

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA KADAR *RED CELL DISTRIBUTION WIDTH*
(RDW) DENGAN LETAK TUMOR DAN STADIUM KANKER
KOLOREKTAL**

***CORRELATION OF RED CELL DISTRIBUTION WIDTH WITH (RDW)
TUMOR LOCATION AND STAGE FOR COLORECTAL CANCER***

DEO PRASETYO

C045182008



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS - I (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA KADAR *RED CELL DISTRIBUTION WIDTH*
(RDW) DENGAN LETAK TUMOR DAN STADIUM KANKER
KOLOREKTAL**

***CORRELATION OF RED CELL DISTRIBUTION WIDTH WITH (RDW)
TUMOR LOCATION AND STAGE FOR COLORECTAL CANCER***

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah
Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

**DEO PRASETYO
C045182008**

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS

HUBUNGAN ANTARA KADAR *RED CELL DISTRIBUTION WIDTH* (RDW) DENGAN LETAK TUMOR DAN STADIUM KANKER KOLOREKTAL

Disusun dan diajukan oleh

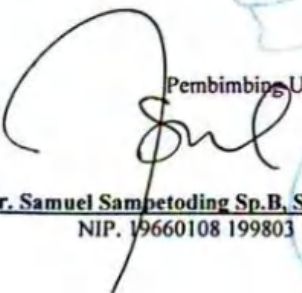
dr. Deo Prasetyo
C045182008

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang
dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 08 April 2023

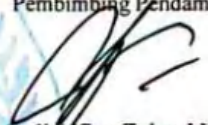
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama


dr. Samuel Sampetoding Sp.B, Subsp.BD(K)
NIP. 19660108 199803 1 001

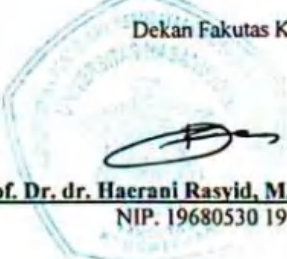
Pembimbing Pendamping


Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM
NIP. 19830727 200912 1 005

Ketua Program Studi


Dr. dr. Sachraswaty R. Laidid, Sp.B, Sp.BP-RE(K)
NIP. 19760112 200604 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran


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



PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : DEO PRASETYO
Nomor Induk Mahasiswa : C045182008
Program Studi : ILMU BEDAH
JUDUL :

HUBUNGAN ANTARA KADAR RED CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) DENGAN LETAK TUMOR DAN STADIUM KANKER KOLOREKTAL

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

Makassar, 21 April 2023

Yang menyatakan



DEO PRASETYO



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa berkat karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas kerja keras, bantuan yang tulus, serta semangat dan dukungan yang diberikan pembimbing saya, dr. Samuel Sampetoding, Sp.B, SubSp.BD, MARS, dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, SubSp.BD, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sehingga penulisan karya ini dapat selesai sesuai dengan waktunya.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin; Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM selaku Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Unhas; serta Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas; juga kepada Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B, Subsp.Onk(K), M.Kes dan Dr. dr. Sachraswaty R. Laididing, Sp.B, Sp.BP-RE, Subsp.KF(K) sebagai Ketua Departemen Bagian Ilmu Bedah dan Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri dan profesionalisme yang kuat dalam diri saya.

Terima kasih penulis juga ucapkan kepada para Guru Besar dan seluruh Staf Dosen Departemen Ilmu Bedah yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami.

Terima kasih kepada para sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran as Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa penelitian ini dapat terlaksana. Secara khusus saya ucapkan terima kasih eman seperjuangan dan saudara Residen Bedah Fakultas Kedokteran



Universitas Hasanuddin Periode Januari 2019, Assassin 119, terima kasih untuk dukungan dan semua bantuan yang telah diberikan.

Ungkapan istimewa saya haturkan kepada orangtua saya Boedi Prasetyo dan Sulasminingsih, kakak dan adek saya Eli Prasetyo, Christ Prasetyo dan Meidelin Hoei yang selalu mendukung dan menghibur saya dalam keadaan senang dan susah.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian karya akhir ini namun tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Sebagai penutup, penulis selalu mendoakan semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan karunia-Nya kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan bantuan kepada saya selama pendidikan, penelitian dan penulisan karya akhir ini.



ABSTRAK

DEO PRASETYO. *Hubungan antara Kadar Red Cell Distribution Width (RDW) dan Letak Tumor, dan Stadium Kanker Kolorektal* (dibimbing oleh Samuel Sampetoding, M. Ihwan Kusuma, dan Andi Alfian).

Kolonoskopi merupakan metode *skrining* baku emas untuk mendeteksi KKR namun dengan biaya yang tinggi. RDW dapat digunakan untuk menilai beberapa penyakit nonhematologi lainnya, salah satunya adalah kanker. Adanya alternatif untuk *skrining* dan/atau menentukan faktor prognostik terhadap KKR diharapkan dapat membantu negara-negara berkembang untuk meningkatkan program *skrining* dan deteksi dini KKR. Penelitian ini bersifat observasional analitik menggunakan pendekatan *cross sectional* dengan menghubungkan antara letak dan stadium kanker kolorektal serta kadar serum RDW-CV di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo selama enam tahun dan dilakukan analisis statistik dengan metode uji Kolmogorov-Smirnov dan uji Korelasi Spearman dengan hasil nilai $p < 0,05$. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar RDW dan stadium kanker kolorektal kanker dengan *Median RDW* stadium 1 (14,4), stadium 2 (17,2), stadium 3 (18,4), dan stadium 4 (20,8). Hasil *P Value* $< 0,001$ ($< 0,05$). Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar RDW dan letak kanker kolorektal dengan *Median RDW* kolon kanan (17,4), kolon kiri memiliki *Median* (19). Hasil *P Value*: 0,323 ($> 0,05$). Penelitian ini menyimpulkan bahwa hampir seluruh pasien dengan kanker kolorektal mengalami peningkatan kadar RDW-CV. Setelah dilakukan analisis data antara kadar RDW-CV dan stadium kanker kolorektal, didapatkan korelasi yang bermakna. Selanjutnya, setelah dilakukan analisis data antara kadar RDW-CV dan letak dari KKR didapatkan hasil yang tidak bermakna.

Kata kunci: kanker kolorektal, letak kanker kolorektal, stadium kanker kolorektal, RDW-CV, tumor marker



ABSTRACT

DEO PRASETYO. *Relationship between Red Cell Distribution Width (RDW) Level with Tumour Location and Stage of Colorectal Cancer* (supervised by Samuel Sampetoding, M. Ihwan Kusuma, and Andi Alfian).

Colonoscopy is the gold standard screening method to detect the colorectal cancer, but at the high cost. The RDW can be used to assess several other non-hematologic diseases, one of which is the cancer. The existence of alternatives for screening and/or determining prognostic factors for the colorectal cancer is expected to help the developing countries to improve the screening programs and early detection of the colorectal cancer. This study was the analytical observational study with the cross sectional approach by correlating the location and stage of the colorectal cancer with the serum RDW-CV level in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital for 6 years and the statistical analysis was carried out using the Kolmogorov- Smirnov Test method and the Spearman Correlation Test with the p value result of <0.05 . The research result indicates that there is the significant relationship between the RDW level and the colorectal cancer stage with the median RDW stage 1 (14.4), stage 2 (17.2), stage 3 (18.4) and stage 4 (20.8). The result of P value is <0.001 (0,05). There is no significant relationship between the RDW level and the location of the colorectal cancer with the median RDW right colon of (17.4). The left colon has the median of (19). The result of p value is: 0.323 0.05). It can be concluded that almost all patients with the colorectal cancer have increased RDW.CV level and after analysing the data between the RDW-CV level and the colorectal cancer stages, the significant correlation is obtained, while after analysing the data between the RDW-CV level and the location of the TRC, the results are not significant.

Key Words: colorectal cancer, location of colorectal cancer, colorectal cancer stage, RDW-CV, tumour marker



DAFTAR ISI

HALAMAN PENGANTAR	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat bagi Teoritik.....	3
1.4.2 Manfaat bagi Aplikatif	3
1.4.3 Manfaat Metodologi.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Kanker Kolorektal	4
2.1.1 Definisi	4
2.1.2 Epidemiologi	4
2.1.3 Faktor Risiko	5
2.1.4 Patofisiologi	8
2.1.5 Manifestasi Klinis	16
2.1.6 Tanda Dan Gejala.....	17
2.1.7 Diagnosis	19
dium.....	20
alaksana.....	21
lood Cell Distribution Width (RDW).....	25



2.2.1 Implikasi Klinis RDW	27
2.2.2 Hubungan RDW dan KKR.....	29
BAB III KERANGKA PENELITIAN	32
3.1 Kerangka Teoritis.....	32
3.2 Kerangka Konseptual	33
3.3 Hipotesis.....	34
BAB IV METODE PENELITIAN	35
4.1 Rancangan Penelitian	35
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	35
4.3 Populasi dan Teknik Pengambilan Sampel	35
4.3.1 Populasi Penelitian	35
4.3.2 Sampel Penelitian	35
4.3.3 Besar Sampel.....	35
4.3.4 Pengambilan Sampel	36
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	36
4.4.1 Kriteria Inklusi	36
4.5 Kriteria Eksklusi.....	37
4.6 Definisi Operasional Variabel.....	37
4.6.1 Red Blood Cell Distribution Width (RDW).....	37
4.6.2 Penderita Kanker Kolorektal (KKR).....	37
4.7 Kriteria Obyektif	38
4.8 Teknik Pengumpulan Data dan Metode Pemeriksaan	38
4.9 Alur Penelitian	39
4.10 Analisis Data	39
BAB V HASIL PENELITIAN DAN DISKUSI	41
5.1 Hasil Penelitian	41
5.2 Diskusi	45
BAB VI	48
KESIMPULAN DAN SARAN.....	48
6.1 Kesimpulan	48
6.2 Saran	48
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	50



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Faktor risiko KKR.....	5
Gambar 2.2	Karsinogenesis dari KKR.....	8
Gambar 2.3	Perjalanan perkembangan KKR.....	10
Gambar 2.4	<i>Pathway</i> molekular yang terlibat pada karsinogenesis KKR.....	12
Gambar 2.5	Perbedaan antara KKR <i>right-sided</i> dan <i>left-sided</i>	15
Gambar 2.6	Lesi awal KKR sebagai polip datar.....	19
Gambar 2.7	Hubungan Anisositosis dan RDW.....	26
Gambar 2.8	<i>Possible mechanisms of increased red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders</i>	31



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Perbedaan HNPCC dan FAP.....	7
Tabel 2.2	Klasifikasi Stadium KKR menurut AJCC VII (2018)	21
Tabel 2.3	Rangkuman penatalaksanaan kanker rektum	23
Tabel 2.4	Rangkuman penatalaksanaan kanker kolon	24
Tabel 2.5	<i>5-year survival rates</i> KKR.....	25
Tabel 4.1	Karakteristik Pasien Kanker Kolorektal.....	41
Tabel 4.2	Hasil Uji Normalitas Data	42
Tabel 4.3	Kriteria Antara Kadar RDW Dan Letak Tumor.....	43
Tabel 4.4	Kriteria Antara Kadar RDW Dan Stadium	43
Tabel 4.5	Hasil Uji Korelasi Spearmen Untuk Hubungan Antara Kadar RDW dengan Letak Tumor dan Stadium Kanker Kolorektal	44



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Rekomendasi Etik	54
Lampiran 2	Biodata Penulis	55
Lampiran 3	Data Penelitian	57



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal (KKR) merupakan sebuah tumor ganas yang sangat jarang ditemukan pada beberapa dekade yang lalu. Saat ini, KKR menempati peringkat ketiga sebagai tumor ganas yang paling sering ditemukan dengan angka kematian terbanyak kedua di dunia. Data dari *Global Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence* (GLOBOCAN) tahun 2020 melaporkan terdapat hampir dua juta diagnosis KKR yang baru ditegakkan, dengan angka kematian yang hampir menyentuh angka satu juta kematian setiap tahunnya (Keum and Giovannucci, 2019; Kumar *et al.*, 2021; Sung *et al.*, 2021). Selain itu, terdapat peningkatan prevalensi KKR di Indonesia yang tajam, yakni 28,7 per 100.000 penduduk, dengan angka kematian mencapai 7,6% dari seluruh kasus kanker di Indonesia (Sung *et al.*, 2021).

