in colon and rectum. Based on statistical data by Globocan in 2020, CRC is the second generally cause of mortality in the world after lung cancer. The risk of developing CRC increases as like as the increase of age. More than 90% of cases occur in people over 50 years old or older. Cystein-Rich 61 (Cyr61) is one of the new tumor markers is still being investigated to make diagnosis and prognosis purposes in CRC.

This is a cross-sectional studies using sample from CRC patients based on its histopathology differentiated. Amount of 88 samples in this studied were classified based on location, histopathology degree, and stage of CRC. Cyr61 were examined using the ELISA method. All data where obtained were analysed by a statistically appropriate.

These results of the study showed that the number difference cases between male and female were same (50%) with a mean age of 54.18 ± 12.86 years. Cyr61 levels were not found significantly different in CRC with difference locations ($p > 0.05$). Cyr61 levels were found significantly different, the highest Cyr61 level in the poorly differentiated group and the lowest Cyr61 level in the well differentiated group ($p < 0.05$). There was a significant difference Cyr61 levels in the metastatic CRC compared to non-metastatic CRC ($p < 0.05$).

Keywords: KKR, Cyr61

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGAJUAN.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	x
<i>ABSTRACT</i>	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
1. Tujuan Umum.....	5
2. Tujuan Khusus.....	5
D. Hipotesis Penelitian.....	6
E. Manfaat Penelitian.....	6

II. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Kanker Kolorektal	7
1. Definisi	7
2. Epidemiologi	8
3. Anatomi Kolorektal	9
4. Histologi Kolorektal	10
5. Etiologi dan Faktor Risiko Kanker Kolorektal	12
6. Patofisiologi Kanker Kolorektal.....	17
7. Diagnosis.....	22
B. <i>Cysteine-Rich 61 (Cyr61)</i>	32
1. Definisi	32
2. Fungsi.....	33
C. Kadar Cyr61 Serum pada Lokasi, Derajat Diferensiasi Histopatologi, dan Stadium Kanker Kolorektal.....	35
D. Kerangka Teori.....	37
E Kerangka Konsep.....	38
III. METODE PENELITIAN.....	39
A. Desain Penelitian	39
B. Tempat dan Waktu Penelitian	39
1. Tempat Penelitian.....	39
2. Waktu Penelitian.....	39
C. Populasi Penelitian.....	39

D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel	39
E. Perkiraan Besar Sampel.....	40
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	41
1. Kriteria Inklusi	41
2. Kriteria Eksklusi.....	41
G. Izin Subyek Penelitian	42
H. Cara Kerja	42
1. Alokasi Subyek.....	42
2. Cara Penelitian	42
I. Prosedur Pemeriksaan Kadar Cry61	43
1. Persiapan Sampel	43
2. Alat dan Bahan Penelitian	43
3. Prinsip Tes Cyr61	45
4. Cara Kerja Tes Cyr61	45
J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	47
K. Metode Analisis.....	49
L. Skema Alur Penelitian	50
IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	51
A. Hasil Penelitian.....	51
1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	51
2. Kadar Cyr61 pada Pasien Kanker Kolorektal.....	52

B. Pembahasan.....	54
1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	54
2. Kadar <i>Cystein-Rich 61</i> (Cyr61) Serum pada Pasien Kanker Kolorektal.....	58
C. Ringkasan Penelitian.....	62
V.SIMPULAN DAN SARAN.....	63
A. Simpulan.....	63
B. Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA.....	64
LAMPIRAN.....	72

DAFTAR TABEL

nomor	halaman
1. Stadium KKR berdasarkan sistem TNM dari AJCC.....	31
2. Karakteristik subyek penelitian.....	51
3. Kadar Cyr61 pada pasien kanker kolorektal.....	52

DAFTAR GAMBAR

Nomor	halaman
1. Bagian Kolon	7
2. Insiden penyakit Kanker di Indonesia Tahun 2020	8
3. Anatomi Kolorektal.....	9
4. Histologi Kolon.....	11
5. Histologi Rektum.....	12
6. Tiga jalur utama patogenesis Kanker Kolorektal	17
7. Jalur <i>Chromosomal Instability</i> (CIN).....	19
8. Jalur <i>Microsatelite Instability</i> (MSI).....	20
9. Derajat diferensiasi Kanker Kolorektal	29
10. Stadium pertumbuhan Kanker Kolorektal.....	30
11. Diagram Skematik Cyr61/CCN1	33
12. Fungsi dan Ekspresi CCN1/Cyr61 pada KKR.....	34
13. Normogram <i>Harry King</i>	41
14. Larutan Standar dan Pengenceran.....	44
15. Kurva standar Cyr61 ELISA.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

nomor	halaman
1. Persetujuan Etik.....	72
2. Naskah penjelasan untuk mendapat persetujuan subyek	73
3. Formulir <i>Informed consent</i>	76
4. Data penelitian.....	77
5. <i>Curriculum Vitae</i>	80

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	: <i>American Joint Committee On Cancer</i>
APC	: <i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
CA	: <i>Cancer Antigen</i>
CAP	: <i>College of American Pathologists</i>
CA 19-9	: <i>Cancer Antigen 19-9</i>
CA 72-4	: <i>Cancer Antigen 72-4</i>
CCN	: <i>Cyr61/Connective Tissue Growth Factor/Nephroblastoma overexpressed</i>
CEA	: <i>Carcinoembryonic Antigen</i>
CIN	: <i>Chromosomal Instability</i>
CIMP	: <i>CpG Island Methylator Phenotype</i>
COX2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CCR	: <i>Colorectal Cancer</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
CTGF	: <i>Connective Tissue Growth Factor</i>
Cyr61	: <i>Cysteine-rich 61</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
E-BFU	: <i>Erythroid-Burst Forming Units</i>
E-CFU	: <i>Erythroid-Colony Forming Units</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FAK	: <i>Focal Adhesion Kinase</i>
FAP	: <i>Familial Adenomatous Polyposis</i>

FIT : *Fecal Immunochemical Test*

FKUH : *Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin*

FOBT : *Fecal Occult Blood Test*

GLOBOCAN : *Global Burden of Cancer Observatory*

HCAAs : *Heterosiklik Aminas*

HNPCC : *Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer*

HRP : *Horseradish Peroxidase*

HSPG : *Heparan Sulfate Proteoglikan*

IBD : *Inflammatory Bowel Disease*

IFN- γ : *Interferon-gamma*

IGF-1 : *Insulin-like Growth Factor-1*

IGFBP : *Insulin-like Growth Factor-Binding Protein*

IL-1 : *Interleukin-1*

IL-6 : *Interleukin-6*

KEPK : *Komisi Etik Penelitian Kesehatan Kedokteran*

KRAS : *Kirsten Rat Sarcoma*

KSM : *Kelompok Staf Medis*

LEF : *Lymphoid Enhancer Factor*

LOH : *Loss of Heterozygosity*

MAP : *Mitogen Activated Protein*

MLH1 : *MutL Homolog 1*

MLH2 : *MutL Homolog 2*

MSH2 : *MutS Homolog 2*

MMP-7	: <i>Matrix-metalloproteinase-7</i>
MMR	: <i>Mismatch Mechanism Repair</i>
MSI	: <i>Microsatellite Instability</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility</i>
NF-KB	: <i>Nuclear Factor-Kappa B</i>
NOCs	: <i>N-nitroso compounds</i>
NOV	: <i>Nephroblastoma Overexpressed</i>
PAHs	: <i>Polisiklik Aromatik Hidrokarbon</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PIK	: <i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>
RSUH	: <i>Rumah Sakit Universitas Hasanuddin</i>
RSUP	: <i>Rumah Sakit Umum Pusat</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
TCF	: <i>T-Cell Factor</i>
TNM	: <i>Tumor Node Metastasis</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alfa</i>
TP53	: <i>Tumor Protein-53</i>
TSR	: <i>Thrombospondin Type I Repeat</i>
US	: <i>United States</i>
USPSTF	: <i>United States Preventive Services Task Force</i>
vWC	: <i>von Willebrand Factor Type C</i>
Wisp-1	: <i>Wnt-induced secreted protein-1</i>
Wisp-2	: <i>Wnt-induced secreted protein-2</i>

Wisp-3 : *Wnt-induced secreted protein-3*

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Kanker Kolorektal (KKR) merupakan penyakit keganasan yang berasal dari jaringan usus besar terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan/atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus (Society AC, 2014)). Insiden KKR meningkat seiring bertambahnya usia. Mayoritas pasien KKR berusia di atas 50 tahun, 75% pasien merupakan kanker rektum, sementara 80% pasien kanker kolon berusia di atas 60 tahun pada saat diagnosis ditegakkan. Kanker kolorektal juga dikenal dengan nama lain adenokarsinoma kolorektal karena lebih dari 90% kasus merupakan adenokarsinoma, neoplasma ganas yang berkembang dari sel epitel kelenjar usus besar dan rektum. Kanker berkembang ketika sel-sel tertentu dari epitel memperoleh serangkaian mutasi genetik atau epigenetik. Melalui replikasi sel yang meningkat secara tidak normal, sel-sel hiperproliferatif ini menimbulkan adenoma jinak, yang kemudian berkembang menjadi karsinoma dan kemudian bermetastasis (Keum and Giovannucci, 2019; Rawla *et al*, 2019).

Berdasarkan data dari *Global Burden of Cancer Study (GLOBOCAN) 2020*, terdapat sekitar 1.93 juta kasus baru KKR dan lebih dari 930.000 diantaranya menyebabkan kematian. Kanker kolorektal menempati urutan kedua penyebab kematian akibat penyakit keganasan di seluruh dunia

setelah kanker paru, baik pada pria maupun wanita, dengan 515.637 kematian pada pria dan 419.536 kematian pada wanita. Jumlah insiden KKR di Indonesia tahun 2020 adalah sebesar 8,6% atau 34.189 kasus dari total insiden penyakit keganasan di Indonesia (GLOBOCAN, 2020).

