

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kanker adalah istilah umum untuk sekumpulan besar penyakit kelainan genetik yang bisa muncul dari berbagai macam organ manusia dimana sel yang abnormal bertumbuh di luar kendali menjadi besar dan menyerang ke organ-organ sekitarnya. Kanker adalah salah satu penyebab kematian utama di dunia, dimana diperkirakan terdapat 9,6 juta kematian pada tahun 2018 dan hampir 10 juta pada 2020 (WHO, 2021). Pada tahun 2020, laju insidensi dari kanker adalah 201 dan laju mortalitasnya adalah 100,7 pada pria dan wanita dengan 19.292.789 kasus di dunia, hampir setengah dari jumlah kasus tersebut (49,3%) adalah dari benua Asia dan Indonesia menduduki peringkat ke-4 di antara negara-negara Asia dengan 396.914 kasus baru. Jenis kanker yang masuk dalam 3 besar kanker dengan prevalensi tertinggi di dunia adalah kanker payudara, kanker prostat, dan kanker kolon (Ferlay *et al.*, 2020).

Kanker kolon adalah keganasan yang terjadi di area kolon atau usus besar. Kasus kanker kolon adalah 6% dari seluruh kasus kanker di dunia pada tahun 2020. Angka yang serupa juga ditemukan pada kasus di Asia (6%). Indonesia sendiri berada di peringkat ke-5 di Asia dan peringkat pertama di Asia Tenggara dengan jumlah kasus baru sebanyak 17.638. Kanker kolon di Indonesia memiliki mortalitas tertinggi di Asia Tenggara, dengan estimasi 9.444 kematian pada tahun 2020 (Ferlay *et al.*, 2020). Kanker kolon memiliki banyak jenis dan bentuk. Salah satunya adalah jenis adenokarsinoma yang merupakan lebih dari 90% kanker kolon dan rektum. Jenis-jenis lainnya meliputi adenoskuamosa, sel *spindle*, sel skuamosa, dan yang tidak terdiferensiasi. Adenokarsinoma sendiri memiliki beberapa morfologi, seperti *serrated*, musinosa, dan sel *signet-ring* (Recio-Boiles and Cagir, 2021). Selain itu, diagnosis kanker kolon biasanya disertakan dengan derajat diferensiasi dan stadium atau *staging* berdasarkan sistem tumor, *node*,

metastasis (TNM), dimana T adalah kedalaman invasi (Scott *et al.*, 2020; Recio-Boiles and Cagir, 2021).

Faktor herediter dan lingkungan berperan di dalam perkembangan kanker kolon diperkuat dengan studi-studi epidemiologi. Jenis kelamin pria dan kenaikan usia menunjukkan hubungan yang kuat dengan insidensi penyakitnya. Diperkirakan 10-20% dari seluruh kasus kanker kolon dan rektum berkaitan dengan riwayat penyakit keluarga. Beberapa faktor risiko lingkungan dari kanker kolon adalah merokok, konsumsi alkohol yang berlebihan, kenaikan berat badan, dan konsumsi daging merah. Selain itu, riwayat penyakit diabetes mellitus juga merupakan faktor risiko yang sudah banyak diteliti (Dekker *et al.*, 2019). Gaya hidup yang tidak sehat dan ketidaksadaran masyarakat akan deteksi dini kanker kolorektal menyebabkan kebanyakan kasus kanker kolorektal baru ditemukan di stase lanjut atau metastatik (Sudoyo *et al.*, 2019).

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) atau penyakit perlemakan hati non-alkoholik adalah suatu penyakit di hati yang ditandai dengan adanya akumulasi lemak di dalam hati atau steatosis. Prevalensi global dari NAFLD meningkat dalam beberapa tahun terakhir. NAFLD dianggap sebagai penyakit hati kronis yang paling sering ditemukan di dunia. Salah satu studi menemukan bahwa di Indonesia, perlemakan hati terjadi di 30% dari populasinya. NAFLD merujuk kepada perubahan dari steatohepatitis, fibrosis hati, hingga akhirnya menuju ke sirosis hati. Faktor risiko dari NAFLD adalah obesitas, resistensi insulin, intoleransi glukosa, dan dislipidemia. Obesitas adalah faktor risiko tersering dan yang paling banyak diteliti dari NAFLD. Faktanya, seluruh spektrum dari obesitas, dari *overweight* hingga obesitas berat, memiliki hubungan dengan NAFLD. Prevalensi obesitas sendiri di Indonesia meningkat dengan sangat cepat sejak 1993, bahkan laju kenaikannya mencapai 1,5 sampai 2 kali lebih cepat daripada data global. Hal ini menyebabkan NAFLD juga prevalen dengan meningkatnya kejadian obesitas (Chalasanani *et al.*, 2018; Parizadeh *et al.*, 2019; Prasetya *et al.*, 2017; Smith *et al.*, 2021).