KKR lebih sering ditemukan pada negara maju. Akan tetapi, dengan adanya globalisasi dan perubahan gaya hidup, saat ini KKR akan lebih sering ditemukan pada negara berkembang dengan perkiraan 2,5 juta kasus baru pada tahun 2035 di seluruh dunia. (Sung *et al.*, 2021) Meskipun demikian, terjadi stabilisasi dan kecenderungan penurunan kasus KKR pada negara maju yang dikarenakan adanya implementasi program pencegahan secara nasional dan tatalaksana yang mutakhir (Dekker *et al.*, 2019).

Kolonoskopi merupakan metode skrining baku emas untuk mendeteksi KKR, dengan angka sensitivitas yang tinggi dan harga yang tinggi pula. Hal ini menjadi sebuah masalah untuk beberapa negara berkembang (Dekker *et al.*, 2019). Sebagai negara yang sedang menjalani transisi epidemiologis, Indonesia merupakan salah satu negara *double burden* (beban ganda) yang harus menghadapi melonjaknya angka kesakitan penyakit non-infeksi seiring dengan masih tingginya

sakitan penyakit infeksi yang ditemukan. Terdapat beberapa opsi selain opsi untuk membantu skrining terhadap KKR, antara lain dilakukannya tes darah dan pemeriksaan darah lengkap (Shaukat *et al.*, 2021). Selain itu,



carcinoemryonic antigen (CEA) juga dapat digunakan sebagai alat diagnostik dan prognostik terhadap KKR (Sun *et al.*, 2017)

Pemeriksaan darah lengkap merupakan salah satu pemeriksaan yang paling rutin dilaksanakan dalam praktis klinis. Salah satu parameter yang diukur pada pemeriksaan darah lengkap adalah *red blood cell distribution width* (RDW) (Li *et al.*, 2019). RDW merupakan sebuah parameter yang sederhana dan relatif murah yang mengukur heterogenisitas volume dari sel darah merah (anisositosis), dan digunakan untuk diagnosis banding dari anemia. RDW sering digunakan untuk menilai tipe-tipe anemia, gangguan hematopoiesis, dan beberapa penyakit hematologi lainnya. Angka RDW yang tinggi mengindikasikan terdapat deregulasi keseimbangan sel darah merah yang menyebabkan terganggunya eritropoiesis dan ketahanan hidup dari sel darah merah yang abnormal. Jika ditelusuri lebih dalam, terdapat sebuah kaskade kelainan metabolik yang berujung pada angka RDW yang tinggi. Hal ini dipengaruhi oleh pemendekan panjang telomer, stres oksidatif, inflamasi, status nutrisi yang kurang baik, dislipidemia, hipertensi, fragmentasi sel darah merah, dan perubahan fungsi eritropoiesis (Salvagno *et al.*, 2015).

Beberapa tahun terakhir, RDW digunakan untuk menilai beberapa penyakit non-hematologi lainnya, salah satunya adalah kanker. Angka RDW yang tinggi dapat mengindikasikan keadaan inflamasi sistemik dan progresivitas beberapa jenis kanker, seperti kanker esofagus, karsinoma hepatoselular, hingga KKR. Selain itu, angka RDW juga dapat digunakan untuk menentukan faktor-faktor prognostik dari tipe-tipe kanker yang disebutkan diatas (Song *et al.*, 2018; Shi *et al.*, 2019; Pedrazzani *et al.*, 2020).

Adanya alternatif untuk skrining dan/atau menentukan faktor prognostik terhadap KKR diharapkan dapat membantu negara-negara berkembang untuk meningkatkan program skrining dan deteksi dini KKR untuk dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat KKR di kemudian hari.



1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana hubungan antara kadar RDW dengan letak tumor dan stadium KKR?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar RDW dengan letak tumor dan stadium KKR.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui hubungan antara letak tumor pada penderita KKR dengan kadar RDW di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Mengetahui hubungan antara stadium pada penderita KKR dengan kadar RDW di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Teoritik

Sebagai informasi ilmiah atau bukti empiris tentang hubungan antara nilai RDW dengan letak dan stadium kanker kolorektal.

1.4.2 Manfaat bagi Aplikatif

- a. Sebagai data dasar pertimbangan dalam upaya pengelolaan KKR yang dapat dilakukan di semua Rumah Sakit, terutama yang belum mempunyai pemeriksaan tumor marker yang memadai.
- b. Menggunakan nilai RDW sebagai patokan untuk menentukan lokasi dan stadium KKR.
- c. Meningkatkan kewaspadaan dan pemantauan pada penderita KKR dengan peningkatan nilai RDW sehingga pengelolaan kanker kolorektal kedepannya menjadi lebih baik dan tepat guna.

1.4.3 Manfaat Metodologi

Sebagai metodologi penelitian dengan melihat karakteristik dari distribusi letak tumor, stadium dari penderita KKR dan distribusi nilai RDW pada penderita KKR, maka hubungan antara kadar RDW dengan letak tumor dan stadium KKR.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Kolorektal

2.1.1 Definisi

Kanker kolorektal (KKR) merupakan kanker ganas yang ditemukan pada usus besar (kolon) dan rektum. KKR biasanya diawali dengan pertumbuhan abnormal sel-sel pada kolon dan rektum (National Cancer Institute, 2022). Sel-sel kanker memiliki karakteristik khusus seperti kemampuan untuk menghindari penuaan dan apoptosis, adanya pertumbuhan yang tidak terkendali, kemampuan untuk menyerang sel-sel sekitarnya, hingga proses metastasis. Hal ini terjadi akibat transformasi selular yang terjadi akibat adanya perubahan gen, onkogen, dan gen penekan tumor yang bertanggung jawab terhadap kelangsungan hidup sel yang normal (Weiser, Posner and Saltz, 2013).

2.1.2 Epidemiologi

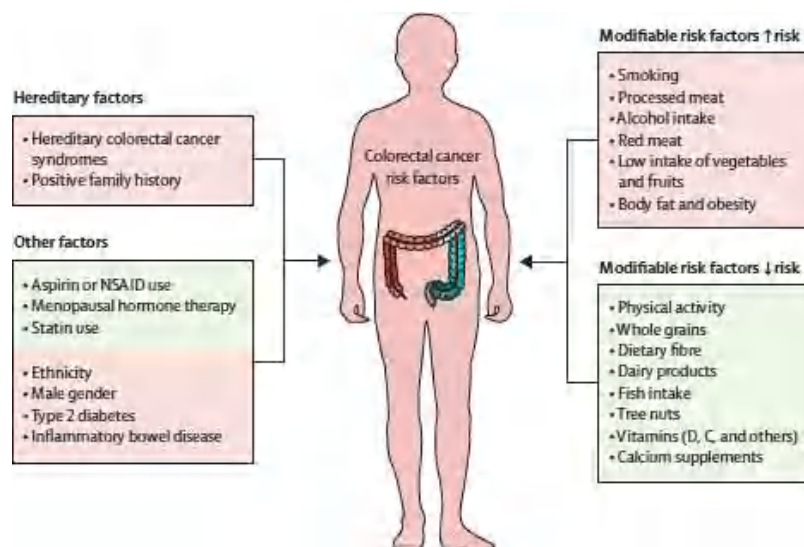
Hingga akhir dekade yang lalu, KKR merupakan tumor ganas yang sangat jarang ditemukan. Namun saat ini KKR diketahui sebagai tumor ganas yang paling sering ditemukan ketiga di dunia, dengan angka kematian terbanyak kedua di dunia. *Global Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence* (GLOBOCAN) pada tahun 2020 memperkirakan terdapat lebih dari 1,9 juta diagnosis KKR baru di seluruh dunia, dengan prevalensi 65,58 per 100.000 penduduk, dan angka kematian lebih dari 915.000, yang mencakup 9,2% dari semua kematian akibat kanker (Sung *et al.*, 2021).

Di Indonesia sendiri, data GLOBOCAN tahun 2020 memprediksi bahwa terdapat 33.427 diagnosis KKR baru, dengan prevalensi 28,7 per 100.000 penduduk, dan angka kematian 17.786, yang mencakup 7,6% dari semua kematian akibat kanker di Indonesia (Sung *et al.*, 2021). Secara khususnya di Kota Makassar, terjadi peningkatan kasus KKR setiap tahunnya, dimana data terakhir pada tahun menunjukkan terdapat 124 kasus yang ditemukan di Sub-bagian Ilmu Bedah Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (Bagian Ilmu Bedah Digestif FK UNHAS – Makassar, 2011).



Meskipun saat ini KKR lebih sering ditemukan pada negara maju, KKR diprediksikan akan lebih sering ditemukan pada negara berkembang dikemudian hari akibat globalisasi dan perubahan gaya hidup. Sebuah penelitian memproyeksikan akan terdapat 2,5 juta kasus KKR baru pada tahun 2035. Pada saat inilah, terjadi stabilisasi dan kecenderungan penurunan kasus KKR pada negara yang maju, dan terjadi pelonjakan kasus KKR pada negara yang berkembang. Stabilisasi dan penurunan kasus di negara maju diperkirakan terjadi karena adanya implementasi program pencegahan secara nasional dan tatalaksana yang mutakhir di negara yang maju. Selain itu, diperkirakan KKR akan lebih sering ditemukan pada orang yang berusia muda (< 50 tahun) dikarenakan perubahan genetik, pola hidup, dan lingkungan yang saling berinteraksi saat ini (Dekker *et al.*, 2019).