Tingginya mortalitas dan morbiditas KKR menyebabkan perlunya metode skrining, diagnostik, maupun prognosis yang membantu dalam manajemen pasien. Kanker kolorektal dapat didiagnosis berdasarkan tanda dan gejala yang sangat bervariasi dan bergantung pada lokasi kanker. Kanker kolon sebelah kanan biasanya akan memberikan gejala dan tanda berupa dispepsia, penurunan berat badan, anemia, dan jarang menyebabkan stenosis karena feses masih cair. Kanker kolon sebelah kiri menyebabkan perubahan pola defekasi seperti konstipasi. Letak tumor yang semakin ke distal menyebabkan feses seperti kotoran kambing dan disertai darah segar. Khusus pada kanker rektum dapat ditemukan perdarahan rektal, nyeri, dan anemia (Glynn-Jones, Brown, Chau, & Moran, 2015).

Lokasi kanker pada kolon dan rektum dalam menentukan prognosis KKR hingga saat ini masih diperdebatkan. Penelitian menyatakan bahwa kanker yang berlokasi di kolon kanan memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan kanker yang berlokasi di kolon kiri dan rektum, hal ini disebabkan oleh karena terdapat perbedaan mutasi genetik pada ketiga lokasi tumor, selain itu pada tumor kolon kanan biasanya berukuran besar,

memiliki derajat diferensiasi histopatologi yang buruk, serta sering bermetastasis ke organ lain (Salem EM et al, 2017).

Derajat diferensiasi histopatologi tumor merupakan salah satu faktor dalam menentukan prognosis KKR, yang terdiri atas derajat diferensiasi baik, diferensiasi sedang dan diferensiasi buruk. Kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi buruk diasosiasikan dengan prognosis yang lebih buruk bagi pasien (Fleming *et al*, 2012).

Faktor prognostik paling signifikan untuk KKR selain lokasi kanker dan derajat diferensiasi histopatologi adalah stadium penyakit pada saat diagnosis. Salah satu kunci utama keberhasilan penanganan KKR adalah ditemukannya kanker tersebut pada stadium dini sehingga memudahkan dilakukan terapi bedah kuratif dan memiliki prognosis yang lebih baik. Berdasarkan klasifikasi stadium Tumor, Node, dan Metastasis (TNM), KKR dibagi menjadi stadium 1 hingga stadium 4. Kanker kolorektal dengan stadium yang sudah bermetastasis ke organ lain memiliki prognosa yang lebih buruk (Balacescu *et al*, 2018).

Pemeriksaan penanda tumor, baik yang terdapat di dalam jaringan maupun yang beredar di sirkulasi, dapat digunakan untuk membantu penegakan diagnosis penyakit keganasan, termasuk KKR. Penanda tumor memiliki peranan yang sangat penting dalam membantu untuk menegakkan diagnosis penyakit secara dini, menentukan *staging penyakit*, serta memantau perjalanan penyakit, walaupun penanda tumor tidak dapat

dijadikan *gold standard* untuk diagnostik penyakit kanker, termasuk KKR, (American Cancer Society, 2018; Al-Ghurabi, 2017).

Penanda tumor *Cysteine-Rich 61* adalah protein matriks seluler yang terlibat dalam beberapa jalur fungsional, termasuk mitogenesis, adhesi seluler, migrasi, *survival* sel, diferensiasi, angiogenesis, dan penyembuhan luka. Peran Cyr61 dalam proses angiogenesis dan vaskularisasi sedang banyak diteliti. *Cysteine-Rich 61* juga ikut berperan dalam perkembangan tumor dengan neovaskularisasi yang merupakan salah satu fungsi terpenting dari pertumbuhan tumor. Overekspresi Cyr61 juga berkaitan dengan pertumbuhan dan perkembangan kanker payudara, kanker ovarium, kanker gaster, dan glioma (Jeong *et al*, 2014; Liang *et al*, 2021).

Penelitian oleh Song *et al* menyatakan bahwa kadar Cyr61 dengan nilai *cutoff* 92,0 pg/mL, dapat membedakan pasien KKR dari kontrol sehat dengan sensitivitas 83% dan spesifisitas 97%. Beberapa faktor yang mempengaruhi kadar Cyr61 pada penderita KKR yaitu lokasi kanker, derajat diferensiasi kanker, dan stadium kanker. Penelitian terkait faktor tersebut terhadap kadar Cyr61 masih sedikit, terutama di Indonesia. Penelitian Song *et al* menyimpulkan bahwa kadar Cyr61 mengalami peningkatan pada kanker yang berlokasi di rektum dibandingkan dengan kanker yang berlokasi di kolon, akan tetapi tidak bermakna signifikan secara statistik. Kadar Cyr61 juga mengalami peningkatan pada derajat diferensiasi baik dibandingkan dengan derajat diferensiasi sedang dan buruk, akan tetapi perbedaan kadar tersebut juga tidak bermakna signifikan

secara statistik. Penelitian Song *et al* juga menyimpulkan bahwa kadar Cyr61 meningkat di dalam serum pasien dengan KKR stadium lanjut yang sudah bermetastasis ke sistem limfatik maupun ke organ lain (Song *et al*, 2017).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk menganalisis kadar Cyr61 serum pada KKR terutama berkaitan dengan lokasi, derajat diferensiasi histopatologi, dan stadium kanker.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut, maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar Cyr61 serum pada KKR berdasarkan lokasi kanker?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar Cyr61 serum pada KKR berdasarkan derajat diferensiasi histopatologi?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar Cyr61 serum pada KKR berdasarkan stadium kanker?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar Cyr61 serum pada pasien kanker kolorektal.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui perbedaan kadar Cyr61 serum berdasarkan lokasi kanker pasien KKR.

- b. Mengetahui perbedaan kadar Cyr61 serum berdasarkan derajat diferensiasi histopatologi pasien KKR.
- c. Mengetahui perbedaan kadar Cyr61 serum berdasarkan stadium pasien KKR.

D. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Terdapat perbedaan kadar Cyr61 pada pasien KKR berdasarkan lokasi kanker.
2. Terdapat perbedaan kadar Cyr61 pada pasien KKR berdasarkan derajat diferensiasi histopatologi.
3. Terdapat perbedaan kadar Cyr61 pada pasien KKR berdasarkan stadium.

E. MANFAAT PENELITIAN

1. Hasil penelitian dapat memberikan informasi ilmiah mengenai kadar Cyr61 serum pada kanker kolorektal.
2. Hasil penelitian dapat dipertimbangkan sebagai salah satu alternatif penanda tumor pada penanganan pasien kanker kolorektal.

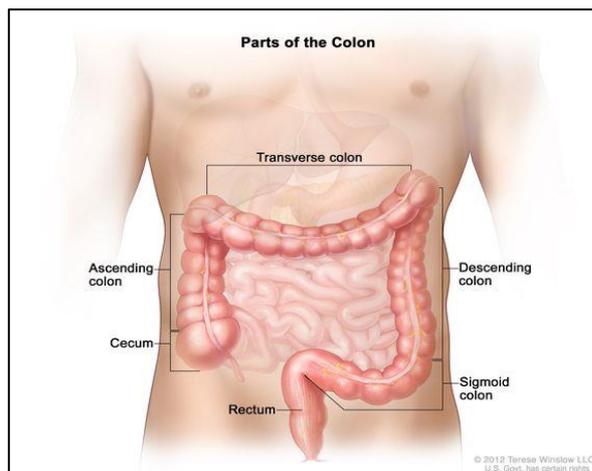
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Kolorektal (KKR)

1. Definisi

Kanker kolorektal (KKR) merupakan kanker yang berkembang di usus besar dan/atau rektum (National Cancer Institute, 2011) (Gambar 1). Kanker adalah istilah umum yang dipakai untuk penyakit yang dapat dimulai di hampir semua organ atau jaringan tubuh ketika sel-sel abnormal tumbuh menjadi tidak terkendali untuk menyerang bagian tubuh yang berdekatan, dan/atau menyebar ke organ lain. Proses penyebaran ke organ lain disebut dengan istilah metastasis dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker. Neoplasma dan tumor ganas adalah nama lain untuk kanker (de Martel et al., 2020; Keum and Giovannucci, 2019).

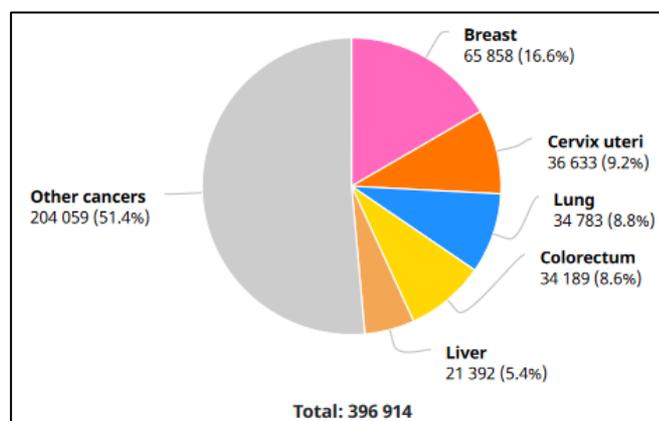


Gambar 1. Bagian kolon (National Cancer Institute, 2011)

2. Epidemiologi

Data dari *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) 2020 menunjukkan insiden KKR menempati urutan ketiga kanker terbanyak di seluruh dunia, setelah kanker payudara dan kanker paru. Kanker kolorektal lebih sering terjadi pada pria (10,6%) daripada wanita (9,4%) dan 3-4 kali lebih sering terjadi di negara maju dibandingkan dengan negara berkembang. (Globocan, 2020).

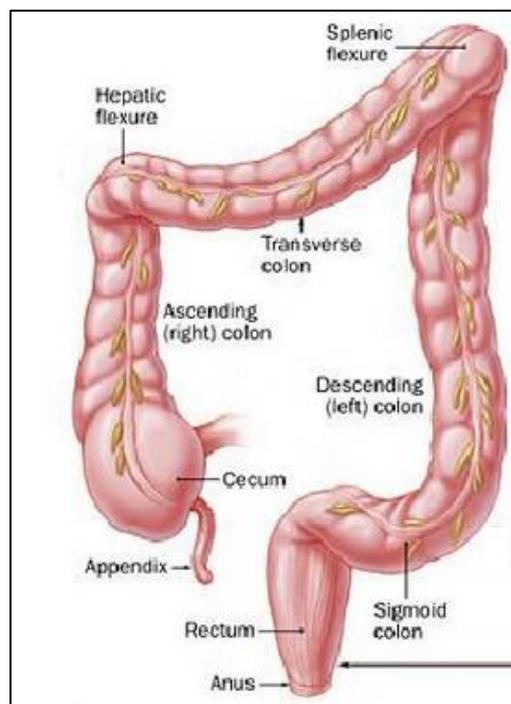
Kejadian KKR di seluruh dunia sangat bervariasi menurut wilayah. China dan Amerika Serikat merupakan negara tertinggi jumlah insiden KKR pada tahun 2020 dan diperkirakan akan terus bertambah selama 20 tahun kedepan. Jumlah insiden KKR di China dan Amerika Serikat diperkirakan meningkat pada tahun 2040, masing-masing dari 560.000 dan 160.000 kasus pada tahun 2020 menjadi 910.000 dan 210.000 kasus di tahun 2040. (Xi Y *et al*, 2020). Sementara jumlah insiden KKR di Indonesia tahun 2020 adalah sebesar 8,6% atau 34.189 kasus dari total insiden penyakit keganasan di Indonesia (GLOBOCAN, 2020).