Berdasarkan beberapa penelitian terbaru, ditemukan bahwa NAFLD adalah salah satu faktor risiko dari kanker kolon dan rektum (Parizadeh *et al.*, 2019). Menurut tinjauan pustaka yang dilakukan oleh Mikolasevic *et al.* (2017),

terdapat prevalensi yang signifikan NAFLD pada penderita tumor jinak dan ganas kolon dan rektum dari beberapa penelitian yang dilakukan. Salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Lin et al. (2014) yang menemukan adanya hubungan NAFLD dengan *odds ratio* (OR) sebesar 1,868 dan nilai p 0,001 untuk keganasan kolorektal. Lin et al. juga menemukan bahwa terdapat 17,26% pasien tumor kolon ganas yang memiliki perlemakan hati. Akumulasi lemak di dalam hati akan menyebabkan terjadinya inflamasi di hati. Diperkirakan meningkatnya substansi inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP), interleukin, dan *matrix metalloproteinase* (MMP) berperan dalam memberikan lingkungan yang memungkinkan untuk pertumbuhan tumor di kolorektum. Selain itu, menurunnya kadar adiponektin dalam NAFLD dapat menyebabkan terbentuknya suasana yang mendukung proliferasi sel kanker dan efek anti-apoptosis (Parizadeh et al., 2019). Selain itu, terdapat juga pengaruh perlemakan hati terhadap tingginya derajat diferensiasi sel kanker kolon oleh karena protein *liver fatty acid binding protein* (L-FABP) yang dihasilkan oleh perlemakan hati (Carroll, Roth and Gordon, 1990; Newberry et al., 2019). MMP yang dikeluarkan hati berlemak juga memungkinkan adanya induksi invasi sel kanker yang lebih dalam, menyebabkan meningkatnya kedalaman invasi (Parizadeh et al., 2019; Li et al., 2020). Namun, masih sangat penting untuk mencari tahu faktor-faktor dan mekanisme lebih dalam pada hubungan antara NAFLD dan kanker kolon dan rektum (Chakraborty and Wang, 2020).

Berdasarkan pengetahuan penulis, belum ada penelitian yang mencari prevalensi NAFLD pada pasien kanker kolon dan hubungannya di Indonesia. Belum ada juga penelitian yang meneliti hubungan perlemakan hati dengan gambaran histopatologis adenokarsinoma kolon seperti derajat diferensiasi dan kedalaman invasi. Kemudian, tingginya kasus NAFLD pada masyarakat Indonesia, yaitu 30% dari populasinya, dan tingginya prevalensi dan mortalitas kanker kolon di Indonesia serta laju mortalitas sebesar 100,7 di dunia membuat penulis tertarik untuk meneliti hubungan perlemakan hati non-alkoholik dengan gambaran histopatologi pasien adenokarsinoma kolon di Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSKD). Menurut penulis, penelitian ini penting dilakukan untuk dijadikan acuan bagi masyarakat untuk menghindari faktor risiko NAFLD dan

agar masyarakat dapat melakukan deteksi dini kanker kolorektal dan juga sumber ilmu bagi tenaga kesehatan untuk memberikan edukasi terkait NAFLD yang bisa menjadi faktor risiko kanker kolon. Penulis memilih RSKD dikarenakan rumah sakit tersebut adalah pusat kanker nasional dan menjadi pusat rujukan kasus kanker di Indonesia. Selain itu, kasus kanker kolon di RSKD memiliki jumlah yang banyak dan akan membantu penulis dalam menjalankan penelitiannya.

I.2 Rumusan Masalah

Mengacu kepada uraian latar belakang yang telah dituliskan di atas, maka rumusan masalah yang diajukan penulis adalah:

- a. Bagaimana prevalensi perlemakan hati pada pasien adenokarsinoma kolon di Rumah Sakit Kanker Dharmais?
- b. Bagaimana hubungan keberadaan perlemakan hati dengan gambaran histopatologi adenokarsinoma kolon yaitu derajat diferensiasi dan kedalaman invasi di Rumah Sakit Dharmais?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk melihat prevalensi gambaran perlemakan hati pada pasien adenokarsinoma di Rumah Sakit Kanker Dharmais.

I.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kejadian perlemakan hati dengan gambaran histopatologi adenokarsinoma kolon di RSKD, yaitu derajat diferensiasi dan kedalaman invasi.

I.4 Manfaat Penelitian

I.4.1 Manfaat Teoritis

Menambah pengetahuan mengenai perlemakan hati pada pasien-pasien kanker kolon dan hubungannya dengan progresi dan diferensiasi kanker dilihat dari gambaran histopatologinya.

I.4.2 Manfaat Praktis

a. Manfaat bagi masyarakat

Meningkatkan pengetahuan akan bahaya perlemakan hati terutama bagi pasien kanker kolon untuk menghindari faktor-faktor risiko dari perlemakan hati sehingga masyarakat akan menjadi lebih sehat. Selain itu, manfaat yang bisa diambil adalah untuk menurunkan prevalensi kanker kolon dan perlemakan hati serta meningkatkan deteksi dini kanker kolon agar lebih banyak pasien yang lebih cepat didiagnosis dan ditangani sebelum tumor menjadi lebih ganas.

b. Manfaat bagi universitas

Menambah literatur dan khazanah keilmuan baru mengenai patologi anatomi dan kanker di dalam perpustakaan universitas. Kemudian, penelitian ini dapat menjadi salah satu dari beberapa penelitian pertama di Indonesia yang meneliti hubungan perlemakan hati dengan kanker kolon.

c. Manfaat bagi penulis

Mampu mengaplikasikan hasil penelitian dengan memberikan edukasi kepada pasien kanker kolon untuk menghindari faktor-faktor risiko dari perlemakan hati untuk masa depan penulis sebagai dokter umum. Manfaat lainnya adalah penulis mendapatkan pengetahuan dan pengalaman baru dalam penelitian observasional di rumah sakit.