2.1.3 Faktor Risiko



Gambar 2.1. Faktor risiko KKR.(Dekker *et al.*, 2019)

Secara umum, faktor risiko KKR dapat dibedakan menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Beberapa faktor risiko yang dapat dimodifikasi, antara lain merokok, konsumsi alkohol dan daging merah, serta obesitas. Selanjutnya, beberapa faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, antara lain faktor genetik, etnisitas, dan jenis kelamin laki-laki (Dekker *et al.*, 2019).



2.1.3.1 Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

Salah satu faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah indeks massa tubuh (IMT) dan aktivitas fisik. Sebuah penelitian *meta-analysis* menyatakan bahwa terdapat hubungan signifikan antara IMT dan KKR, dimana peningkatan angka IMT sebanyak 8 kg/m² meningkatkan angka KKR sebanyak 1,1 kali lipat. Kurangnya aktivitas fisik dapat menyebabkan IMT yang tinggi dan obesitas. Obesitas dapat memicu terjadinya karsinoma dengan adanya penumpukan hormon, stres oksidatif, serta dipicunya regulator pertumbuhan tumor (Johnson *et al.*, 2013).

Faktor risiko KKR yang tidak kalah penting ialah merokok. Merokok dapat meningkatkan risiko KKR hingga 1,3 kali lipat dibandingkan mereka yang tidak merokok. Zat-zat karsinogen seperti nikotin dari rokok dapat menyebabkan pembentukan dan pertumbuhan polip adenomatosa yang merupakan lesi prekursor dari KKR (Johnson *et al.*, 2013; Mármol *et al.*, 2017).

Selain rokok, alkohol merupakan salah satu faktor risiko yang sangat berpengaruh terhadap tingginya angka KKR. Asetaldehid yang merupakan metabolit etanol disebutkan sebagai zat karsinogenik utama yang dapat meningkatkan stres oksidatif pada saluran pencernaan. Konsumsi alkohol dan rokok secara bersamaan dapat menginduksi mutasi spesifik DNA karena perbaikan DNA yang tidak efektif (Johnson *et al.*, 2013; Mármol *et al.*, 2017).

Pola diet dan nutrisi yang baik dapat mengurangi risiko KKR hingga 70%. Konsumsi daging merah yang tinggi dan konsumsi buah serta sayur yang rendah dapat meningkatkan risiko KKR. Hal ini disebabkan karena terjadi perkembangan flora bakteri yang mendegradasi garam empedu menjadi komponen N-nitroso, tingginya heme pada daging merah, dan dipicunya produksi amino heterosiklin dan hidrokarbon aromatik polisiklik. Semua zat yang disebutkan diatas memiliki potensi besar sebagai bahan karsinogenik yang bertanggungjawab terhadap KKR (Johnson *et al.*, 2013; Farvid *et al.*, 2021).

2.1.3.2 Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi



Faktor risiko utama pada KKR adalah usia, khususnya pada usia 50 tahun dimana terjadi peningkatan risiko KKR yang tajam. Selain itu, lebih dari 50% kasus KKR ditemukan pada usia 50 tahun, meskipun saat ini terjadi

peningkatan kasus KKR yang ditemukan pada usia muda (Johnson *et al.*, 2013; Keum and Giovannucci, 2019).

Riwayat keluarga dengan KKR juga dapat meningkatkan risiko terjadinya KKR, khususnya pada mereka yang masih berusia muda. Adanya riwayat keluarga dengan KKR dapat meningkatkan risiko terjadinya KKR hingga tiga kali lipat. Sindroma KKR familial yang paling sering ditemukan adalah *hereditary nonpolyposis colorectal cancer* (HNPCC), dengan prevalensi sebanyak 1 dari 300 penduduk di negara barat. Pada HNPCC terjadi mutasi genetik DNA yang menyebabkan tingginya *microsatellite instability* (MSI) sehingga terjadi perubahan pada gen-gen reparasi seperti MLH1, MSH2, MSH6, dan PMS2. Meskipun terdapat istilah “non-poliposis” pada HNPCC, satu atau beberapa polip akan terbentuk pada HNPCC yang akan menjadi kanker dalam 2-3 tahun (atau 8-10 tahun pada populasi yang normal). HNPCC dapat meningkatkan risiko KKR hingga 60%. Pada pasien KKR dengan HNPCC, KKR paling sering terjadi pada kolon proksimal (Keum and Giovannucci, 2019).

Selain HNPCC, sindroma KKR familial yang sering ditemukan adalah *familial adenomatous polyposis* (FAP) dengan prevalensi 1 pada 20.000 penduduk di negara barat. FAP disebabkan karena adanya mutasi *antigen presenting cells* (APC) dan ditandai dengan ratusan hingga ribuan adenoma di kolon distal. Apabila perkembangan FAP terjadi dalam 40 tahun, maka KKR diperkirakan terjadi pada 100% orang dengan FAP. Meskipun demikian, FAP hanya ditemukan pada <1% kasus KKR (Keum and Giovannucci, 2019).

Tabel 2.1. Perbedaan HNPCC dan FAP (Paschke *et al.*, 2018).

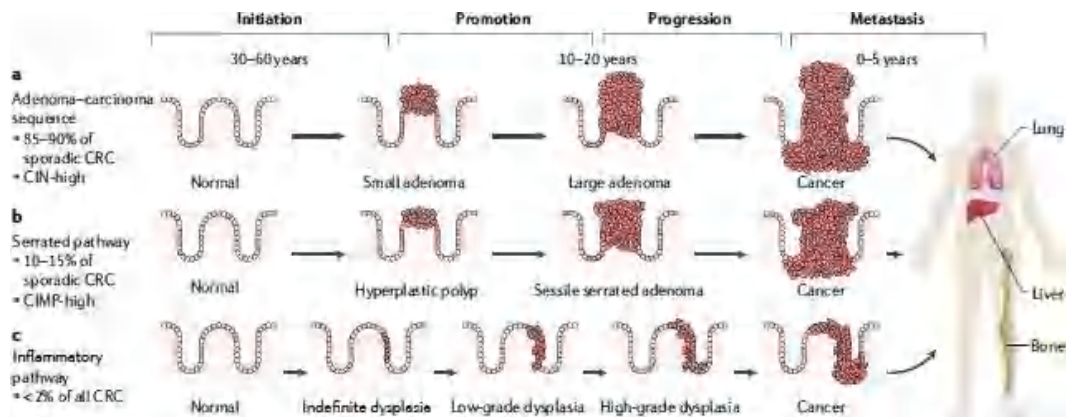
Karakteristik	FAP	HNPCC
Prevalensi	1% dari total CRC	5% dari total CRC
Fenotip	> 100 polip	Beberapa polip saja
Genotip	Mutasi gen APC	Mutasi gen DNA MMR
Onset	20-25 tahun	44 tahun keatas
Lokalisasi	Kolon kiri dan rektum	Kolon kanan
n	Tulang, mata, duodenum	Saluran reproduksi dan kencing, lambung
risiko KKR	100%	50-70%



Salah satu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi yang tidak kalah penting adalah adanya riwayat penyakit *inflammatory bowel disease* (IBD) seperti penyakit Crohn dan kolitis ulseratif, yang dapat meningkatkan risiko KKR hingga 3,7%. Inflamasi kronis yang terjadi pada pasien dengan IBD dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang abnormal (displasia). Meskipun sel-sel displasia belum tentu menjadi ganas, akan tetapi mereka memiliki kecenderungan mengalami anaplasia dan menjadi tumor (Mármol *et al.*, 2017).

2.1.4 Patofisiologi

Karsinogenesis KKR dapat dibagi menjadi empat stadium utama, yakni inisiasi, promosi, progresi, dan metastasis. Lokasi metastasis utama dari KKR adalah hepar, diikuti oleh paru-paru dan tulang. Meskipun durasi pasti dari setiap stadium sulit untuk diprediksi, akan tetapi keseluruhan proses dari inisiasi ke tahap metastasis diperkirakan akan memakan berpuluh-puluh tahun lamanya (Keum and Giovannucci, 2019).



Gambar 2.2. Karsinogenesis dari KKR (Keum and Giovannucci, 2019).

2.1.4.1 Lesi Prekursor KKR

Perjalanan awal KKR biasanya diawali dengan pembentukan kripte di saluran pencernaan yang berkembang menjadi lesi neoplastik prekursor seperti yang ujungnya menjadi KKR dalam kurun waktu 10-15 tahun. Sel utama KKR diasumsikan berasal dari sel-sel punca. Sel-sel punca ini berasal dari mutasi kelainan genetik dan epigenetik yang menonaktifkan gen-gen



supresi tumor tetapi mengaktifkan onkogen. Sel-sel punca kanker akan berkoloni di dasar kript kolon yang berfungsi sebagai inisiasi dan perkembangan dari tumor. Kebanyakan dari pengobatan yang sedang dikembangkan bertujuan untuk menghentikan perkembangan dari sel-sel punca kanker yang berada di kript ini (Dekker *et al.*, 2019).

Secara garis besar, terdapat tiga lesi prekursor utama dari KKR yakni *adenocarcinoma pathway* (atau instabilitas kromosomal yang menyebabkan 70-90% KKR), *serrated neoplasia pathway* (penyebab 10- 20% KKR), dan *microsatellite instability*. Fenotip dari *adenocarcinoma pathway* terbentuk karena adanya mutasi dari APC, diikuti oleh aktivasi RAS atau hilangnya fungsi TP53. Di satu sisi, *serrated neoplasia pathway* dihubungkan dengan adanya mutasi RAS dan RAF, instabilitas epigenetik yang ditandai dengan metilasi *CpG island* yang berujung pada kanker mikrosatelit yang stabil dan tidak stabil. Selain itu, saat ini ditemukan beberapa penanda tumor yang baru akibat mutasi yang terjadi, seperti adanya mutasi polimerase epsilon (POLE) atau defisiensi *mismatch repair* (dMMR) yang keduanya berhubung pada fenotip hipermutasi (Mármol *et al.*, 2017; Dekker *et al.*, 2019).

