

**HUBUNGAN ANTARA HIPERTENSI PADA KANKER KOLOREKTAL
DENGAN KEJADIAN METASTASIS**
**Studi Observasional Analitik Pada Pasien Kanker Kolorektal di Rumah
Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2018-2024**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Dannyco Ulfi Bagus Dewanta

30102100053

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2025

LEMBAR PENGESAHAN

**HUBUNGAN ANTARA HIPERTENSI PADA KANKER KOLOREKTAL
DENGAN KEJADIAN METASTASIS
(Studi Observasional Analitik Pada Pasien Kanker Kolorektal di Rumah
Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2018-2024)**

**Yang dipersiapkan dan disusun oleh:
Dannycu Ulfi Bagus Dewanta
30102100053**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji pada tanggal 24 Januari 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji

dr. Vito Mahendra E., M.Si.Med., Sp.B –
KBD

Dr. dr. Eko Setiawan, Sp. B, FINACS

Pembimbing II

Dr. dr. Chodidiah, M.Kes

Dr. dr. Yani Istadi, M.Med, ED



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF, S.H

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dannyco Ulfi Bagus Dewanta

NIM : 30102100053

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

“HUBUNGAN ANTARA HIPERTENSI PADA KANKER KOLOREKTAL DENGAN KEJADIAN METASTASIS Studi Observasional Analitik Pada Pasien Kanker Kolorektal di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2018-2024”

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh dan sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 20 Januari 2025



10000
METERAI
TEMPEL
D57D4AMX123370056

Dannyco Ulfi Bagus
Dewanta

PRAKATA

Puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga dapat menyelesaikan usulan skripsi ini yang diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Usulan skripsi ini berjudul **“Hubungan Antara Hipertensi Pada Kanker Kolorektal Dengan Kejadian Metastasis (Studi Observasional Analitik Pada Pasien Kanker Kolorektal di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2018-2024)”**. Dengan selesainya usulan skripsi ini, izinkanlah saya sebagai penulis mengucapkan terima kasih dan memberikan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF., S.H., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Menik Sahariyani, M.Sc, selaku Ketua Program Studi Pendidikan Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. dr. Vito Mahendra E, M.Si.Med, Sp. B - KBD dan Dr. dr. Chodijah, M.kes selaku dosen pembimbing yang telah sabar dan ikhlas untuk meluangkan waktu, tenaga, serta pikiran dalam memberikan bimbingan, motivasi, dan saran sehingga penyusunan usulan skripsi ini dapat selesai.
4. Dr. dr. Eko Setiawan, Sp. B, FINACS dan Dr. dr. Yani Istadi, M.Med, ED sebagai dosen penguji yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, serta

memberikan masukan kritis yang sangat berharga dalam menyempurnakan usulan skripsi ini.

5. Pak dimas dan seluruh karyawan rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
6. Kedua orang tua saya, Bapak Darwanto, A.Md dan Ibu Ninik Suryani, S.Pd., yang telah memberikan dukungan, semangat, motivasi, dan doa kepada penulis dalam proses penyusunan sampai penyelesaian usulan skripsi ini.
7. Saudara saya Hanaufa Tajmar Rafidewanta dan Vannisa Soraya Dewanti yang telah memberikan semangat yang tak terbatas dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Seluruh Sahabat Kontrakan saya (Vicky, Naufal, Gatra, Rival, Abdul, Mirza, Savine, Daud, Akbar, Rafie) dalam memberikan dukungan serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Seluruh teman-teman Asisten Laboratorium Histologi Angkatan 21 (Vicky, Hanafi, Vidya, Maulida, Meivyta, Amel, Calista, Alya, Alifia) yang senantiasa memberikan dukungan serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Seluruh responden dalam penelitian ini.