Gambar 2. Insiden penyakit kanker di Indonesia Tahun 2020 (GLOBOCAN, 2020)

3. Anatomi Kolorektal

Kolon memanjang dari *ileocaecal* sampai ke rektum proksimal dengan panjang sekitar 1,5 meter dan terdiri dari enam bagian, yaitu *caecum*, kolon *ascendens*, kolon transversum, kolon *descendens*, kolon sigmoid, dan rektum (Gambar 3). Kolon kanan dimulai dari cecum sampai kolon transversum, sedangkan kolon kiri dari fleksura splenik sampai sigmoid (Ratto, 2017).



Gambar 3. Anatomi Kolorektal (Netter FH, 2018)

Caecum adalah kantong dengan diameter sekitar 7,5-8,5 cm yang menonjol dari kolon ascendens di bawah katup ileosekal. Bagian ini ditutupi oleh peritoneum dan memiliki apendiks yang terletak dibagian bawah. Kolon *ascendens* memiliki panjang sekitar 20-25 cm dan terletak retroperitoneal dan berakhir pada fleksura hepatic tepat di bawah hepar.

Kolon transversum memanjang dari fleksura hepatic ke fleksura splenic dan melekat pada ligamen gastrokolika. Kolon desendens memiliki panjang sekitar 10-15 cm, bagian ini termasuk dalam struktur retroperitoneal yang dimulai pada fleksura splenic dan berakhir di kolon sigmoid. Kolon sigmoid adalah lengkung yang besar dari kolon yang ditutupi peritoneum yang dapat bervariasi panjang dan lokasinya, berdiameter sekitar 2.5 cm dan merupakan bagian kolon yang paling sempit. Rektum adalah segmen terakhir dari kolon dan panjangnya sekitar 12-15 cm. Rektum dimulai dari rektosigmoid dan berakhir di saluran anus (Ratto, 2017).

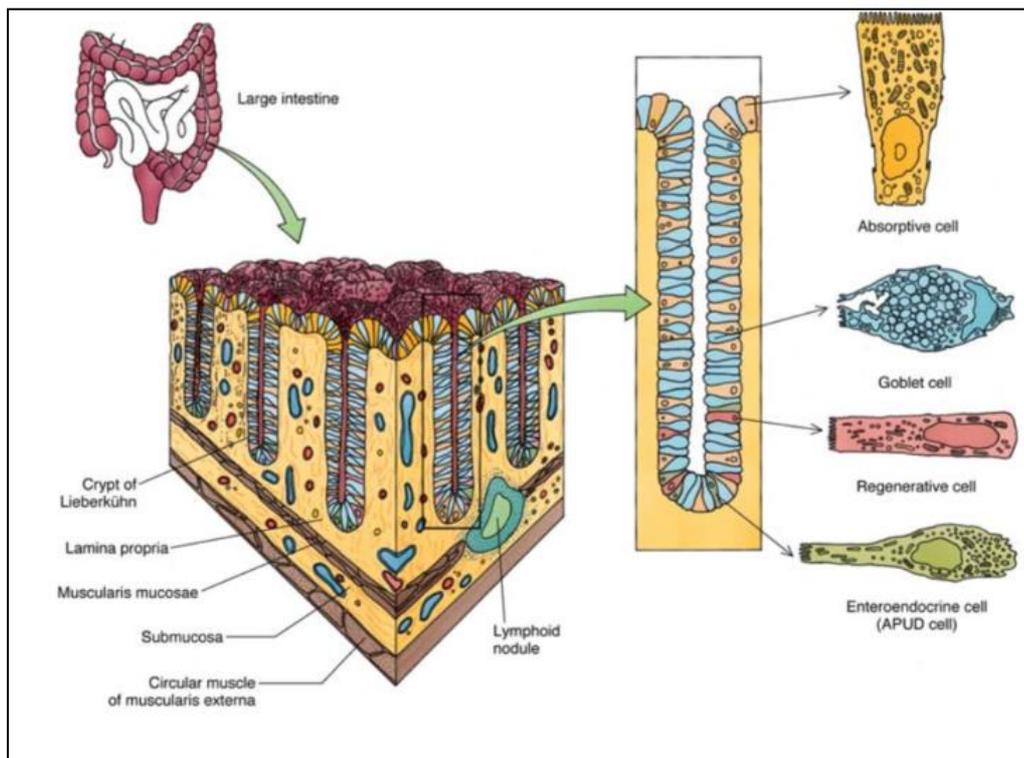
4. Histologi Kolorektal

4.1. Kolon

Dinding kolon memiliki lapisan-lapisan dasar yang mirip dengan lapisan yang ada di usus halus, yaitu lapisan mukosa, submukosa, dan serosa (Gambar 4). Lapisan mukosa (bagian dalam), terdiri atas epitel silindris, kelenjar intestinal, lamina propria, dan muskularis mukosa, yang berfungsi untuk mencerna dan absorpsi makanan. Lapisan submukosa mengandung sel dan serat jaringan ikat, berbagai pembuluh darah, dan saraf. Lapisan serosa (bagian luar) yang terdapat pada peritoneum *viscerale* dan mesenterium melapisi kolon transversum dan kolon sigmoid. Bagian ini sangat licin sehingga dinding usus tidak berlingketan satu sama lain di dalam rongga abdomen (Ratto,2017).

Berbeda dengan mukosa usus halus, kolon tidak memiliki vili atau plika sirkularis, dan permukaan luminal mukosa yang licin. Lapisan mukosa

dan submukosa memiliki banyak lipatan temporer pada kolon yang tidak melebar. Lamina propria kaya akan sel limfoid dan nodul limfoid yang sering penetrasi ke submukosa (Ratto, 2017).



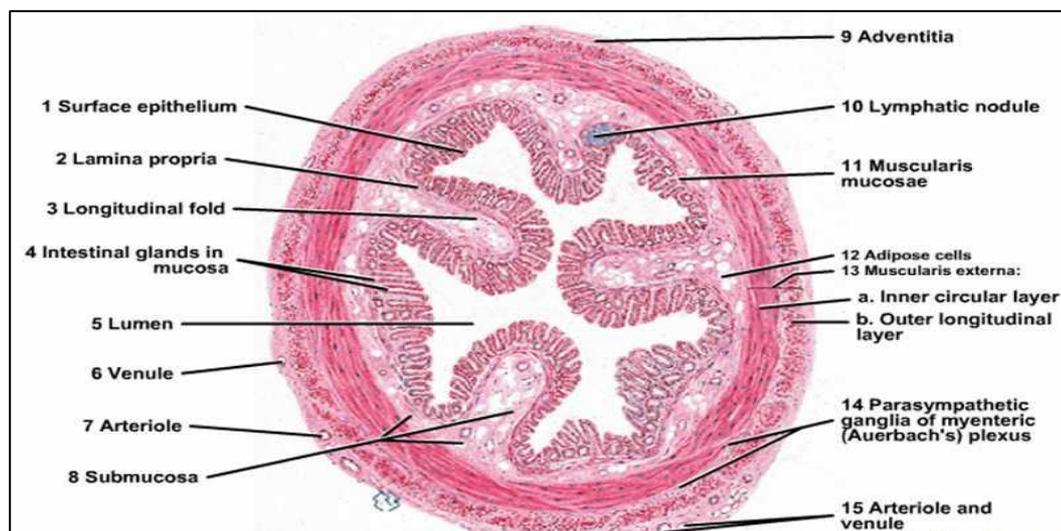
Gambar 4. Histologi Kolon (Moore M et al, 2020)

Fungsi utama kolon adalah mengabsorpsi air dan mineral (elektrolit) dari bahan makanan yang tidak tercerna yang dibawa dari ileum usus halus dan memadatkan menjadi feses untuk dikeluarkan dari tubuh. Sehubungan dengan fungsi ini, epitel kolon mengandung sel absorptif kolumnar dan sel goblet penghasil mukus yang menghasilkan mukus untuk melumasi lumen kolon agar feses mudah lewat (Moore *et al*, 2020).

4.2. Rektum

Histologi rektum mirip dengan kolon (Gambar 5). Kelenjar intestinal, sel adiposa, dan nodulus limfoid di dalam lamina propria serupa dengan

yang ada di kolon. Lapisan muskularis mukosa terletak dibawah lamina propria. Lapisan muskularis eksterna terdiri atas lapisan otot polos sirkular dalam dan longitudinal luar, di antara kedua lapisan otot polos ini terdapat ganglion parasimpatis pleksus mienterikus (Auerbach). Lapisan adventisia dan lapisan serosa menutupi rektum. Pembuluh darah banyak ditemukan di submukosa dan adventisia (Moore M *et al*, 2020).