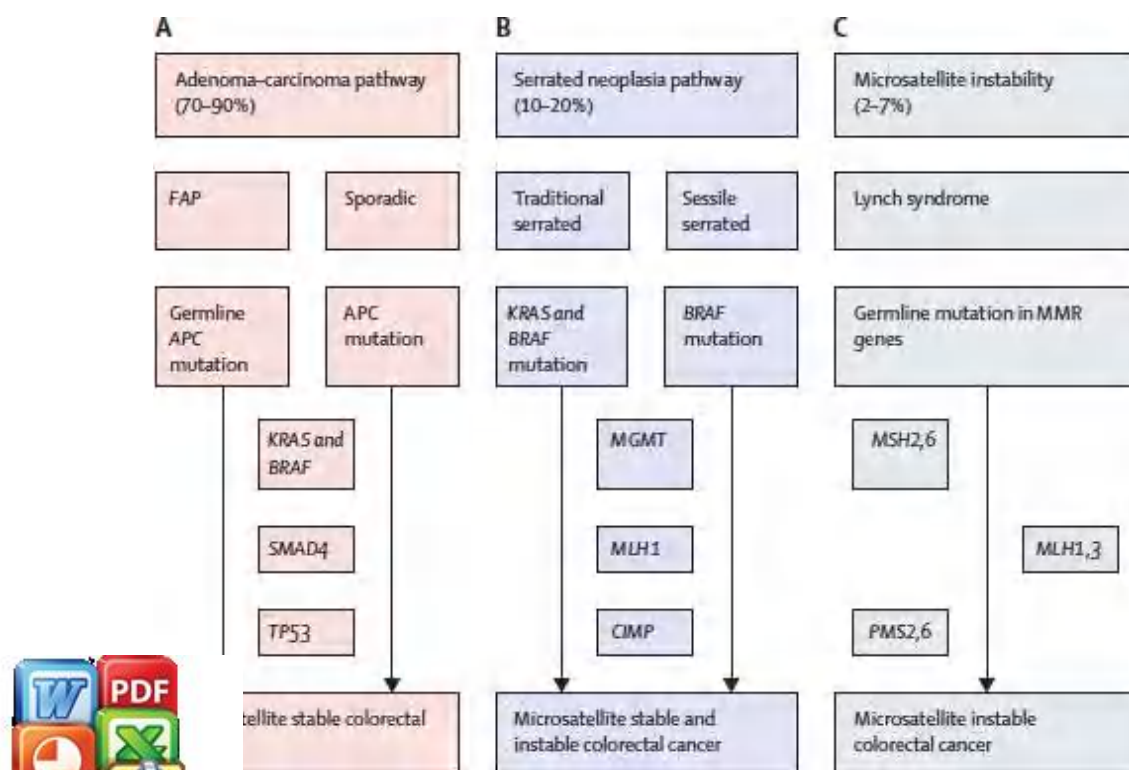
Adenocarcinoma pathway atau yang disebut juga dengan *chromosomal instability* (CIN) merupakan *pathway* klasik dan paling sering ditemui pada kasus KKR. CIN ditandai dengan adanya ketidakseimbangan kromosom yang menyebabkan munculnya tumor aneuploidik dan *loss of heterozygosity* (LOH). Selain itu, *pathway* CIN juga menyebabkan disfungsi telomer dan respons kerusakan DNA yang dapat menyebabkan hilangnya fungsi perbaikan sel yang diperantarai oleh APC, KRAS, PI3K, dan TP53. Mutasi APC dapat menyebabkan translokasi beta-katenin pada nukleus dan menyebabkan transkripsi gen dan menyebabkan invasi sel karsinogen. Di satu sisi, mutasi pada KRAS dan PI3K menyebabkan aktivasi MAP kinase yang menyebabkan proliferasi sel yang berlebihan. Selebihnya, mutasi pada TP-53 yang bertanggung jawab terhadap p53 fungsi sebagai *checkpoint* siklus sel, yang menyebabkan siklus sel yang mal (Mármol *et al.*, 2017).

serrated neoplasia pathway ditandai dengan adanya instabilitas epigenetik yang bertanggung jawab terhadap *CpG island methylator phenotype* (CIMP) yang



memiliki peran terhadap KKR. Karakteristik utama dari tumor yang disebabkan karena CIMP adalah adanya hipermetilasi terhadap promotor onkogen yang menyebabkan *geneticsilencing* dan hilangnya ekspresi protein. Keterlibatan genetik dan epigenetik tidak terjadi secara eksklusif terhadap KKR, akan tetapi keduanya terjadi saling berikatan dan berdampingan satu sama lain. Salah satu efek dari keterlibatan genetik dan epigenetik adalah adanya mutasi BRAF dan instabilitas mikrosatelit pada tumor CIMP (Mármol *et al.*, 2017).

Microsatellite instability pathway (MSI) disebabkan karena hilangnya mekanisme perbaikan DNA yang menyebabkan akumulasi mutasi DNA pada sel-sel di kolon, hilangnya ekspresi *mismatch repair genes* (MMR), dan mutasi germinal. Tumor-tumor yang disebabkan karena MSI biasanya diploid dan memiliki *loss of heterozygosity* (LOH) yang lebih sedikit dibandingkan dengan CIN. Mutasi gen yang terjadi pada tumor MSI mencakup gen-gen MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, dan PMS2. Secara garis besar, tumor-tumor MSI memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan tumor-tumor sporadik lainnya (Mármol *et al.*, 2017).



gambar 2.3. Perjalanan perkembangan KKR.(Dekker *et al.*, 2019)



Selain dari ketiga *pathway* diatas, terdapat banyak penemuan molekular terbaru pada KKR. Meskipun mutasi genetik merupakan masalah utama pada KKR, keterlibatan perubahan kromosom dan translokasi juga memiliki peranan penting terhadap KKR. Semua perubahan ini akan menyebabkan perubahan pada *pathway* WNT, MAPK/PI3K, dan TGF-beta, serta fungsi sel yang melibatkan TP53 dan regulasi siklus sel (Mármol *et al.*, 2017).

Pathway WNT memiliki peran utama dalam diferensiasi sel punca dan pertumbuhan selular. Apabila terjadi perubahan dalam *pathway* ini, maka perkembangan tumor menjadi sulit untuk dihentikan. Selain itu, kekuatan adhesi sel dapat menjadi berkurang sehingga dapat menyebabkan migrasi dan metastasis dari sel-sel prekursor kanker. Meskipun tidak secara eksklusif disebabkan karena perubahan *pathway* WNT, perubahan genomik utama yang terjadi pada ketidakstabilan *pathway* ini adalah mutasi APC. Meskipun menjadi gen yang sering dijadikan target mutasi, APC bukanlah penanda prognostik KKR tingginya frekuensi mutasi dan luasnya mutasi yang terjadi pada gen ini. Selain APC, beta-katenin juga memiliki keterlibatan pada *pathway* WNT, meskipun tidak digunakan sebagai faktor prognostik karena overekspresi gen ini pada KKR. Akan tetapi, overekspresi gen c-MYC karena ketidakstabilan *pathway* WNT dijadikan sebagai penanda metastasis dan faktor prognostik yang berguna untuk KKR (Mármol *et al.*, 2017).

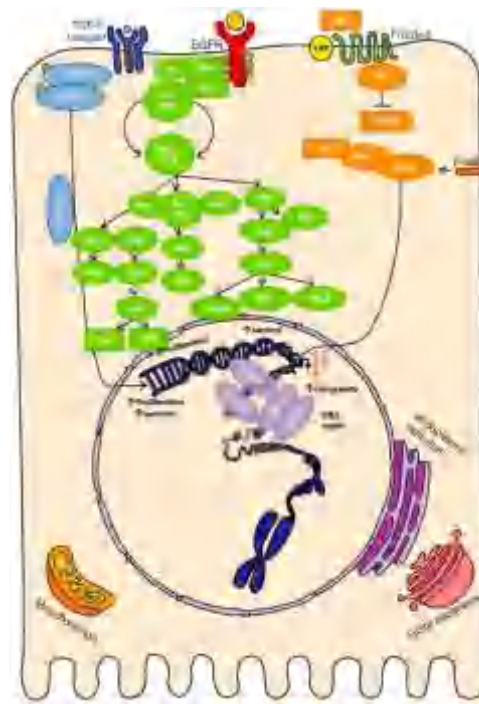
Pathway MAPK dan PI3K memiliki peran dalam proliferasi dan kelangsungan hidup dari sel-sel di kolon. Perubahan pada *pathway* ini dapat membantu proliferasi dari sel-sel tumor. Mutasi KRAS, BRAF, dan PI3K paling sering ditemukan pada KKR. Mutasi pada KRAS exon2 kodon 13 memiliki hubungan dengan prognosis yang buruk, sedangkan mutasi pada exon 2 kodon 12 memiliki hubungan dengan tingginya angka metastasis. Mutasi BRAF juga memiliki hubungan dengan prognosis yang beuruk, terutama pada KKR yang terjadi pada MSI. Mutasi pada BRAF V600E memiliki prognosis yang buruk pada

an tetapi gen ini menjadi target pengobatan personal yang menjanjikan jika
asikan dengan inhibitor *pathway* MAPK/PI3K lainnya. Hilangnya fungsi
EN yang menurunkan regulasi PI3K memiliki hubungan dengan



meningkatnya risiko kematian dan prognosis yang sangat buruk (Mármol *et al.*, 2017).

Pathway TGF-beta memiliki fungsi fundamental sel seperti pertumbuhan, diferensiasi, dan apoptosis. Akan tetapi, mutasi pada *pathway* TGF-beta jarang ditemukan pada KKR, sehingga tidak dapat dijadikan sebagai penanda prognostik yang spesifik terhadap KKR. TGF-beta memiliki hubungan erat dengan *pathway* CIN pada KKR. Hilangnya aberasi genomik 18q, yang berfungsi sebagai gen supresi tumor SMAD2 dan SMAD4 menyebabkan sel-sel tumor kabur dari apoptosis dan deregulasi siklus sel. Terdapat sebuah korelasi yang lemah antara hilangnya 18q dan prognosis yang buruk. Meskipun demikian, hilangnya 18q masih belum dapat dijadikan sebagai penanda prognostik yang penting dikarenakan kurangnya data penelitian yang ada (Mármol *et al.*, 2017).



Gambar 2.4. *Pathway* molekular yang terlibat pada karsinogenesis KKR (Mármol *et al.*, 2017).



yang terakhir, TP53 merupakan salah satu gen supresi tumor yang penting sebagai *checkpoint* utama pada siklus sel. Hilangnya fungsi dari TP53 dapat

menyebabkan proliferasi eksekutif dari sel-sel tumor. Hilangnya 17q-TP53 yang berfungsi untuk mengkode p53 merupakan kejadian yang sering ditemukan pada KKR, yang membantu suksesi adenoma klasik menjadi karsinoma. TP53 belum dapat dijadikan sebagai penanda prognostik yang penting karena data penelitian yang belum cukup (Mármol *et al.*, 2017).

Analisis dari *Dukes' C* menunjukkan bahwa pasien dengan kelainan *pathway* lebih dari dua memiliki angka kehidupan yang lebih tinggi dibandingkan mereka dengan keterlibatan *pathway* soliter. Mekanisme penyebab hal ini masih belum diketahui sepenuhnya, akan tetapi peneliti-peneliti mengemukakan bahwa ini memiliki hubungan dengan mekanisme kematian sel yang lebih sering ditemukan pada instabilitas genomik yang berlebihan (Mármol *et al.*, 2017).

2.1.4.2 Peran ncRNA pada KKR

Non-coding RNA (ncRNA) merupakan molekul RNA yang ditranskripsikan dari area non-koding sehingga tidak ditranslasi menjadi protein. Beberapa tipe ncRNA memiliki hubungan dengan ncRNA, antara lain rRNA dan tRNA yang berfungsi untuk translasi mRNA; *small-nucleolar RNA* (snoRNA) yang berfungsi untuk modifikasi rRNA; *small-nuclear RNA* (snRNA) yang bertujuan untuk *splicing* dari *micro-RNA* (miRNA) dan regulasi ekspresi gen *small-interfering RNA* (siRNA). Pada konteks KKR, miRNA merupakan unsur epigenetik utama yang diteliti karena keterlibatannya terhadap area 3'UTR beberapa mRNA, sehingga menyebabkan degradasi translasi dan deregulasi beberapa tipe miRNA (Mármol *et al.*, 2017).