Penulis menyadari apabila usulan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari para pembaca. Akan tetapi, penulis berharap usulan skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca, khususnya dalam dunia kesehatan.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Semarang, 14 Januari 2024
Penulis,



Dannyco Ulfi Bagus
Dewanta



DAFTAR ISI

| | |
|-----------------------------------|------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| SURAT PERNYATAAN | iii |
| PRAKATA..... | iv |
| DAFTAR ISI | vii |
| DAFTAR GAMBAR | x |
| DAFTAR TABEL..... | xi |
| DAFTAR LAMPIRAN | xii |
| DAFTAR SINGKATAN | xiii |
| INTISARI..... | xiv |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1. Latar Belakang Masalah | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah..... | 5 |
| 1.3. Tujuan Penelitian | 5 |
| 1.3.1. Tujuan Umum | 5 |
| 1.3.2. Tujuan Khusus..... | 6 |
| 1.4. Manfaat Penelitian | 6 |
| 1.4.1. Manfaat Teoritis | 6 |
| 1.4.2. Manfaat Praktis | 6 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 8 |
| 2.1. Metastastasis | 8 |
| 2.1.1. Definisi..... | 8 |
| 2.1.2. Teori Metastasis | 9 |
| 2.1.3. Mekanisme | 17 |
| 2.1.4. Lokasi Metastasis..... | 20 |
| 2.2. Hipertensi..... | 23 |
| 2.2.1. Pengertian Hipertensi..... | 23 |

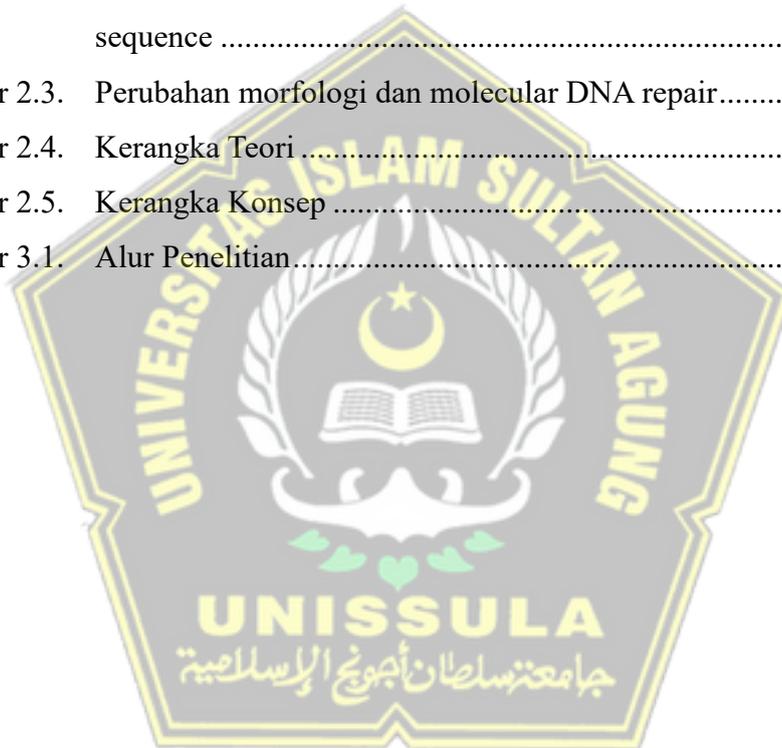
| | | |
|--------------------------------|--|----|
| 2.2.2. | Klasifikasi Hipertensi..... | 24 |
| 2.3. | Kanker Kolorektal..... | 25 |
| 2.3.1. | Pengertian Kanker Kolorektal..... | 25 |
| 2.3.2. | Anatomi dan Histologi..... | 25 |
| 2.3.3. | Epidemiologi..... | 28 |
| 2.3.4. | Etiopatogenesis..... | 29 |
| 2.3.5. | Patogenesis..... | 30 |
| 2.3.6. | Faktor Resiko..... | 31 |
| 2.3.7. | Stadium..... | 32 |
| 2.3.8. | Diagnosis..... | 34 |
| 2.3.9. | Tatalaksana..... | 38 |
| 2.3.10. | Prognosis..... | 40 |
| 2.4. | Kerangka Teori..... | 41 |
| 2.5. | Kerangka Konsep..... | 45 |
| 2.6. | Hipotesis..... | 45 |
| BAB III METODE PENELITIAN..... | | 46 |
| 3.1. | Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian..... | 46 |
| 3.2. | Variabel dan Definisi Operasional..... | 46 |
| 3.2.1. | Variabel Penelitian..... | 46 |
| 3.2.2. | Definisi Operasional..... | 46 |
| 3.3. | Populasi dan Sampel..... | 48 |
| 3.3.1. | Populasi penelitian..... | 48 |
| 3.3.2. | Sampel Penelitian..... | 49 |
| 3.4. | Instrumen dan Bahan Penelitian..... | 51 |
| 3.4.1. | Instrumen Penelitian..... | 51 |
| 3.4.2. | Bahan Penelitian..... | 51 |
| 3.5. | Cara Penelitian..... | 51 |
| 3.6. | Tempat dan Waktu..... | 52 |
| 3.6.1. | Tempat..... | 52 |
| 3.6.2. | Waktu..... | 52 |