Gambar 5. Histologi rektum (Moore M *et al*, 2020)

5. Etiologi dan Faktor Risiko Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal dapat muncul secara sporadis (70%), *familial clustering* (20%), dan sindrom yang diturunkan atau bawaan (10%). Banyak ciri atau pola hidup dianggap sebagai faktor risiko karena meningkatkan terjadinya polip atau KKR. Beberapa faktor risiko yang berkontribusi pada perkembangan KKR, antara lain:

a. Usia dan Ras

Diagnosis KKR sporadis (80%) biasanya ditegakkan pada individu dengan rata-rata usia lebih dari 50 tahun. Kondisi ini berbeda dari

sebagian kecil pasien dengan pola bawaan yang membawa risiko lebih tinggi pada usia lebih muda, dan sisanya (20%) adalah *familial clustering* tanpa adanya sindrom bawaan (American Cancer Society, 2018). Insiden angka mortalitas KKR di US ditemukan lebih tinggi pada ras Afrika-Amerika. Insiden KKR pada ras Afrika-Amerika di US lebih tinggi 20% dan angka mortalitas lebih tinggi 45% jika dibandingkan dengan ras berkulit putih (Clarke, 2019).

b. Faktor Genetik

Pasien KKR sekitar 18% berhubungan dengan riwayat keluarga yang memiliki KKR. Hal tersebut meningkatkan risiko dua sampai tiga kali untuk terjadinya KKR daripada yang tidak memiliki riwayat keluarga. Peningkatan risiko KKR dihubungkan dengan anggota keluarga tingkat pertama (*first degree*) penderita yang baru didiagnosis KKR. Sekitar 5% dari semua KKR dikaitkan dengan dua sindrom bawaan yaitu *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) atau disebut juga sindrom Lynch dan *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP) dan (Allen and Sears, 2019; Recio-Boiles and Cagir, 2021).

Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer muncul sebagai akibat dari *microsatellite instability* (MSI) dimana terjadi mutasi pada gen mismatch repair (MMR) yang berfungsi memperbaiki gangguan replikasi DNA dan berakibat pada pembentukan kanker. Penderita HNPCC meningkatkan risiko sekitar 40% untuk menderita KKR. *Familial Adenomatous Polyposis* adalah disebabkan oleh kelainan

genetik bawaan yang bersifat autosomal dominan, yaitu mutasi gen *Adenomatous Polyposis Coli* (APC) pada kromosom 5q21. Gen APC ini berfungsi sebagai tumor supresor gen. Pasien dengan FAP ditemukan pertumbuhan polip adenomatosa yang bersifat multipel yang tersebar dilapisan mukosa kolon dan biasanya terjadi pada usia kurang dari 20 tahun, dan memiliki risiko terkena KKR sebelum usia 20 tahun (Hanifah AM *et al*, 2017).

c. Pola Hidup

Kebiasaan merokok menyebabkan kematian sekitar 12% pada pasien KKR. Kandungan nikotin yang terdapat pada rokok dapat meningkatkan proliferasi sel dan menghambat apoptosis melalui $\alpha 7$ -*nicotinic acetylcholine receptor* ($\alpha 7$ -nAChR) pada sel kanker kolorektal, sehingga menyebabkan pembentukan dan pertumbuhan polip adenomatosa sebagai lesi prekursor KKR. Polip berukuran besar pada kolon dan rektum dapat dihubungkan dengan kebiasaan merokok jangka panjang (Dinicola, 2013). Onset penderita KKR pada pria perokok lebih besar daripada wanita muda seusianya (Recio-Boiles and Cagir, 2021).

Konsumsi alkohol (>30 gr per hari) secara reguler juga berhubungan dengan perkembangan KKR dan merupakan faktor risiko KKR pada usia muda. Metabolit reaktif pada alkohol seperti asetaldehid bersifat karsinogenik. Efek alkohol dimediasi melalui produksi

prostaglandin, peroksidase lipid, dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Recio-Boiles and Cagir, 2021).

Konsumsi daging merah dan daging olahan dapat meningkatkan risiko terjadinya KKR. Mekanisme pasti dari hubungan antara konsumsi tinggi daging dan olahan daging merah masih belum diketahui sepenuhnya. Kemungkinan disebabkan oleh kandungan daging merah dan daging olahan yaitu *N-nitroso compounds* (NOC_s), *heterosiklik amin* (HCAs), polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH_s), besi *heme* pada daging merah, dan *non-human sialic acid* (Aykan, 2015).

d. *Inflammatory Bowel Disease* (IBD)

Pasien dengan penyakit IBD seperti kolitis ulseratif dan *Crohn's disease* dalam jangka waktu panjang pada usia yang lebih muda memiliki peningkatan risiko terjadinya KKR. Inflamasi mukosa yang bersifat kronik memiliki peran penting dalam menginisiasi pertumbuhan tumor karena inflamasi kronik dapat mengganggu *microenvironment* pada mukosa kolon dengan melepaskan mediator-mediator inflamasi (sitokin) yang secara tidak langsung dapat menstimulasi pertumbuhan tumor. *Tumor necrosis factor-alfa* (TNF- α) merupakan mediator utama dalam inflamasi mukosa pada IBD dan juga berperan dalam karsinogenesis. *Tumor necrosis factor-alfa* menginduksi aktivasi *Nuclear Factor Kappa B* (NF-KB) pada epitel saluran cerna, dan selanjutnya meningkatkan signal antiapoptosis yang diperantarai oleh netrin-1 dan *Signal transducer and activator of transcription 3* (Stat3)

melalui IL-6. Sintesis oksigen dan nitrogen reaktif oleh sel-sel inflamasi akan menyebabkan kerusakan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) pada sel epitel, sehingga terjadi aktivasi onkogen dan inaktivasi *tumour suppressor genes* (Boussioutas et al, 2016).

e. Obesitas

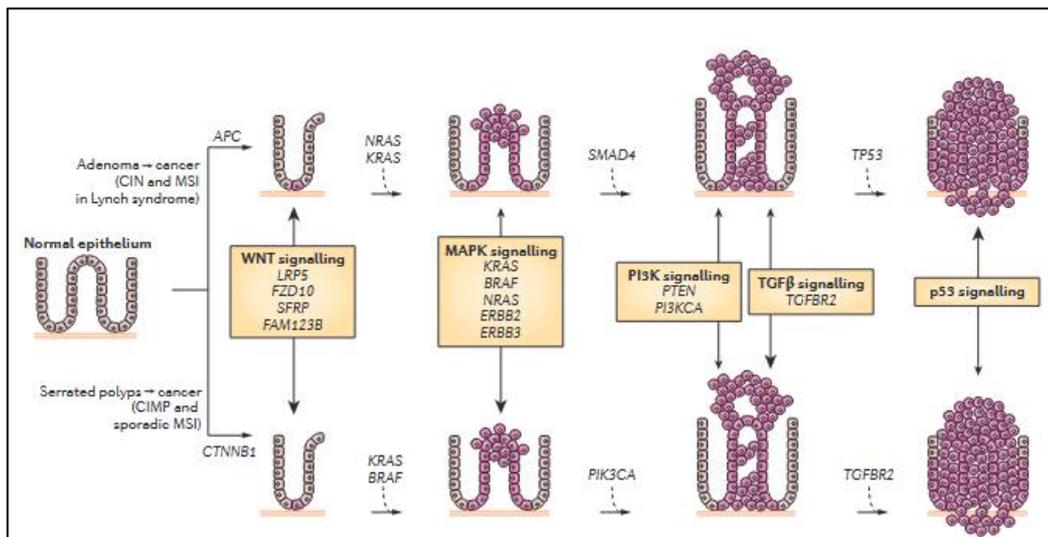
Beberapa penelitian menunjukkan bahwa obesitas meningkatkan risiko terjadinya KKR pada pria maupun wanita. Penelitian yang dilakukan oleh Keimling *et al* (2013) memperlihatkan hubungan positif antara Indeks Massa Tubuh dan lingkar pinggang dengan kejadian KKR pada pria. Obesitas merupakan faktor risiko kuat untuk diabetes mellitus tipe 2 yang juga merupakan faktor risiko independen untuk KKR. Hiperglikemia, hiperinsulinemia, dan peningkatan kadar *free insulin-like growth factor* (IGF-1) memiliki sifat *tumor-promoting*. Karsinogenesis dapat dihasilkan dari resistensi insulin yang memicu peningkatan proliferasi seluler dan mengurangi apoptosis (Keimling *et al*, 2013).

f. Faktor-Faktor lain

Pasien anak dengan terapi radiasi abdomen (lebih dari 30 Gy) memiliki risiko KKR, dan skrining direkomendasikan 10 tahun kemudian atau pada usia 35 tahun (Kuipers *et al*, 2015; Recio-Boiles and Cagir, 2021). Kondisi ini merupakan komplikasi yang cukup jarang terjadi dan membutuhkan penelitian observasi lebih lanjut (Boussioutas *et al*, 2016).

6. Patofisiologi Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal merupakan penyakit kelainan genetik yang bersifat heterogen dan berkembang melalui tiga jalur utama, yaitu *chromosomal instability* (CIN), *CpG island methylator phenotype* (CIMP), dan *microsatellite instability* (MSI) (Gambar 6) (Hong, 2018; Recio-Boiles and Cagir, 2021; Schmitt and Greten, 2021). Kebanyakan kasus KKR berkembang dari polip adenomatosa. Polip ini tampak seperti protrusi pada permukaan mukosa kolorektal (Mayer, 2017). Polip ini kemudian berkembang menjadi KKR karena mengalami displasia akibat serangkaian gangguan genetik. Proses ini berlangsung selama kurang lebih 10 tahun pada kasus mutasi somatik KKR (sporadik) dan lebih cepat pada kasus KKR herediter (familial) (Parencevich, Inra, & Syngal, 2017; Franklin *et al*, 2020).