Selain ncRNA, penemuan lncRNA yang diekspresikan pada banyak lokus genom dan berfungsi untuk modulasi ekspresi gen pada nukleus dan sitoplasma, juga memiliki peran yang penting. Di dalam nukleus, lncRNA dapat mengubah penanda epigenetik dengan mengaktifkan atau menekan protein modifikasi kromatin seperti DNMT3A. Di dalam sitoplasma, lncRNA dapat meniru fungsi miRNA untuk mentranslasi atau membagi regulator. Secara garis besar, lncRNA memiliki peran penting pada diferensiasi seluler dan proliferasi yang memiliki kaitan dengan karsinogenesis KKR (Mármol *et al.*, 2017).



Dalam keadaan fisiologis, lncRNA dapat berperan sebagai proto-onkogen atau gen supresi tumor. Ketika berperan sebagai proto-onkogen, ekspresi lncRNA yang berlebihan dapat menyebabkan regulasi gen yang berperan pada progresi tumor, seperti MYC atau gen-gen yang terlibat pada *pathway* WNT. Akan tetapi, apabila berperan sebagai gen supresi tumor, lncRNA meregulasi ekspresi gen-gen dependen terhadap p53. Apabila perannya sebagai gen supresi tumor menjadi tidak stabil, maka sel-sel karsinogenik dapat menjadi resisten terhadap apoptosis dan meningkatkan proliferasi. Beberapa tahun terakhir, perubahan lncRNA disebutkan dapat menjadi biomarker yang memiliki potensi untuk diagnosis dan prognosis dari KKR (Mármol *et al.*, 2017).

2.1.4.3 Mikrobioma Usus dan KKR

Tubuh manusia memiliki lebih dari 100 triliun mikroba, dan kebanyakan ditemukan pada saluran pencernaan. Populasi mikroba di saluran pencernaan ini disebut sebagai mikrobioma yang terdiri dari mikroorganisme yang beragam, mulai dari archaea, virus, dan jamur, dengan dominasi bakteri anaerobik. Mikroba-mikroba ini telah ada sejak manusia lahir dan memiliki fungsi untuk menjaga homeostasis dari tubuh. 90% bakteri mikrobioma ini terdiri atas *Firmicutes* dan *Bacteroides*, dengan sisa 10% terdiri atas *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacilli*, *Enterococci*, *Streptococci*, atau *Enterobacteriaceae* (Mármol *et al.*, 2017).

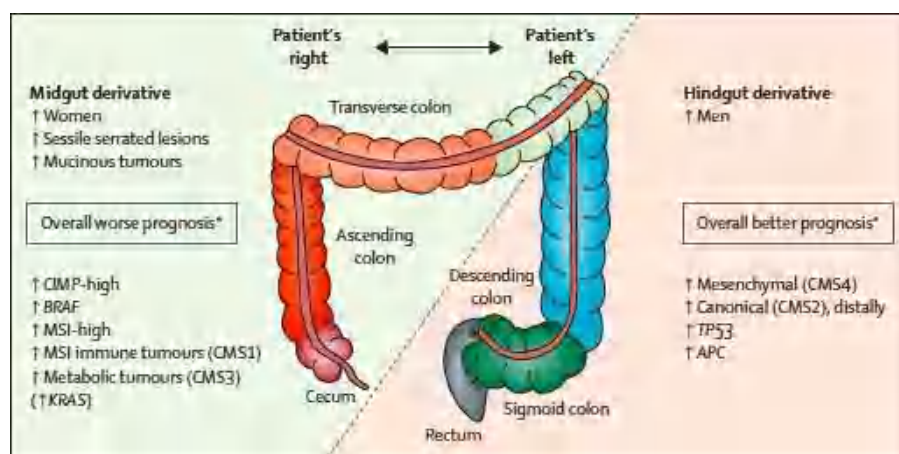
Perubahan dari flora normal ini dapat menyebabkan gangguan regulasi sistem pencernaan. Salah satu penyebab perubahan ini adalah disbiosis, dimana hubungan mutualisme dari mikrobiota dan tubuh manusia menjadi terganggu sehingga menyebabkan penyakit seperti IBD dan KKR. Disbiosis ini sangat dipengaruhi oleh diet dan penggunaan antibiotik yang tidak rasional (Mármol *et al.*, 2017).

2.1.4.4 Tinjauan Anatomis Patogenesis KKR

Apabila ditinjau dari sisi molekular saluran cerna, KKR proksimal (*right-* memiliki perbedaan dengan KKR distal (*left-sided*). Selain dari perbedaan molekular, terdapat juga perbedaan pada sisi embriologis, biologis, dan pada KKR proksimal dan distal. Perbedaan lokasi ini memiliki peran



dalam proses metastasis dan memiliki peran sebagai penanda prediktor terhadap respon pengobatan *anti-epidermal growth factor receptor* (anti-EGFR) (Dekker *et al.*, 2019). Skema perbedaan antara KKR *right-sided* dan *left-sided* dapat dilihat pada Gambar 2.3. Kolon *right-sided* mencakup sekum, kolon asenden, dan fleksura hepatica. Kolon *left-sided* mencakup fleksura splenika, kolon desenden, sigmoid, dan rektosigmoid. Secara garis besar, dua per tiga dari kolon transversal termasuk pada bagian kanan (*right-sided*) (Dekker *et al.*, 2019).



Gambar 2.5. Perbedaan antara KKR *right-sided* dan *left-sided* (Dekker *et al.*, 2019).

Secara garis besar, terdapat dua lesi prekursor utama dari KKR yakni *adenocarcinoma pathway* (atau instabilitas kromosomal yang menyebabkan 70-90% KKR) dan *serrated neoplasia pathway* (penyebab 10-20% KKR). Fenotip dari *adenocarcinoma pathway* terbentuk karena adanya mutasi dari APC, diikuti oleh aktivasi RAS atau hilangnya fungsi TP53. Di satu sisi, *serrated neoplasia pathway* dihubungkan dengan adanya mutasi RAS dan RAF, instabilitas epigenetik yang ditandai dengan metilasi *CpG island* yang berujung pada kanker mikrosatelit yang stabil dan tidak stabil. Selain itu, saat ini ditemukan beberapa penanda tumor yang baru akibat mutasi yang terjadi, seperti adanya mutasi polimerase epsilon (POLE) dan defisiensi *mismatch repair* (dMMR) yang keduanya berhubung pada fenotip *microsatellite instability* (MSI) (Dekker *et al.*, 2019).



2.1.5 Manifestasi Klinis

2.1.5.1 Histologi

Peninjauan KKR secara histologis dapat menentukan etiologi, penatalaksanaan, hingga prognosis dari KKR. Apabila dilihat secara histologis, KKR memiliki derajat diferensiasi dan morfologi yang heterogen. Terdapat klasifikasi histopatologis *World Health Organization* (WHO) untuk KKR, antara lain *mucinous*, *signet ring cell*, *medullary*, *micropapillary*, *serrated*, *cribriform comedo-type*, *adenosquamous*, *spindle cell*, dan *undifferentiated* (Fleming *et al.*, 2012). Sebuah penelitian di Amerika Serikat yang melibatkan lebih dari 500.000 kasus KKR menyebutkan bahwa 96% gambaran histopatologis dari KKR adalah adenokarsinoma, yang lebih sering ditemukan pada laki-laki. Sisa 2% adalah karsinoma lainnya (termasuk tumor karsinoid), 0,4% karsinoma epidermoid, dan 0,08% berupa sarkoma, yang lebih sering ditemukan pada perempuan. Pada saat diagnosis KKR ditegakkan, adenokarsinoma sering ditemukan dengan derajat diferensiasi sedang dan belum bermetastasis, sedangkan sisanya memiliki diferensiasi yang buruk dan telah melalui proses metastasis yang jauh (Shaukat *et al.*, 2021).

Penelitian serupa dilakukan di Indonesia oleh Lukman dkk., yang meneliti 201 kasus KKR periode 1994-2003 di Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSKD). Penelitian tersebut mengemukakan bahwa tipe histopatologis KKR yang paling sering ditemukan adalah adenokarsinoma sebanyak 85,1% [diferensiasi baik 23,9%; sedang 38,8%; buruk 22,4%]. Tipe yang relatif jarang ditemukan adalah *muinosum* (9,5%) dan *signet ring cell carcinoma* (5,4%). Penelitian lain di Yogyakarta tahun 2001 mendapati temuan kasus KKR yang didominasi oleh derajat diferensiasi yang baik. Perbedaan pola demografis dan klinis dengan tipe histopatologis dapat membantuk studi epidemiologis, laboratorium, dan klinis di masa yang akan datang (Lukman, Yuniasari and Hernowo, 2012).

Secara makroskopis, KKR dapat dibagi menjadi empat tipe, antara lain tipe tipe polipoid/vegetatif, tipe annular, dan tipe difus infiltratif. Tipe ulseratif arena nekrosis sentral dan memiliki bentuk sirkular dan oval. Tipe vegetatif memiliki ciri tumbuh menonjol ke dalam lumen usus dan



berlobus, tetapi jarang menginfiltrasi dinding usus. Tipe ini sering ditemukan pada sekum dan kolon ascendens. Tipe annular mengakibatkan penyempitan sehingga terjadi stenosis dan gejala obstruktif. Tipe difus infiltratif merupakan tipe yang sangat jarang ditemukan, dengan ciri menginfiltrasi dinding usus (Fleming *et al.*, 2012).

2.1.5.2 Lokasi KKR

Secara anatomis, lokasi KKR dapat dibagi menjadi dua: kolon kiri dan kolon kanan. Lebih dari 60% kasus KKR muncul pada kolon kiri, dan sisanya pada kolon kanan. Apabila meninjau lokasi secara spesifik, maka sebagian besar KKR ditemukan di rektum (52%), diikuti oleh kolon sigmoid (19%), kolon descendens (9%), kolon transversum (8%), kolon ascendens (8%), dan sisanya multifokal. Sebuah penelitian di Amerika Serikat menyatakan bahwa 60% KKR ditemukan pada rektum. Penelitian serupa di Tiongkok juga menyatakan bahwa hampir 80% KKR ditemukan di rektum (Arnold *et al.*, 2017; Dekker *et al.*, 2019).

Beberapa penelitian terakhir mengungkapkan adanya hubungan antara lokasi KKR dengan jenis kelamin. KKR yang berlokasi pada kolon kiri (atau rektum) lebih sering ditemukan pada laki-laki dengan rasio 4:1 antara laki-laki dan perempuan. Data di Indonesia juga menunjukkan hasil yang serupa, dimana frekuensi pada rektum lebih sering ditemukan pada laki-laki, dengan rasio 2:1 (Dekker *et al.*, 2019; Sung *et al.*, 2021).