| | |
|--|----|
| 3.7. Alur Penelitian | 53 |
| 3.8. Analisis Hasil | 54 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 55 |
| 4.1. Hasil Penelitian | 55 |
| 4.1.1. Distribusi Karakteristik Responden Pasien Kanker Kolorektal Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang | 55 |
| 4.1.2. Deskriptif Data Hipertensi dan Metastasis | 58 |
| 4.1.3. Hubungan Penyakit Kanker Kolorektal Dengan Hipertensi dengan Kejadian Metastasis | 58 |
| 4.2. Pembahasan | 59 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | 65 |
| 5.1. Kesimpulan | 65 |
| 5.2. Saran | 65 |
| 5.2.1. Bagi Peneliti Selanjutnya | 65 |
| DAFTAR PUSTAKA | 67 |
| LAMPIRAN | 73 |



DAFTAR GAMBAR

| | | |
|-------------|--|----|
| Gambar 2.1. | Kaskade invasi-metastasis: invasi lokal sel kanker kolorektal ke matriks sekitarnya (Langkah 1), intravasasi ke dalam sistem peredaran darah (pembuluh darah/pembuluh limfatik) (Langkah 2), transportasi sistemik (Langkah 3), ekstravasasi (Langkah 4), kolonisasi organ jauh (hati/peritoneum) (Langkah 5) (Pretzsch <i>et al.</i> , 2019). | 20 |
| Gambar 2.2. | Perubahan morfologi dan molecular di adenoma -carcinoma sequence | 30 |
| Gambar 2.3. | Perubahan morfologi dan molecular DNA repair..... | 31 |
| Gambar 2.4. | Kerangka Teori | 44 |
| Gambar 2.5. | Kerangka Konsep | 45 |
| Gambar 3.1. | Alur Penelitian..... | 53 |



DAFTAR TABEL

| | | |
|------------|--|----|
| Tabel 2.1. | Klasifikasi Hipertensi Menurut AHA & JNC VIII, 2014..... | 24 |
| Tabel 2.2. | Klasifikasi Hipertensi Menurut Kementerian Kesehatan, 2016..... | 24 |
| Tabel 2.3. | Klasifikasi TNM dalam NCCN 2018..... | 32 |
| Tabel 2.4. | Klasifikasi stadium dalam TNM dan Duke..... | 33 |
| Tabel 2.5. | Derajat Diferensiasi dalam American Cancer Society | 33 |
| Tabel 4.1. | Karakteristik Responden Pasien Hipertensi Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang | 56 |
| Tabel 4.2. | Karakteristik Responden Pasien Metastasis Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang | 57 |
| Tabel 4.3. | Deskriptif Data Hipertensi Dan Metastasis Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang | 58 |
| Tabel 4.4. | Analisis Hubungan Penyakit Kanker Kolorektal Dengan Hipertensi dengan Kejadian Metastasis | 59 |



DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|---|----|
| Lampiran 1. Rekapitulasi Data Penelitian..... | 73 |
| Lampiran 2. SPSS | 76 |
| Lampiran 3. Ethical Clearance | 77 |
| Lampiran 4. Surat Izin penelitian RSISA | 78 |
| Lampiran 5. Surat Selesai Penelitian | 79 |
| Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian..... | 80 |
| Lampiran 7. Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi..... | 83 |



DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-----------|---|
| NCD | : Non-Communicable Disease |
| SGOT | : Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase |
| SGPT | : Serum Glutamic Piruvic Transaminase |
| RCC | : Renal Cell Carcinoma |
| HER2 | : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 |
| ITH | : Intratumoral Heterogenitas |
| SCNA | : Somatic Copy-Number Alterations |
| SNV | : Single Nucleotide Variation |
| INDEL | : insertion deletions |
| NRXN1 | : Neurexin 1 |
| NLGN1 | : Neuroglin 1 |
| EMT | : Epithelial Mesenchym Transition |
| mOS | : median Overall Survival |
| CSM | : Cancer Specific Mortality |
| RAS | : Renin-Angiotensin System |
| ANG II | : Angiotensin II |
| ACE | : Angiotensin Converting Enzyme |
| AT1R/AT2R | : Angiotensin 1 Receptor/Angiotensin 2 Receptor |
| VEGF | : Vascular Endothelial Growth Factor |
| FAP | : Familial Adenomatosa Polyposis |
| ACS | : American Cancer Society |

INTISARI

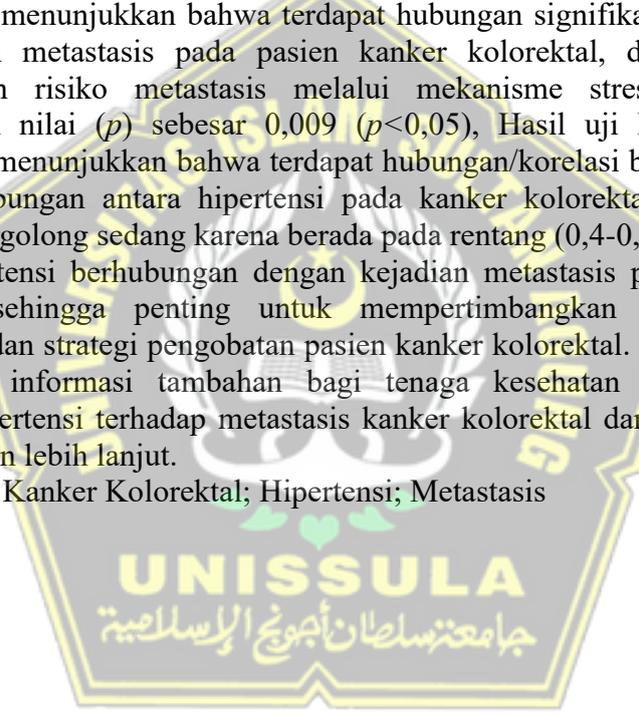
Kanker kolorektal merupakan salah satu kanker dengan insidensi dan angka kematian tertinggi di dunia, terutama pada pasien stadium lanjut yang sering mengalami metastasis. Hipertensi, sebagai salah satu komorbid, diduga memengaruhi proses metastasis melalui mekanisme stres oksidatif. Namun, penelitian yang menghubungkan keduanya masih terbatas, khususnya di Indonesia.

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cohort retrospektif*. Data diambil dari rekam medis pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018-2024. Variabel yang dianalisis meliputi hipertensi dan kejadian metastasis.

Hasil menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara hipertensi dan kejadian metastasis pada pasien kanker kolorektal, di mana hipertensi meningkatkan risiko metastasis melalui mekanisme stres oksidatif. Hasil menunjukkan nilai (p) sebesar 0,009 ($p < 0,05$), Hasil uji Korelasi Koefisien Kontingensi menunjukkan bahwa terdapat hubungan/korelasi bermakna, dan hasil kekuatan hubungan antara hipertensi pada kanker kolorektal dengan kejadian metastasis tergolong sedang karena berada pada rentang (0,4-0,6).