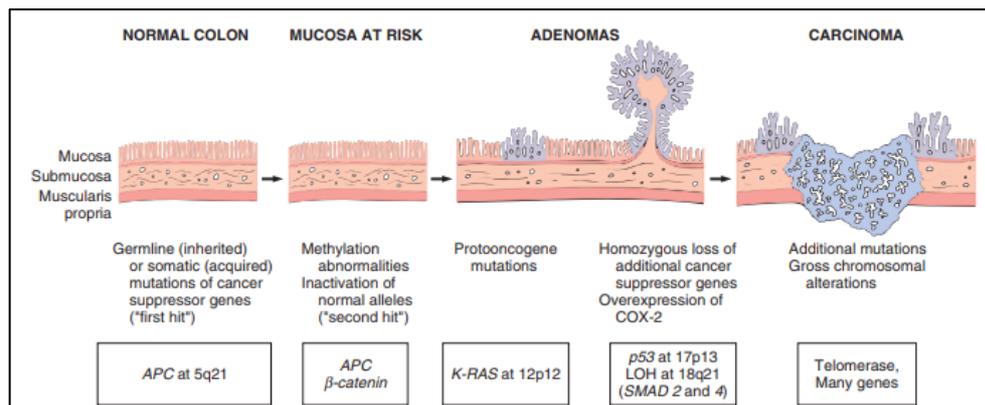
Gambar 6. Patogenesis Kanker Kolorektal (Kuipers *et al*, 2021)

Perkembangan polip yang mengalami displasia atau permukaan adenoma menjadi tidak rata, selain karena bawaan genetik, juga disebabkan oleh mutasi, metilasi, atau delesi (*rearrangement*) beberapa gen pengendali. Teori karsinogenesis kolon menampilkan evolusi mutasi klonal yang memberikan keuntungan *survival* sel dan menghasilkan lebih banyak mutasi yang memberikan ciri khas kanker seperti proliferasi, invasi, metastasis, dan lain-lain (Franklin *et al*, 2020). Tiga jalur utama patogenesis kanker kolorektal, yaitu:

a. *Chromosomal instability* (CIN)

Kanker kolorektal yang berkembang melalui jalur CIN berkisar 70%, yang ditandai dengan terjadinya ketidakseimbangan jumlah kromosom (*aneuploidy*), amplifikasi genom kromosom dan tingginya frekuensi dari *loss of heterozygosity* (LOH). Jalur CIN juga merupakan mutasi onkogen yang tidak seimbang dengan supresor tumor, seperti *adenomatous polypopsis coli* (APC), *kirsten rat sarcoma* (KRAS), *catalytic subunit of phosphatidylinositol 3-kinase* (PIK3CA), dan *tumor protein-53* (TP53), yang dalam keadaan normal akan menghambat proliferasi sel yang mengalami kerusakan DNA sehingga mutasi pada gen tersebut menyebabkan sel dengan kerusakan DNA tetap dapat melakukan replikasi yang juga disertai aktivasi onkogen. Adanya gangguan keseimbangan antara aktivasi onkogen dan aktivasi tumor supresor gen inilah kemudian menyebabkan terjadinya mutasi sel menjadi sel kanker. Mutasi APC akan menyebabkan hilangnya fungsi

APC sebagai regulator negatif β -catenin membuat β -catenin dengan mudah berikatan dengan protein *T-cell factor / lymphoid enhancer factor* (TCF/LEF) di dalam nukleus. Hal tersebut akan mengakibatkan terjadinya aktivitas berlebihan dalam progresi dan proliferasi sel dalam tubuh. Proliferasi sel ini merupakan tahap awal perkembangan kanker. Mutasi KRAS dan PIK3CA akan membuat protein ini selalu dalam aktif, akibatnya tetap mengirimkan sinyal dan mengaktifkan berbagai jalur selular lainnya seperti proliferasi sel dan pertumbuhan sel (Gambar 7) (Recio-Boiles and Cagir, 2021; Schmitt and Greten, 2021).



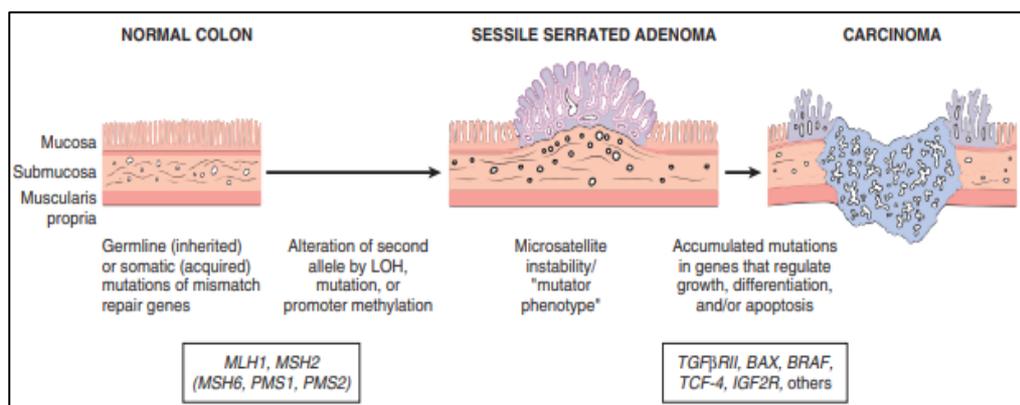
Gambar 7. Jalur *Chromosomal Instability* (Kumar K et al, 2020)

Perkembangan neoplastik juga berhubungan dengan mutasi pada gen supresor tumor lainnya seperti *SMAD4* yang merupakan efektor dari *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β). Fungsi dari TGF- β ini adalah menghambat siklus sel sehingga hilangnya gen ini menyebabkan pertumbuhan sel tidak terkendali. Supresor tumor *p53* mengalami mutasi pada 70-80% KKR tetapi jarang dijumpai pada adenoma, sehingga diduga mutasi *p53* terjadi pada tahap akhir

perkembangan tumor, *lost of function* dari p53 dan gen supresor tumor lainnya biasanya disebabkan delesi kromosomal. Mutasi p53 akan menstimulasi aktivitas proliferasi sel yang tinggi sehingga berujung pada hilangnya kontrol siklus sel dan apoptosis (Gambar 7) (Recio-Boiles and Cagir, 2021; Schmitt and Greten, 2021).

b. *Microsatellite instability* (MSI)

Microsatellite instability (MSI) adalah suatu kondisi perubahan genetik yang berkaitan dengan delesi dan insersi yang mengakibatkan meningkatnya kondisi malformasi jaringan yang pada akhirnya menimbulkan kanker. Adanya MSI akan berdampak pada inaktivasi dari gen *mismatch mechanism repair* (MMR) ataupun mutasi pada gen MLH1 dan MSH2. Inaktivasi dari gen MMR mempengaruhi proses dan kinerja sistem perbaikan DNA yang berujung pada kesalahan replikasi. Kesalahan replikasi ini berdampak secara langsung pada jalur molekuler lainnya seperti apoptosis sel dan tumor supresor gen (Gambar 8) (Schmitt and Greten, 2021).



Gambar 8. Jalur *Microsatellite Instability* (Kumar K *et al*, 2020)

c. *Cpg island methylation phenotype (CIMP)*

CpG island adalah suatu bagian dari sekuen DNA yang didominasi oleh nukleotida sitosin dan guanin secara linier dari arah 5' ke 3'. CpG nukleotida dapat termetilasi membentuk gugus methylcytosines dengan penambahan gugus metil oleh enzim DNA methyltransferase. Termetilasinya sitosin dikaitkan dengan perubahan fenotip tanpa mengubah urutan atau sekuen DNA disebut epigenetik. *CpG island* pada daerah promotor DNA pada keadaan normal tidak termetilasi, akan tetapi pada perkembangan KKR daerah dari promotor DNA mengalami metilasi yang dapat mengubah fenotip DNA sehingga dikenal dengan istilah *CpG island methylation phenotype (CIMP)*. CIMP menyebabkan penyimpangan pada tumor supresor gen sehingga faktor transkripsi menjadi inaktif, yaitu BRAF dan MLH1 (Recio-Boiles and Cagir, 2021; Schmitt and Greten, 2021).

Patogenesis KKR secara signifikan berkorelasi dengan lokasi KKR. Kanker yang berlokasi di kolon kanan mengalami mutasi pada jalur CIMP, MSI, dan juga terjadi mutasi BRAF. Ketiganya berhubungan signifikan dengan prognosis yang lebih buruk pada pasien KKR yang berlokasi di kolon kanan dibandingkan kanker kolon kiri dan rektum. Sedangkan jalur CIN berkontribusi pada kanker yang berlokasi di kolon kiri dan rektum (Salem MA *et al*, 2017).

7. Diagnosis

a. Anamnesis

Kasus KKR memberikan gejala dan tanda-tanda obstruksi saluran cerna sebanyak 20%. Gejala biasanya asimtomatik pada stadium awal KKR, atau berupa rasa tidak nyaman pada abdomen (kembung), disertai perubahan kebiasaan buang air besar (*change of bowel*), dengan dan tanpa perdarahan saluran cerna (Glynne-Jones *et al*, 2015).

Kanker kolon sebelah kiri biasanya akan memberikan gejala dan tanda berupa konstipasi, diare, mual dan muntah, nyeri abdomen, penurunan berat badan, perdarahan saluran cerna, dan gejala-gejala obstruktif saluran cerna. Sementara kanker kolon sebelah kanan cenderung memberikan gejala berupa rasa tidak nyaman dan benjolan seperti massa abdomen yang tidak khas, anemia, kelelahan, dan penurunan berat badan. Khusus pada kanker rektum, dapat ditemukan perdarahan rektum, perubahan frekuensi defekasi, nyeri, dan anemia (Glynne-Jones *et al*, 2015).

Adanya metastasis saat diagnosis tergantung dari gejala pada organ yang terkena melalui jalur metastasis yaitu ke hepar melalui sistem portal, ke paru melalui vena cava inferior, ke adenopati supraklavikula melalui kelenjar limfatik atau melalui invasi ke organ yang berdekatan. Pemeriksaan fisik harus dilakukan menyeluruh untuk mengetahui tanda-tanda asites, hepatomegali, dan limfadenopati

(Recio-Boiles and Cagir, 2021; US Preventive Services Task Force, 2021).

b. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan colok dubur (*rectal toucher*) dilakukan pada setiap pasien dengan gejala ano-rektal yang bertujuan untuk menetapkan keadaan sfingter ani dan menetapkan ukuran dan derajat fiksasi tumor pada rektum 1/3 tengah dan distal (Kemenkes, 2018). Pemeriksaan colok dubur ini yang dinilai adalah :

- Keadaan tumor : ekstensi lesi pada dinding rektum serta letak bagian terendah terhadap cincin ano-rektal, serviks uteri, bagian atas kelenjar prostat atau ujung os coccygis.
- Mobilitas tumor : Hal ini sangat penting untuk mengetahui prognosis terapi pembedahan
- Ekstensi dan ukuran tumor dengan menilai batas atas, bawah, dan sirkuler

c. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium terhadap KKR dapat untuk menegakkan diagnosa maupun monitoring perkembangan atau kekambuhannya. Pemeriksaan meliputi darah lengkap, kimia darah dan elektrolit, serta penanda tumor. Perdarahan tersembunyi (*occult blood*) dapat dilihat dari pemeriksaan feses.

1) Darah lengkap

Pasien KKR dapat mengalami anemia defisiensi besi (mikrositik) karena perdarahan saluran cerna. Anemia normositik normokrom akibat penyakit kronik juga dapat terjadi pada pasien KKR, hal ini disebabkan adanya peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, TNF- α , IL-6, dan IFN- γ yang menyebabkan terganggunya proliferasi dan differensiasi *erythroid-burst forming units* (E-BFU) dan *erythroid-colony forming units* (E-CFU) (Vayrynen *et al*, 2018).