2.1.6 Tanda Dan Gejala

Secara klinikoanatomis dan suplai darah yang diterima, usus besar dapat dibagi menjadi belahan kiri dan kanan. Usus besar sebelah kanan yang mencakup sekum, kolon ascendens, dan dua per tiga proksimal kolon transversum disuplai oleh arteri mesenterika superior. Usus besar sebelah kiri yang mencakup satu per tiga distal kolon transversum, kolon descendens, sigmoid, dan proksimal rektum, disuplai oleh arteri mesenterika inferior (Beckmann *et al.*, 2015).

Tanda dan gejala dari KKR sangat variatif dan tidak spesifik, akan tetapi gejala awal yang timbul dapat menentukan besar dan lokasi dari tumor. Tumor yang berada di sisi kanan kolon dapat menyebabkan obstruksi karena lumen yang relatif lebih besar dan feses yang masih encer. Gejala klinis yang dapat



timbul antara lain rasa penuh, nyeri perut, perdarahan, dan anemia yang simtomatis. Tumor yang berada di sisi kiri kolon dapat mengakibatkan perubahan pola defekasi akibat iritasi dan respon refleks, perdarahan, mengecilnya ukuran feses, dan konstipasi (Beckmann *et al.*, 2015; Dekker *et al.*, 2019).

Sebelum muncul gejala akut, KKR dapat menyebabkan gejala-gejala subakut. Tumor yang berada di kolon kanan jarang menyebabkan perubahan pola defekasi, meskipun tumor tersebut memiliki ukuran yang relatif besar. Tumor yang memproduksi mukus dapat menyebabkan diare. Kebanyakan pasien tidak menyadari bahwa feses mereka berubah menjadi gelap. Kehilangan darah dalam keadaan kronis dapat menyebabkan anemia defisiensi besi (ADB). Apabila seorang wanita post-menopause atau pria dewasa mengalami ADB, maka kemungkinan KKR harus dipikirkan, serta pemeriksaan yang tepat harus dilakukan. Oleh karena perdarahan yang disebabkan oleh tumor bersifat intermiten, hasil negatif dari *fecal occult blood test* tidak dapat menyingkirkan kemungkinan adanya KKR. Nyeri perut bagian bawah biasanya berhubungan dengan tumor yang berada pada kolon kiri, yang mereda setelah defekasi. Gejala lain yang jarang ditemukan adalah penurunan berat badan dan demam. Meskipun jarang, KKR juga dapat menjadi tempat utama intususepsi (Beckmann *et al.*, 2015; Dekker *et al.*, 2019).

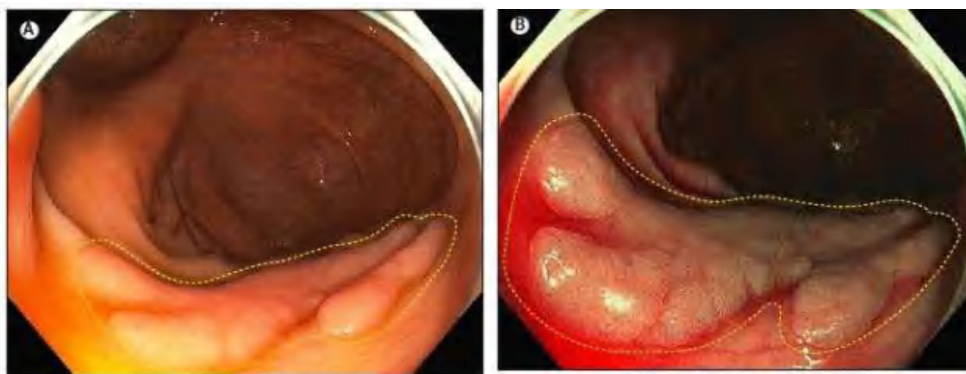
Obstruksi atau perforasi merupakan gejala akut dari KKR. Oleh sebab itu, pasien lanjut usia dengan gejala obstruksi memiliki kecenderungan yang tinggi terhadap KKR. Hampir 10% pasien KKR datang dengan gejala obstruksi total yang merupakan sebuah keadaan gawat darurat dan membutuhkan penegakan diagnosis serta tatalaksana pembedahan yang cepat dan tepat. Pasien-pasien dengan gejala obstruksi yang total dapat mengeluhkan tidak dapat flatus atau defekasi, disertai dengan kram perut dan perut yang tegang. Jika obstruksi berlanjut dan tidak tertangani, maka dapat terjadi iskemia dan nekrosis kolon, atau peritonitis hingga sepsis. Perforasi tumor primer dapat terjadi dan sering dimisdiagnosis sebagai divertikulosis akut. Apabila KKR bermetastasis ke hepar, maka gejala gatal dan dapat muncul sebagai gejala KKR yang pertama kali dikeluhkan oleh Beckmann *et al.*, 2015; Dekker *et al.*, 2019).



2.1.7 Diagnosis

Diagnosis KKR dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik, laboratorium, dan *imaging*. Akan tetapi, diagnosis pasti KKR harus ditegakkan secara histopatologis. KKR biasanya merupakan penyakit yang asimtomatis hingga KKR mencapai stadium yang lanjut. Pasien dengan gejala perdarahan pada feses, perubahan pola defekasi, serta penurunan berat badan yang tidak intensional harus diperiksa lebih lanjut (Dekker *et al.*, 2019).

Pemeriksaan laboratorium paling awal yang dapat dilaksanakan pada KKR adalah pemeriksaan darah lengkap. Terdapat beberapa indikator yang dapat dilihat pada pemeriksaan darah lengkap yang memiliki hubungan dengan KKR, salah satunya adalah RDW. Selain pemeriksaan darah lengkap, pemeriksaan *carcinoembryonic antigen* (CEA) dapat dilakukan untuk memperkirakan prognosis KKR. CEA yang tinggi saat diagnosis menunjukkan prognosis yang buruk, sedangkan CEA yang tinggi setelah operasi dapat mengindikasikan penyakit KKR residual (Dekker *et al.*, 2019).



Gambar 2.6. Lesi awal KKR sebagai polip datar (Dekker *et al.*, 2019).

Kolonoskopi merupakan pilihan utama untuk mendiagnosis KKR. Identifikasi lesi yang sudah lanjut dapat dengan mudah ditemukan, akan tetapi KKR dapat ditemukan sebagai lesi mukosa yang ringan, seperti polip datar yang secara lateral. Beberapa modalitas *imaging* lainnya seperti CT-scan atau MRI dapat dilaksanakan untuk menentukan lokasi spesifik dan menentukan *staging*



dari KKR. CT-scan sering digunakan untuk menentukan lokasi dan melihat metastasis ke hepar dan paru-paru, sedangkan MRI lebih sering digunakan untuk melihat metastasis ke hepar (Dekker *et al.*, 2019).

2.1.8 Stadium

American Joint Committee of Cancer (AJCC) mengeluarkan rekomendasi penentuan stadium KKR berdasarkan sistem TNM pada tahun 2018. Klasifikasi stadium AJCC VIII (2018) dapat dilihat di bawah (Amin *et al.*, 2017). Sebuah perbedaan yang didapatkan antara AJCC VIII (2018) dan AJCC VII (2016) adalah adanya stadium yang menggambarkan metastasis peritoneal (Tong *et al.*, 2018).

Tumor Primer (T)

Tx : tumor primer tidak dapat dinilai

T0 : tidak ada tumor primer yang ditemukan

Tis : karsinoma in situ, terbatas di dalam epitel atau menembus laminapropia

T1 : tumor menginvasi submukosa

T2 : tumor menginvasi muskularis propia

T3 : tumor menembus muskularis propia hingga ke jaringan lemak kolorektal

T4 : tumor menginvasi organ atau struktur lain secara langsung

T4a : tumor penetrasi hingga ke peritoneum visceralis

T4b : tumor menginvasi atau menempel pada organ atau struktur lain langsung

Kelenjar limfe regional (N)

Nx : kelenjar limfe regional tidak dapat dinilai

N0 : tidak ada metastasis limfe node dan tidak ada *tumor deposit* (TD)

N1 : metastasis ke 1-3 kelenjar limfe regional
N1a : metastasis ke 1 kelenjar limfe regional

N1b : metastasis ke 2-3 kelenjar limfe regional

N1c : tidak ada metastasis kelenjar limfe regional, tetapi ditemukan TD submukosal, mesangial, atau jaringan para-kolorektal yang terbungkus oleh



m

etastasis ke 4 atau lebih kelenjar limfe regional

etastasis ke 4-6 kelenjar limfe regional

N2b : metastasis ke 7 atau lebih kelenjar limfe regional

Metastasis jauh (M)

Mx : metastasis tidak dapat dinilai

M0 : tidak ada metastasis jauh

M1 : ditemukan metastasis jauh

M1a : metastasis terbatas pada satu organ atau lokasi

M1b : metastasis lebih dari satu organ atau lokasi

M1c : metastasis peritoneum dengan atau tanpa metastasis organ lain

Tabel 2.2. Klasifikasi Stadium KKR menurut AJCC VII (2018) (Amin *et al.*, 2017).

Stadium AJCC VII (2018)	Pengelompokan
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
	T2 N0 M0
Stadium IIA	T3 N0 M0
Stadium IIB	T4a N0 M0
Stadium IIC	T4b N0 M0
Stadium IIIA	T1 N1/N1c M0T2 N1/N1c M0
	T1 N2a M0
Stadium IIIB	T3/T4a N1/N1c M0T2/T3 N2a M0
	T1/T2 N2b M0
Stadium IIIC	T4a N2a M0
	T3/T4a N2b M0T4b N1/N2 M0
Stadium IVA	T apapun N apapun M1a
Stadium IVB	T apapun N apapun M1b
Stadium IVC	T apapun N apapun M1c

2.1.9 Tatalaksana

KKR sepatutnya ditangani secara multidisiplin yang dapat melibatkan beberapa spesialisasi (dan/atau sub-spesialisasi), baik dalam bidang gastroenterologi, bedah digestif, onkologi medis, dan radioterapi. Tatalaksana dapat menjadi berbeda untuk setiap pasien. Hal ini dikarenakan pilihan dan jenis terapi yang dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti stadium kanker, jenis histopatologis, gambaran histopatologis, efek samping potensial, kondisi pasien,



dan preferensi pasien. Secara umum, pembedahan merupakan modalitas utama untuk kanker stadium dini dengan tujuan kuratif, sedangkan kemoterapi merupakan pilihan pertama untuk kanker stadium lanjut dengan tujuan paliatif. Radioterapi juga merupakan salah satu modalitas utama terapi KKR. Saat ini, terapi biologis (*targeted therapy*) menggunakan antibodi monoklonan dapat diberikan dalam berbagai situasi klinis, baik sebagai obat tunggal atau dikombinasi dengan modalitas terapi lainnya (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

2.1.9.1 Terapi endoskopi

Terapi endoskopik dilakukan untuk polip kolorektal yang menonjol hingga ke lumen. Metode yang digunakan untuk polipektomi tergantung pada ukuran, bentuk, dan tipe histopatologinya. Biopsi polip dapat dilakukan sebelum menentukan tindakan yang sesuai dengan kondisi pasien, dengan mengambil 4-6 spesimen untuk lesi yang kecil atau 8-10 pasien untuk lesi yang besar. Beberapa tindakan yang dapat dilakukan antara lain eksisi lokal (polipektomi sederhana), eksisi transanal, atau *transanal endoscopic microsurgery* (TEM) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

2.1.9.2 Terapi pembedahan

Salah satu teknik pembedahan yang dapat dilakukan untuk kanker kolon adalah kolektomi dan reseksi KGB regional *en-bloc*. Teknik ini diindikasikan untuk kanker kolon yang masih dapat direseksi tanpa ada metastasis yang jauh. Luas kolektomi yang dilakukan akan menyesuaikan dengan lokasi tumor, jalan arteri yang berisi kelenjar limfe, serta kelenjar lainnya yang berasal dari pembuluh darah yang mengarah ke tumor dengan batas sayatan yang bebas tumor (R0). Pada reseksi kelenjar limfe, minimal 12 kelenjar limfe ditemukan untuk menegaskan stadium N (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).



Tabel 2.3. Rangkuman penatalaksanaan kanker rektum (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Stadium	Terapi
Stadium I	Eksisi transanal (TEM) atau reseksi transabdominal + pembedahan teknik TME bila risiko tinggi, observasi
Stadium IIA-IIIC	Kemoterapi neoadjuvan (5-FU/RT jangka pendek atau capecitabine/RT jangka pendek) Reseksi transabdominal (AR atau APR) dengan teknik TME dan terapi adjuvan (5-FU ± leucovorin atau FOLFOX atau CapeOX)
Stadium IIIC dan/atau <i>locally unresectable</i>	Neoadjuvan: 5-FU/RT atau Cape/RT atau 5FU/Leuco/RT (RT: jangka panjang 25x), reseksi transabdominal + teknik TME bila memungkinkan dan adjuvan pada T apapun (5-FU ± leucovorin atau FOLFOX atau CapeOx)
Stadium IV A/B (metastasis/ <i>resectable</i>)	Kombinasi kemoterapi Reseksi <i>staged/synchronous</i> lesi metastasis + lesi rektum atau 5-FU/RT pelvis. Lakukan penilaian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.
Stadium IV A/B (metastasis, <i>borderline resectable</i>)	Kombinasi kemoterapi atau 5-FU/pelvic RT. Lakukan penilaian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.
Stadium IV A/B (metastasis <i>synchronous</i> , <i>unresectable</i> , atau secara medis tidak dapat dioperasi)	Bila simptomatik, terapi simptomatis: reseksi atau stoma atau kolon <i>stenting</i> . Lanjutkan dengan kemoterapi paliatif untuk kanker lanjut. Bila asimtomatik, berikan terapi non-bedah lalu nilai ulang untuk menentukan kemungkinan reseksi.



selanjutnya, teknik pembedahan yang dapat dilakukan untuk kanker rektum adalah reseksi abdominoperineal dan reseksi *sphincter- saving* anterior atau rektal rendah. Batas reseksi distal telah berulang kali direvisi, dari yang

dulunya 5 cm menjadi 2 cm. Apabila dihubungkan dengan kekambuhan lokal dan ketahanan hidup, tidak ada perbedaan yang ditemukan mulai batas reseksi 2 cm atau lebih.(Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017)

Tabel 2.4. Rangkuman penatalaksanaan kanker kolon (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017)

Stadium	Terapi
Stadium 0	Eksisi lokal atau polipektomi sederhana Reseksi <i>en-bloc</i> segmental untuk lesi yang tidak memenuhi syarat eksisi lokal
Stadium I	<i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis tanpa kemoterapi adjuvan
Stadium II	<i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis Terapi adjuvan setelah pembedahan pada pasien dengan risiko tinggi
Stadium III	<i>Wide surgical resection</i> dengan anastomosis Terapi adjuvan setelah pembedahan
Stadium IV	Reseksi tumor primer pada kasus KKR dengan metastasis yang dapat direseksi Kemoterapi sistemik pada kasus KKR dengan metastasis yang tidak dapat direseksi dan tanpa gejala

Selain itu, bedah laparoskopik dapat dilakukan sebagai terapi KKR. Bukti-bukti yang diperoleh dari beberapa uji acak terkontrol dan penelitian kohort memperlihatkan bahwa bedah laparoskopik untuk KKR memiliki kelebihan dibandingkan dengan bedah konvensional, antarlain berkurangnya nyeri pasca operasi, penggunaan analgetika, lama rawat di rumah sakit, dan perdarahan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Kemoterapi dapat dilakukan sebagai terapi adjuvan, neoadjuvan, atau paliatif. Penentuan tujuan kemoterapi dilakukan berdasarkan pertimbangan stadium penyakit, risiko kekambuhan, dan *performance status* (PS) dari pasien. Terapi direkomendasikan untuk KKR stadium III dan stadium II dengan risiko mlah kelenjar limfe terambil < 12 buah, tumor diferensiasi buruk, invasi limfatik/perineural, obstruksi/perforasi, dan pT4). Sebelum kemoterapi penting untuk melakukan pemeriksaan darah lengkap, uji fungsi hati, uji



fungsi ginjal, serta elektrolit darah (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Khusus untuk kanker rektum, modalitas radioterapi menjadi salahsatu opsi untuk terapi. Radiasi pada kanker rektum dapat tumor *resectable* maupun *non-resectable*, dengan tujuan untuk mengurangi risiko kekambuhan lokal, terutama pada pasien dengan gambaran histopatologis yang buruk dan dengan prognosis yang buruk. Selain itu, radiasi juga dapat meningkatkan prosedur preservasi sfingter, meningkatkan tingkat resektabilitas tumor lokal jauh atau tidak *resectable*, serta mengurangi jumlah sel tumor yang viabel sehingga dapat mengurangi kemungkinan terjadinya kontaminasi sel tumor dan penyebaran sel tumor melalui aliran darah pada saat operasi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

2.1.9.3 Prognosis

Data dari *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) yang diperantarai oleh *National Cancer Institute* (NCI) menyediakan data statistik kesintasan untuk KKR. Meskipun demikian, pengelompokkan SEER tidak berdasarkan stadium TNM, tetapi berdasarkan stadium lokal, regional, maupun jauh (Qiu *et al.*, 2015).

Tabel 2.5. 5-year survival rates KKR (Qiu *et al.*, 2015).

Stadium SEER	Kanker Kolon	Kanker Rektum
Lokal	91%	89%
Regional	72%	72%
Jauh	14%	16%
Rata-rata	63%	67%

2.2 Red Blood Cell Distribution Width (RDW)

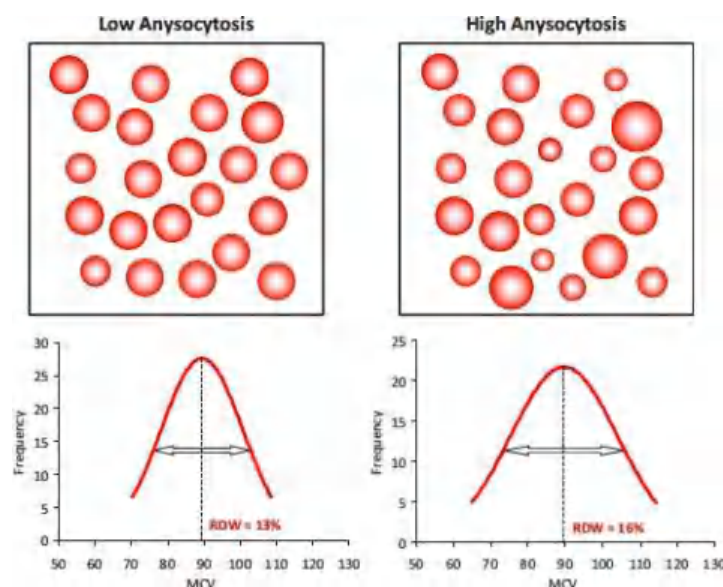
Eritrosit (sel darah merah) merupakan tipe sel darah yang paling banyak beredar dalam tubuh. Fungsi dari eritrosit adalah untuk menghantarkan oksigen dari paru-paru ke jaringan perifer. Eritrosit tidak memiliki nukleus dan memiliki



bikonkaf, datar namun menekuk pada bagian sentral. Pada manusia, memiliki diameter 6-8 mikrometer dengan ketebalan 2 mikrometer. fisiologis eritrosit adalah 80-100 fL. Pada keadaan tertentu, volume

eritrosit dapat menjadi besar maupun kecil. Hal ini menjadi mungkin karena adanya plastisitas instrinsik membran plasma dari eritrosit dan isi molekul intraselular (yang kebanyakan adalah hemoglobin) yang sedikit. Eritrosit dapat membesar hingga 150 fL (makrositosis) atau mengecil hingga 60 fL (mikrositosis) tanpa adanya kerusakan kontinuitas membran dan jejas pada sel (Salvagno *et al.*, 2015).

RDW merupakan salah satu parameter yang ditampilkan pada pemeriksaan darah lengkap. RDW digunakan untuk mengukur heterogenisitas ukuran eritrosit yang beredar dalam tubuh manusia. Secara tidak langsung, RDW dapat disebutkan sebagai kuantifikasi dari keadaan anisositosis (variasi ukuran eritrosit), dan dapat menggambarkan poikilositosis (variasi bentuk eritrosit) pada tingkatan tertentu. Nilai RDW didapatkan dari perhitungan secara tidak langsung terhadap *mean corpuscular volume* (MCV), sehingga hasil dari RDW sangatlah dipengaruhi oleh rerata volume eritrosit, atau MCV itu sendiri. MCV dan RDW dinilai dari histogram eritrosit. Akan tetapi, MCV dihitung dari seluruh luas area dibawah kurva, sedangkan RDW hanya dihitung dari basis tengah histogram eritrosit (Salvagno *et al.*, 2015; Song *et al.*, 2018).



Gambar 2.7. Hubungan Anisositosis dan RDW (Salvagno *et al.*, 2015).



terdapat dua indikator pemeriksaan RDW, yakni *RBC distribution width-coefficient* (RDW-CV) dan *RBC distribution width-standard deviation* (D). Nilai RDW-CV dapat diukur dengan formula: (Salvagno *et al.*, 2015)

$$RDW = \frac{\text{Standar Deviasi RDW (1SD)}}{\text{Rerata MCV}} \times 100$$

Nilai normal RDW-CV berkisar antara 11,5% - 14,5%. Di satu sisi, RDW-SD merupakan nilai perhitungan lebar kurva distribusi yang diukur pada frekuensi 20%. Nilai normal RDW-SD adalah 39 – 47 fL. Nilai RDW yang tinggi menandakan besarnya variasi ukuran sel. Nilai RDW-CV sangat bermanfaat untuk digunakan sebagai indikator anisositosis ketika nilai MCV normal atau rendah, dan ketika anisositosis sulit dideteksi. Akan tetapi, nilai RDW-CV menjadi kurang akurat apabila digunakan pada nilai MCV yang tinggi. RDW-SD secara teori lebih akurat untuk menilai anisositosis terhadap nilai MCV yang bervariasi, akan tetapi, keterbatasan alat menjadi masalah dikarenakan tidak semua laboratorium dapat menghitung kadar RDW-SD pada pemeriksaan darah lengkap (Salvagno *et al.*, 2015).