2) Kimia Darah dan Elektrolit

Pemeriksaan kimia darah dapat ditemukan kelainan fungsi hati yaitu peningkatan enzim-enzim transaminase apabila penderita KKR sudah mengalami metastasis ke hepar. Pemeriksaan elektrolit dapat dijumpai hipokalemia yang disebabkan oleh kondisi pasien yang mengalami mual, muntah, dan diare (Balacescu *et al.*, 2018; Ducreux *et al.*, 2019).

3) Pemeriksaan Feses

Pemeriksaan feses pada KKR berguna sebagai tes skrining. Pemeriksaan feses untuk melihat adanya darah samar (*occult blood*) yang terdapat pada feses. Berdasarkan Komite Penanggulangan Kanker Nasional Departemen Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2019, pemeriksaan darah samar pada feses dengan tes benzydine dapat dilakukan dengan metode *fecal occult blood test* (FOBT) atau

fecal immunochemical test (FIT) setiap 1 tahun pada penderita usia 50 tahun atau lebih (Lopes et al, 2019; Rim et al, 2011).

4) Penanda Tumor

Penanda tumor (*tumor marker* atau *cancer biomarker*) normal diproduksi di dalam tubuh dengan kadar yang sedikit. Produksinya akan meningkat karena adanya sel tumor yang mengekspresikan penanda tumor dan melepaskannya ke sirkulasi maupun sebagai respon sel-sel lain di dalam tubuh terhadap adanya kanker atau karsinoma. Penanda tumor dapat diukur dari substansi genetik, proteomik, seluler, maupun molekuler di dalam darah, urin, dan jaringan tubuh pasien (Manne *et al*, 2017). Kriteria dari penanda tumor adalah: (Duffy MJ, 2013)

- a) Spesifik terhadap jenis kanker
- b) Sensitif mendeteksi tumor berukuran kecil
- c) Metode pemeriksaan mudah
- d) *Cost-effective*

Penanda tumor berdasarkan manfaat dan kegunaannya dikelompokkan menjadi beberapa kelompok kategori, yaitu: (Manne *et al*, 2017)

- a) Deteksi dini, yaitu sebagai alat bantu skrining pada pasien untuk mendeteksi sel kanker secara dini.
- b) Diagnostik, yaitu untuk menilai keberadaan sel kanker.

- c) Prognostik, yaitu untuk menilai harapan hidup pasien kanker atau menilai progresivitas sel kanker termasuk penyebarannya (metastasis) ke organ lain.
- d) Prediktif, yaitu untuk memprediksi atau memantau efektivitas obat-obatan maupun terapi yang diberikan pada pasien kanker.
- e) Target terapi, yaitu untuk mengidentifikasi target molekuler terapi dan menentukan penanda molekuler yang dapat dipengaruhi oleh terapi.

Penanda tumor pada KKR yang sudah rutin digunakan yaitu *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) dan *Cancer Antigen 19-9* (CA 19-9). Kedua penanda tumor ini digunakan sebagai penanda prognostik dan prediktif, yaitu memantau perjalanan penyakit termasuk dalam menilai ada tidaknya metastasis ataupun respon sel tumor dan tubuh setelah menjalani terapi pembedahan maupun pengobatan (kemoterapi) (American Cancer Society, 2018, Aghagolzadeh and Radpour, 2016; Łukaszewicz-Zajac and Mroczko, 2021).

Carcinoembryonic Antigen (CEA) merupakan salah satu penanda tumor yang paling sering digunakan pada KKR. Kadar CEA di dalam serum dan jaringan ditemukan meningkat pada KKR, terutama KKR stadium lanjut. Kadar CEA diperoleh meningkat pada 50% pasien KKR dengan sel tumor yang sudah menyebar hingga ke kelenjar getah bening dan meningkat pada 75% pasien KKR yang sudah mengalami metastasis, akan tetapi kadar CEA ditemukan juga meningkat pada

kanker ovarium dan beberapa penyakit lainnya, seperti IBD sehingga penggunaan lebih dari satu penanda tumor dalam membantu menegakkan diagnosis dan prognosis penyakit keganasan, termasuk KKR (Gao et al, 2018; Al-Ghurabi et al, 2017).

Penanda tumor *Cancer Antigen 19-9* (CA 19-9) merupakan penanda tumor yang sudah cukup banyak digunakan pada KKR selain CEA, akan tetapi kedua penanda ini tumor ini CEA dan CA 19-9 sama-sama tidak dapat digunakan dalam membantu untuk skrining KKR karena sensitivitasnya yang rendah pada KKR terutama KKR stadium awal. Kedua penanda tumor ini digunakan sebagai penanda prognostik dan prediktif (*monitoring*) (Wagner, 2017; American Cancer Society, 2018).

5) Pemeriksaan Molekuler

Pemeriksaan molekuler belum dilakukan secara rutin, namun dapat bermanfaat dalam menentukan terapi KKR berdasarkan mutasi atau perubahan genetik penyebab kanker. Jaringan tumor yang diambil melalui tindakan biopsi kemudian dapat diperiksa mutasi gen KRAS dan *microsatellite instability* (MSI) dengan teknik *polymerase chain reaction* (PCR). Pemeriksaan adanya mutasi gen KRAS penting untuk menilai prognosis pasien KKR. Pasien KKR dengan mutasi KRAS menunjukkan prognosis yang lebih buruk (Saya et al., 2020).

d. Pemeriksaan Radiologi

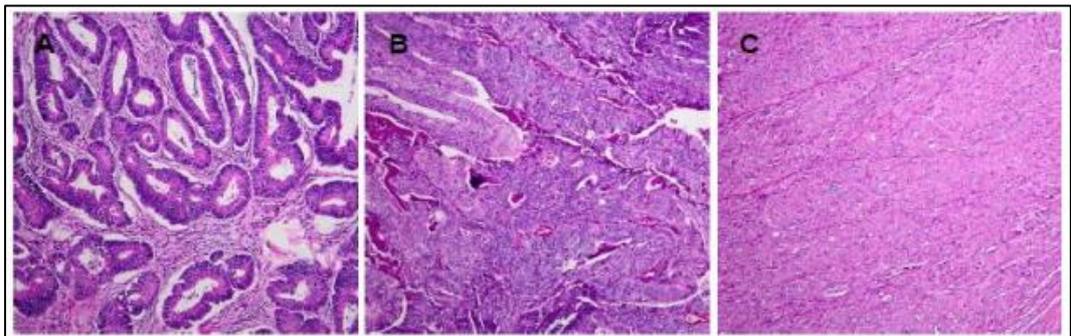
Pemeriksaan radiologi untuk skrining KKR yaitu kolonoskopi, *Computed Tomography (CT)-scan* dan sigmoidoskopi. Ketiga pemeriksaan ini memvisualisasikan bagian dalam kolon dan rektum, meskipun sigmoidoskopi hanya dapat memvisualisasikan rektum, kolon sigmoid, dan kolon *descendens*, sedangkan kolonoskopi dan CT scan umumnya dapat memvisualisasikan seluruh kolon. Kolonoskopi dan sigmoidoskopi menggunakan kamera memvisualisasikan bagian dalam usus besar. Pemeriksaan *CT scan* dapat melihat secara detail gambaran organ-organ tubuh, sehingga metastasis ke hepar atau organ lain dapat diketahui dari pemeriksaan ini. Hasil abnormal yang ditemukan pada sigmoidoskopi atau CT-scan, dilanjutkan dengan kolonoskopi untuk evaluasi lebih lanjut (Lin *et al*, 2021; Lopes *et al*, 2019; US Preventive Services Task Force, 2021).

e. Pemeriksaan Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi dan biopsi pada KKR merupakan *gold standard* untuk diagnosis KKR. Biopsi dapat dilakukan pada saat kolonoskopi atau tindakan pembedahan. Derajat diferensiasi pada histopatologi KKR merupakan salah satu faktor prognosis KKR yang berdasarkan perbandingan area gambaran glanduler dengan area solid atau kelompok sel-sel tanpa lumen (Gambar 7). Berdasarkan klasifikasi AJCC tahun 2018, derajat histopatologi KKR dibagi menjadi tiga

kelompok (Al-Sohaily et al., 2012; Marzouk and Schofield, 2011; Schmitt and Greten, 2021), yaitu:

- Diferensiasi baik (*well differentiated*), jika menunjukkan struktur glanduler pada lebih dari 95% tumor, berbentuk simpel atau kompleks dengan polaritas sel baik dan inti sel yang relatif *uniform*.
- Diferensiasi sedang (*moderately differentiated*), jika memiliki 50-95% struktur glanduler dengan bentuk yang lebih ireguler dan polaritas inti yang berkurang.
- Diferensiasi buruk (*poorly differentiated*), jika memiliki 5-50% struktur glanduler yang ireguler dan kehilangan polaritas inti sel.

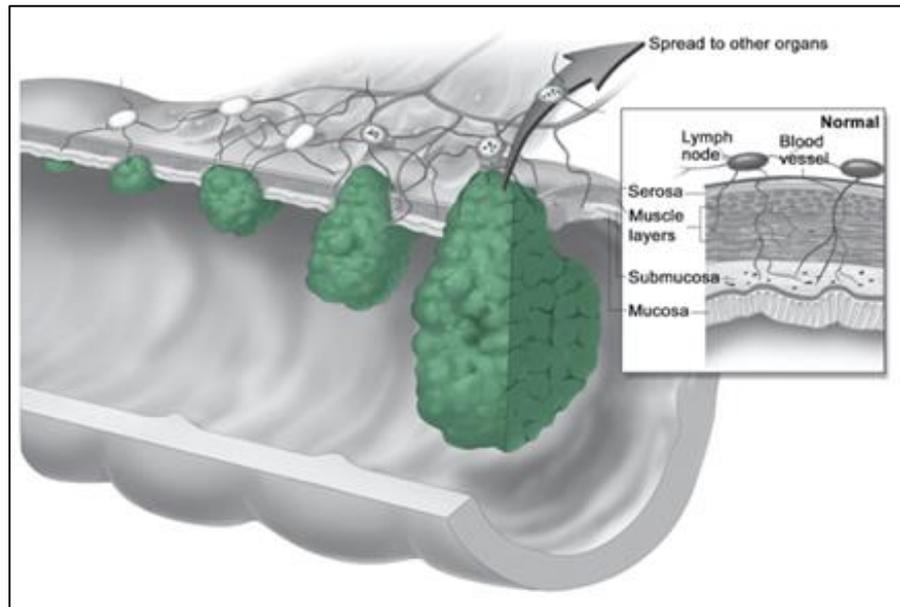


Gambar 9. Derajat diferensiasi Kanker Kolorektal (Schmitt and Greten, 2021)

f. Stadium Kanker Kolorektal

Polip yang tumbuh ke dinding usus besar atau rektum dapat menyerang pembuluh darah atau kelenjar getah bening setelah polip berkembang menjadi kanker. Sel kanker terlebih dahulu menyebar ke kelenjar getah bening di dekatnya, dan juga dapat menyebar melalui pembuluh darah ke organ dan jaringan lain, seperti hepar atau paru, atau langsung ke peritoneum. Penyebaran sel kanker ke bagian tubuh

yang jauh dari tempat tumor disebut metastasis (Marzouk and Schofield, 2011; American Cancer Society, 2018).