Kadar RDW dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah hormon eritropoietin. Hormon eritropoietin meregulasi produksi sumsum tulang, serta maturasi dan ketahanan hidup dari eritrosit. Produksi eritropoietin yang tidak normal dan eritropoietin yang hiporesponsif dapat menaikkan kadar RDW. Selain itu, kadar RDW juga dipengaruhi oleh usia. RDW cenderung meningkat dengan peningkatan usia. Hal ini disebabkan karena menurunnya fungsi dari sumsum tulang saat proses penuaan terjadi. Akan tetapi, jenis kelamin tidak mempengaruhi hal ini. Etnisitas juga mempengaruhi nilai RDW, dimana rerata RDW pada pasien etnis Afrika ditemukan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien etnis Kaukasia atau Asia. Kadar RDW juga dipengaruhi oleh gaya hidup, dimana aktivitas olahraga yang berat dan kondisi hamil trimester akhir dapat meningkatkan kadar RDW (Salvagno *et al.*, 2015).

2.2.1 Implikasi Klinis RDW

Secara tradisional, RDW hanya digunakan untuk menyingkirkan diagnosis anemia, kelainan hematopoiesis, kelainan eritrosit kongenital, dan sistem hematologi lainnya. Akan tetapi, penelitian-penelitian pada tahun terakhir mulai menunjukkan implikasi klinis RDW selain pada



gangguan sistem hematologi.(Li *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019) Pertama, RDW dapat menjadi suatu parameter yang bermanfaat pada kelainan kardiovaskular. RDW memiliki hubungan dengan kadar *B-type natriuretic peptide* (BNP) pada pasien dengan penyakit jantung koroner dan gagal jantung. RDW yang tinggi memiliki hubungan dengan mortalitas dan morbiditas pasien dengan penyakit jantung. Selain itu, RDW yang tinggi juga memiliki hubungan dengankomplikasi transfusi darah seperti perdarahan dan komplikasi vaskular lainnya. RDW yang tinggi juga memiliki hubungan dengan insidensi atrial fibrilasi, kejadian serebrovaskular, penyakit arteri perifer, hingga tromboemboli vena. Keseluruhan hal ini dikaitkan dengan adanya inflamasi yang hebat pada tubuh sehingga mempengaruhi kadar RDW seseorang (Salvagno *et al.*, 2015).

Penelitian awal pada tahun 2004 pertama kali menunjukkan hubungan antara RDW dan malignansi. Kadar RDW yang tinggi memiliki hubungan dengan kanker hematologis seperti *multiple myeloma*, bahkan kanker non-hematologis lainnya, seperti KKR, kanker lambung, kanker prostat, kanker paru-paru, hingga kanker payudara (Salvagno *et al.*, 2015; Hu *et al.*, 2017).

RDW juga memiliki hubungan dengan penyakit diabetes, dimana RDW yang tinggi ditemukan pada pasien dengan hemoglobin terglikasi yang tinggi (>5,8%) yang merupakan salah satu kriteria diagnosis dari diabetes mellitus (DM). RDW yang tinggi juga memiliki hubungan dengan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular dari DM. Beberapa penelitian mendapatkan bahwa pasien DM dengan kadar RDW yang tinggi memiliki setidaknya satu komplikasi dari DM dibandingkan dengan pasien DM dengan kadar RDW yang normal. Meskipun demikian, beberapa penelitian mengemukakan hasil yangbertolak belakang dengan penelitian lainnya yang meneliti tentang hubungan DM dan RDW. Oleh sebab itu, hasil-hasil penelitian diatas masih bersifat kontroversial dan memerlukan penelitian yang lebih lanjut (Salvagno *et al.*, 2015).

RDW yang tinggi memiliki korelasi dengan laju filtrasi ginjal (LFG) dah, sehingga RDW secara tidak langsung memiliki hubungan dengan ginjal akut dan kronis. RDW dapat dijadikan sebagai prediktor mortalitas pasien dengan gangguan ginjal, prediktor stadium gagal ginjal kronis



(GGK), dan prediktor angka keberhasilan transplantasi ginjal (Salvagno *et al.*, 2015).

Selain itu, RDW juga memiliki hubungan dengan penyakit pada hepar. Pada pasien dengan jaundis, RDW yang tinggi ditemukan pada etiologi malignansi dibandingkan dengan etiologi non-malignansi. RDW yang tinggi juga dapat menjadi prediktor mortalitas pada pasien dengan penyakit heparkronis, seperti hepatitis B, *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), sirosis hepatis, karsinoma hepatoselular, hingga sirosis bilier primer (Salvagno *et al.*, 2015).

Menariknya, RDW juga memiliki hubungan dengan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) hingga pneumonia komunitas. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa angka RDW yang tinggi memiliki hubungan dengan tingginya angka kekambuhan PPOK, hingga angka mortalitas pasien pneumonia komunitas (Salvagno *et al.*, 2015).

2.2.2 Hubungan RDW dan KKR

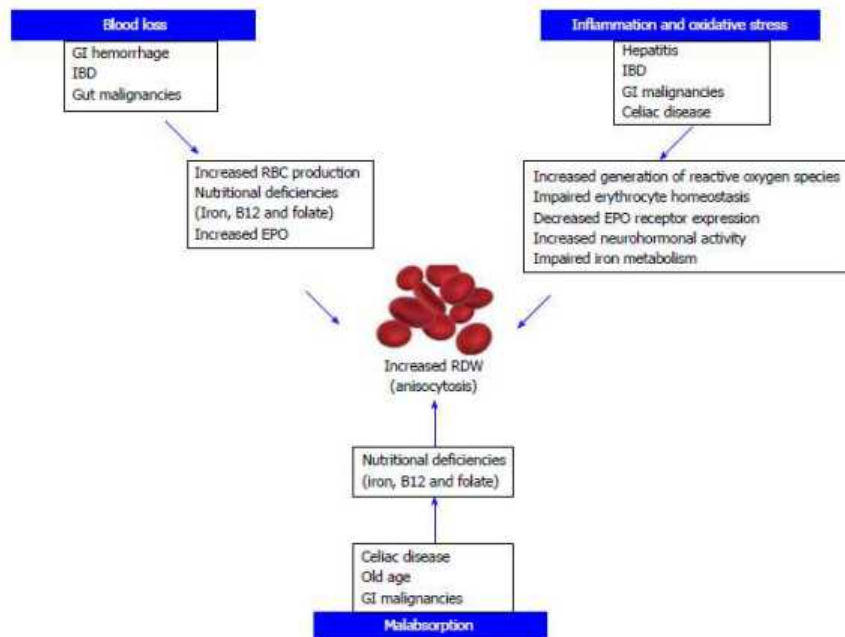
Penelitian yang pertama kali mendeskripsikan hubungan antara RDW dan KKR dilakukan pada tahun 2004, dimana Spell *et al.* menemukan bahwa hampir setengah pasien KKR memiliki nilai RDW yang meningkat, sehingga penelitian ini merekomendasikan bahwa RDW yang tinggi menjadi acuan seseorang untuk melakukan kolonoskopi secepatnya. Penelitian serupa oleh Ay *et al.* juga menemukan bahwa kadar RDW pasien dengan KKR lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan pasien dengan polip kolon, sehingga RDW dapat digunakan sebagai penanda awal tumor kolon yang padat. Penelitian-penelitian lainnya juga mengemukakan bahwa nilai RDW memiliki hubungan dengan stadium kanker dan prognosis buat pasien KKR. Meskipun penelitian-penelitian ini merekomendasikan RDW dapat digunakan untuk memperkirakan prognosis dan sebagai skrining awal, hasil penelitian ini belum dapat digunakan sepenuhnya karena ukuran sampel yang digunakan sangatlah kecil, sehingga penelitian-penelitian serupa yang akan besaran sampel yang lebih besar sangatlah diperlukan untuk menguji temuan penelitian-penelitian ini (Song *et al.*, 2018).



Song et al. pada tahun 2018 melakukan penelitian untuk menilai hubungan antara RDW dan KKR menggunakan 783 sampel pasien KKR yang baru terdiagnosis. Penelitian ini menemukan bahwa RDW memiliki kualitas diagnostik yang kecil untuk membedakan KKR dengan kanker lainnya, akan tetapi RDW memiliki kualitas diagnostik yang sangat baik apabila digabungkan dengan pemeriksaan CEA dan CA19-9, dengan angka sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Selain itu, nilai RDW juga memiliki hubungan yang signifikan dengan stadium tumor dan ukuran dari tumor itu sendiri. Penelitian lainnya oleh Shi et al. pada tahun 2019 melaporkan hasil yang serupa, dimana RDW memiliki hubungan dengan lokasi tumor, tipe histologis, dan stadium klinis KKR.(Song *et al.*, 2018) Akan tetapi, RDW tidak memiliki hubungan dengan metastasis limfatik atau jauh, sehingga RDW tidak memiliki hubungan dengan metastasis KKR itu sendiri.(Shi *et al.*, 2019) Temuan-temuan ini mendukung temuan sebelumnya yang mengatakan bahwa RDW memiliki fungsi potensial sebagai penanda diagnosis dan prognosis dari KKR (Song *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2018; Shi *et al.*, 2019).

Efektivitas tatalaksana KKR sangatlah bergantung terhadap stadium klinis saat diagnosis KKR ditegakkan. Meskipun telah banyak penanda yang dapat digunakan untuk mendiagnosis KKR, kegunaan klinis penanda-penanda tersebut sangatlah terbatas oleh karena biayanya yang mahal. Dalam konteks ini, RDW merupakan parameter hematologis yang dapat menunjukkan keadaan inflamasi sistemik. RDW yang rutin diperiksa pada pemeriksaan darah lengkap dapat menjadi salah satu solusi untuk mendiagnosis KKR (Shi *et al.*, 2019).





Gambar 2.8. Possible mechanisms of increased red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders. GI: Gastrointestinal; RBC: Red blood cell; EPO: Erythropoietin; RDW: Red blood cell distribution width; IBD: Inflammatory bowel disease. (Goyal *et al.*, 2017).

Mekanisme pasti hubungan antara RDW dan KKR masih belum dimengerti sepenuhnya. Akan tetapi, inflamasi pada lingkungan tumor merupakan faktor yang kritikal terhadap perkembangan kanker, yang dipengaruhi juga oleh stres oksidatif. Selain itu, sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, TNF-alfa, dan hepsidin diketahui dapat mencetuskan inflamasi yang akhirnya mempengaruhi RDW. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa RDW memiliki sensitivitas 69% dan spesifisitas 70% untuk mendiagnosis KKR (Shi *et al.*, 2019).