Gambar 10. Stadium pertumbuhan Kanker Kolorektal (*American Cancer Society, 2018*)

Stadium kanker menggambarkan sejauh mana kanker telah menyebar pada saat diagnosis. Penentuan stadium sangat penting untuk menentukan pengobatan dan menilai prognosis. Sistem stadium kanker yang paling umum adalah sistem Tumor, Node, dan Metastasis (TNM) yang dikeluarkan oleh *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Sistem ini disebut *pathologic* atau *surgical stage* karena jaringan tumor dinilai saat tindakan operasi dan lebih akurat daripada *clinical staging* yang dinilai berdasarkan pemeriksaan fisik, biopsi, dan pemeriksaan radiologi sebelum tindakan operasi. Tumor (T) untuk menilai penetrasi tumor pada lapisan dinding kolon atau rektum, Node (N) untuk menilai keterlibatan kelenjar getah bening, dan Metastasis

(M) untuk menilai metastasis. Tabel 1 menunjukkan stadium KKR berdasarkan sistem TNM (Howlader *et al*, 2020; Tong *et al*, 2018; Weiser, 2018).

Tabel 1. Stadium KKR berdasarkan sistem TNM dari AJCC

Stadium	Tumor (T)	Node (N)	Metastase (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
IIa	T3	N0	M0
IIb	T4a	N0	M0
IIc	T4b	N0	M0
IIIa	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIb	T3-4a	N1/N1c	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
IIIc	T4a	N2a	M0
	T3-4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0
IVa	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1a
IVb	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1b
IVc	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1c

Sumber : *Colorectal cancer* (American Cancer Society, 2018)

Keterangan :

Tis = Karsinoma in situ

T1 = Tumor melewati lapisan muskularis mukosa atau submukosa

T2 = Tumor melewati lapisan muskularis propia

T3 = Invasi tumor ke lapisan terluar dinding kolon atau rektum

T4a = Invasi tumor menembus lapisan luar kolon atau rektum hingga peritoneum viseralis

T4b = Invasi tumor mencapai jaringan atau organ sekitar kolon atau rektum

Any T = Tumor tidak tumbuh melewati dinding kolon atau rektum

N0 = Kelenjar getah bening tidak terlibat

N1 = 1-3 kelenjar getah bening terdekat terlibat

N1c = Area lemak di sekitar kelenjar getah bening terlibat

N2a = 4-6 kelenjar getah bening terdekat terlibat

N2b = 7 atau lebih kelenjar getah bening terdekat terlibat

Any N = Tumor tidak menyebar ke kelenjar getah bening

M0 = Metastasis tidak ada

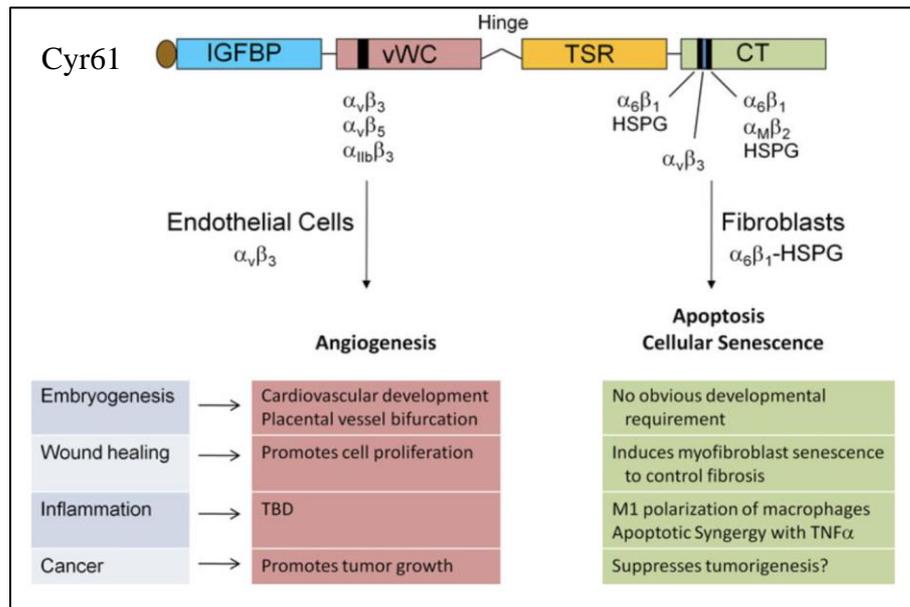
M1a = Metastasis ke salah satu organ hepar, paru-paru, atau ke kelenjar getah bening yang lokasinya jauh dari tumor tapi masih berada di dalam peritoneum

M1b = Metastasis ke tepat yang jauh dari peritoneum

B. *Cysteine-Rich* 61 (Cyr61)

1. Definisi

Cysteine-Rich 61 merupakan protein matriks seluler yang ditemukan oleh P. Bork tahun 1993, yang berperan penting pada inflamasi dan penyembuhan luka. *Cysteine-Rich* 61 pertama kali diidentifikasi sebagai produk gen yang dapat langsung diinduksi oleh serum pada fibroblas tikus. *Cysteine-Rich* 61 atau disebut juga Cyr61/*Connective Tissue Growth Factor/Nephroblastoma overexpressed* 1 (CCN1) merupakan bagian dari famili protein CCN, yang terdiri dari enam kelompok yang berasal dari mamalia, yaitu Cyr61 (CCN1), *connective tissue growth factor* (CTGF/CCN2), *nephroblastoma overexpressed* (NOV/CCN3), dan *Wnt-induced secreted protein* 1, 2, dan 3 (Wisp-1/CCN4, Wisp-2/CCN5, dan Wisp-3/CCN6). Struktur protein Cyr61 yaitu bentuk modular dengan N-terminal peptida sekretori yang diikuti oleh empat domain yaitu *insulin-like growth factor-binding protein* (IGFBP), *von Willebrand factor type C* (vWC), *thrombospondin type I repeat* (TSR), dan domain *carboxyl-terminal* (CT) (Gambar 11) (Song *et al*, 2017; Lau, 2011).

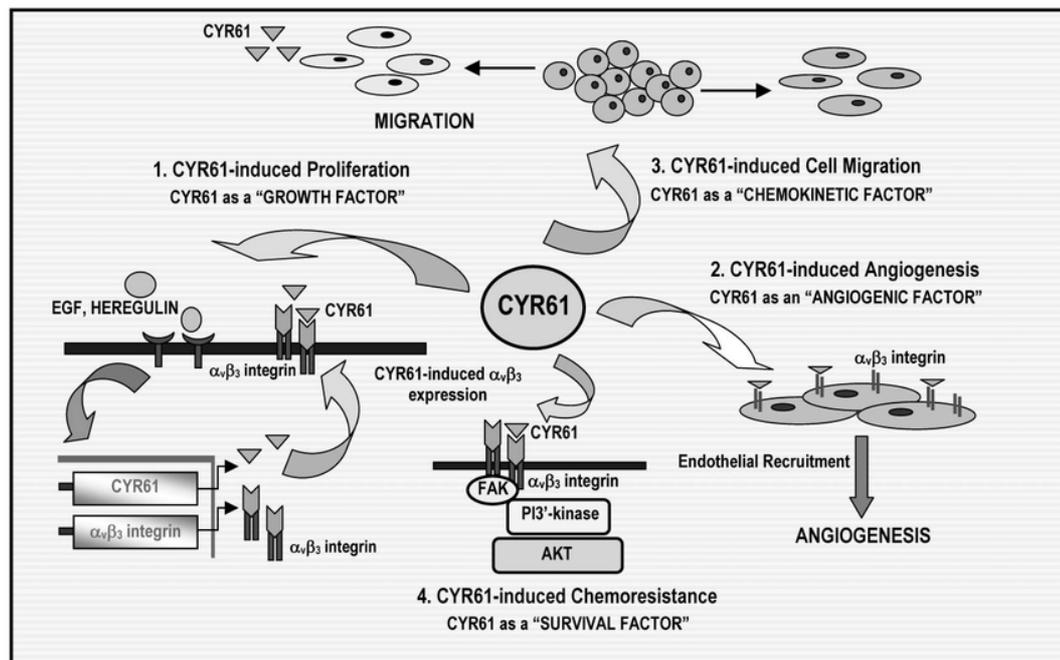


Gambar 11. Diagram skematik Cyr61 (Lau, 2011)

2. Fungsi

Protein CCN merupakan protein yang memiliki banyak fungsi yang beragam, termasuk faktor pertumbuhan (*growth factor*), adhesi sel, migrasi, *survival* sel, diferensiasi, angiogenesis, dan penyembuhan luka. *Cysteine-Rich 61* sebagai faktor pertumbuhan dapat meningkatkan proliferasi sel tumor melalui interaksi Cyr61 dengan reseptor integrin $\alpha\beta_3$. *Cysteine-Rich 61* secara khusus berperan penting dalam proses angiogenesis yaitu melalui interaksi Cyr61 dengan integrin $\alpha\beta_3$ dalam sel endotel, yang mendasari fungsi biologis dalam perkembangan embrio, proliferasi sel, dan pertumbuhan tumor. *Cystein-rich 61* juga berperan sebagai faktor kemokin dengan meningkatkan migrasi sel tumor melalui mekanisme metastasis. *Cystein-rich 61* akan meningkatkan resistensi terhadap terapi dengan mengaktifkan sinyal *pro-survival* $\alpha\beta_3$ /FAK/PI3'-kinase/AKT kinase

(Gambar 12). Interaksi Cyr61 dengan integrin $\alpha\beta_1$ -heparan sulfate proteoglikan (HSPG) dalam fibroblas menginduksi apoptosis dan berfungsi mengatur respon inflamasi dan mengontrol fibrosis selama penyembuhan luka (Jeong D *et al*, 2014).



Gambar 12. Fungsi dan ekspresi Cyr61 pada Kanker Kolorektal (Rui Yang *et al*, 2017)

Sejumlah penelitian menunjukkan perubahan ekspresi Cyr61 dalam beragam kondisi patologis, termasuk berbagai kanker, dan penyakit inflamasi, menunjukkan bahwa ekspresi Cyr61 menjanjikan dalam pengembangan penanda diagnostik dan terapi (Song *et al*, 2017). Kadar Cyr61 meningkat pada berbagai jenis kanker termasuk kanker payudara, kanker prostat, kanker kolorektal, kanker gaster, dan kanker *oral cell squamose* (Bartkowiak K *et al*, 2021; Kim H *et al*, 2018).

C. Kadar Cyr61 pada Lokasi, Derajat Diferensiasi Histopatologi, dan Stadium Kanker Kolorektal

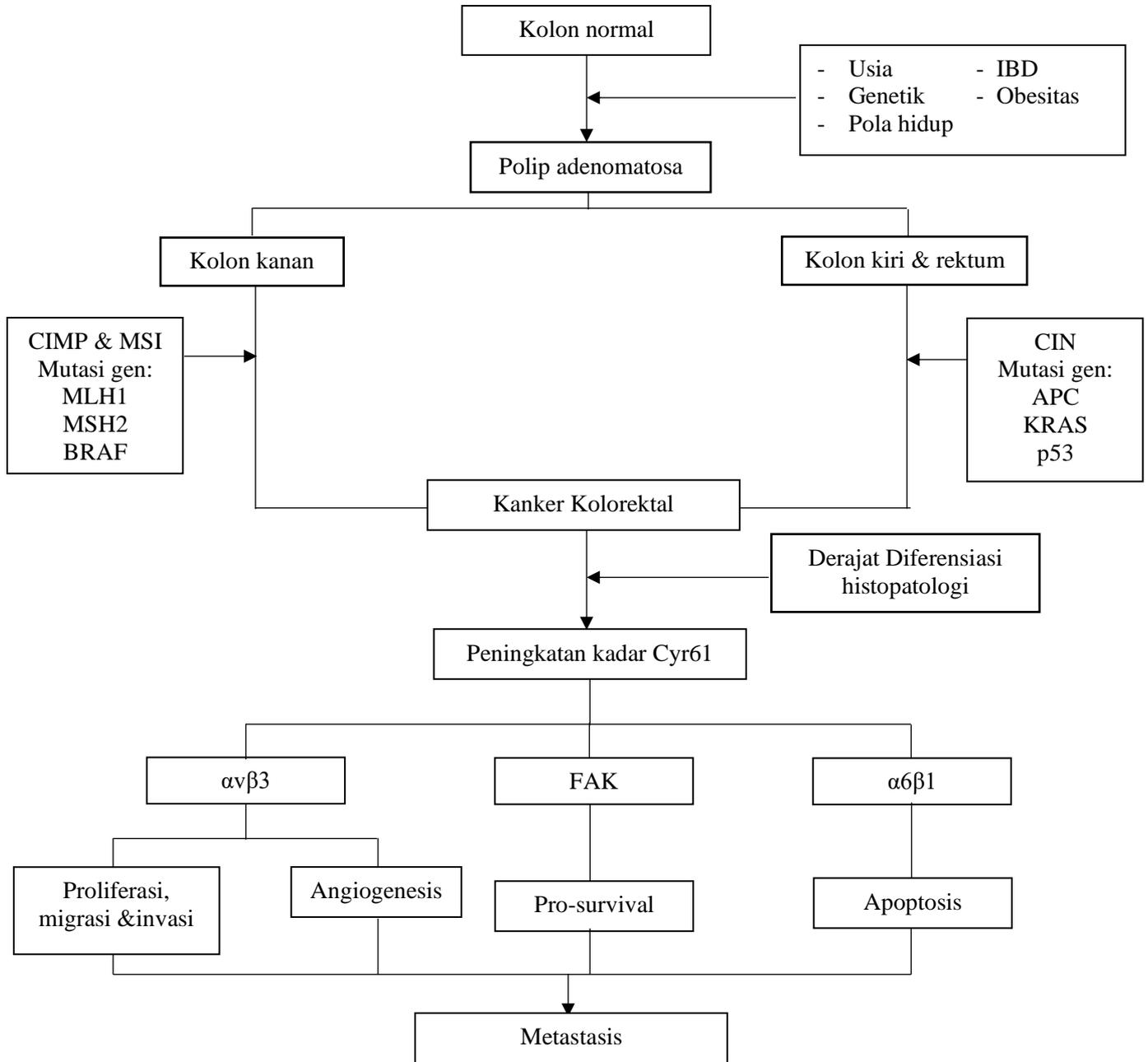
Kadar Cyr 61 serum pada lokasi, derajat diferensiasi histopatologi, dan stadium KKR belum banyak dilaporkan. Penelitian yang dilakukan oleh Song *et al* melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar Cyr61 dengan lokasi KKR, akan tetapi terjadi peningkatan kadar Cyr61 dengan KKR yang berlokasi di rektum (Song *et al*, 2017).

Penelitian yang sama juga melaporkan bahwa kadar Cyr61 juga tidak berbeda signifikan dengan derajat diferensiasi histopatologi, tetapi kadar Cyr61 mengalami peningkatan pada derajat diferensiasi baik dan paling rendah pada derajat diferensiasi buruk. Song *et al* juga mengevaluasi hubungan kadar serum Cyr61 dengan stadium TNM pada KKR. Temuan studi dengan jelas menunjukkan bahwa kadar serum Cyr61 berkorelasi positif dengan tahap TNM pada KKR. Hasil ini konsisten dengan temuan sebelumnya yang melaporkan bahwa peningkatan kadar Cyr61 dalam jaringan KKR dikaitkan dengan stadium TNM yang lebih lanjut, akan tetapi sampel jaringan tidak ideal untuk digunakan dalam penilaian klinis karena diperoleh melalui tindakan invasif (Song *et al*, 2017).

Kadar serum Cyr61 juga berkorelasi signifikan dengan invasi vaskular dan metastasis ke kelenjar getah bening. Hasil ini mendukung bahwa Cyr61 dapat mempromosikan invasi dan metastasis sel kanker. Studi awal menunjukkan bahwa invasi vaskular dan metastasis ke kelenjar getah bening berkorelasi positif dengan prognosis, dan merupakan penanda

prognostik yang potensial pada KKR. Mempertimbangkan peran penting stadium TNM, invasi vaskular, dan metastasis kelenjar getah bening untuk prognosis KKR, penelitian Song mengusulkan serum Cyr61 berpotensi sebagai biomarker tambahan untuk evaluasi prognostik KKR (Song *et al*, 2017).

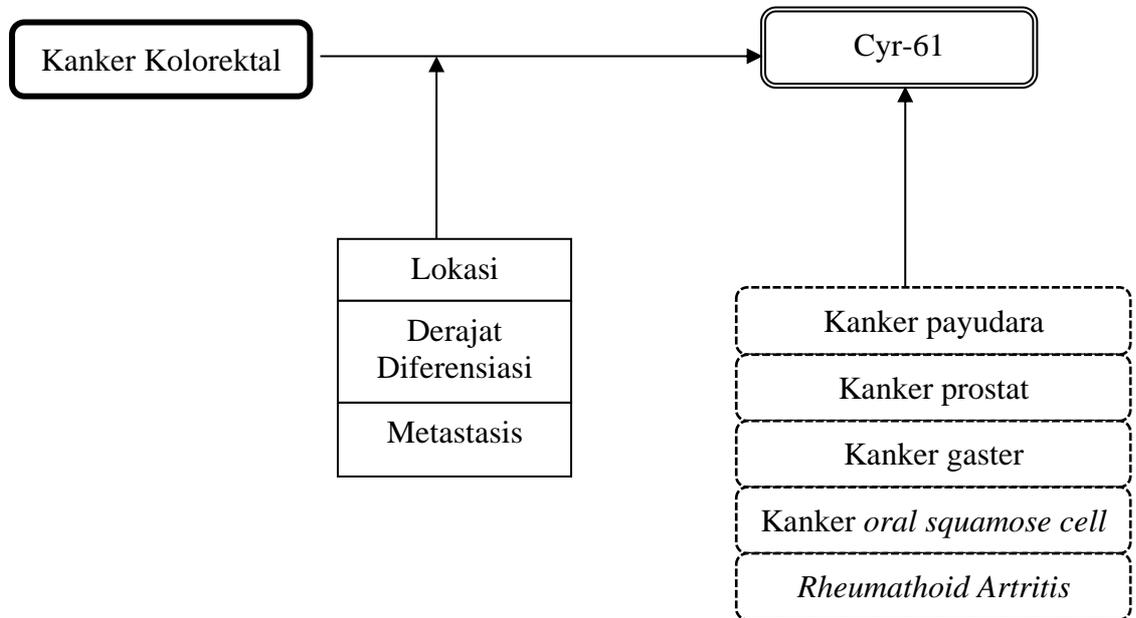
D. Kerangka Teori



Keterangan :

- IBD : *Inflammatory Bowel Disease*
- CIMP : *CpG Island Methylator Phenotype*
- MSI : *Mismatch Mechanism Repair*
- MLH1 : *MutL Homolog 1*
- MSH2 : *MutS Homolog 2*
- BRAF : *B-Raf*
- FAK : *Focal Adhesion Kinase*
- APC : *Adenomatous Polyposis Coli*
- KRAS : *Kirsten Rat Sarcoma*

E. Kerangka Konsep



Keterangan:



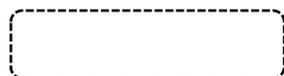
= Variabel bebas



= Variabel antara



= Variabel tergantung



= Variabel perancu