Hipertensi berhubungan dengan kejadian metastasis pada pasien kanker kolorektal, sehingga penting untuk mempertimbangkan faktor ini dalam penanganan dan strategi pengobatan pasien kanker kolorektal. Penelitian ini dapat memberikan informasi tambahan bagi tenaga kesehatan dalam memahami pengaruh hipertensi terhadap metastasis kanker kolorektal dan menjadi referensi bagi penelitian lebih lanjut.

Kata Kunci: Kanker Kolorektal; Hipertensi; Metastasis



UNISSULA
جامعة سلطان أبجوج الإسلامية

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Seiring perkembangan zaman, penyebab perubahan pola penyakit pada Masyarakat disebabkan karena adanya perubahan pada gaya hidup. Permasalahan pada kesehatan masyarakat telah bertransformasi dari penyakit infeksi menjadi penyakit degenerative dan kesehatan. Kanker kolorektal merupakan kanker yang menyerang pada usus besar kolon dan beberapa bagian rektum. Awal mula dari munculnya kanker ketika sel-sel dalam tubuh mulai tumbuh tidak terkendali (abnormal). Tumbuhnya sel yang abnormal di lapisan usus dan rektum dinamakan polip yang nanti akan berubah menjadi kanker (Novitasari dan Mulyadi, 2016). Kanker merupakan penyebab kematian terbanyak kedua di dunia. Pada laki-laki yaitu kanker paru-paru, kanker prostat, kanker kolorektal, kanker perut dan kanker hati (WHO, 2018). Kanker kolorektal telah menjadi penyebab utama ketiga kematian karena kanker di dunia, dan kasus kejadiannya terus meningkat di negara berkembang. Kanker kolorektal juga dikenal sebagai adenokarsinoma kolorektal (Rawla, 2019). Akan tetapi terjadi perbandingan terbalik antara prevalensi kasus kanker kolorektal dengan studi kasus yang masih terbilang sedikit, khususnya di Universitas Islam Sultan Agung Semarang

Kejadian kanker kolorektal (KKR) berada pada peringkat ketiga terbesar di dunia, di tahun 1975 terdapat 783.000 kasus pasien baru dengan

kanker kolorektal. Kemudian diperkirakan naik di tahun 95.520 kasus kanker kolon dan 39.910 kasus kanker rektum, berdasarkan perkiraan dari *American Cancer Society* (ACS) kematian dari kasus ini sebanyak 50.260 pasien di Amerika (American Cancer Society, 2017). Menurut penelitian kanker kolorektal merupakan kanker terbanyak ketiga yang menyerang laki-laki dan perempuan. Kemungkinan perkembangan terjadinya penyakit ini di Amerika Serikat yaitu 5% pada laki-laki dan 4,6% pada perempuan dengan diagnosis pada rata-rata usia penderita sekitar 70 tahun (Arnold *et al.*, 2017). Pada tahun 2022 di Indonesia, kanker kolorektal berada pada posisi keempat dengan jumlah kasus 35.676 (8,7% dari total seluruh kasus kanker di Indonesia yaitu dengan jumlah 408.661). Kejadian kanker kolorektal pada laki-laki sebesar 11,6% dan pada perempuan sebesar 6,3% (Statistics at a Glance, 2022 Top 5 Most Frequent Cancers Number of New Cases 408 661 Number of Deaths 242 988 Number of Prevalent Cases (5-Year), n.d.). Pada sebuah penelitian di RSUP Djamil Padang memperlihatkan bahwa seseorang yang menderita Kanker Kolorektal paling banyak pada rentang usia 46-55 tahun dan pada jenis kelamin laki-laki lebih banyak didapatkan dibandingkan Perempuan. (Astuti *et al.*, 2019).

Di negara-negara seperti Norwegia, Denmark, Hungaria dan Korea Selatan memiliki kejadian yang begitu tinggi yaitu 45 dari 100.000 kejadian pada laki-laki dan 37 dari 1.000.000 pada perempuan, sedangkan pada negara seperti Swedia memiliki kejadian yang lebih rendah yaitu 31 dari 100.000 pada laki-laki dan 25 dari 100.000 pada perempuan (Hulterantz,

2021). Pada observasi yang dilakukan peneliti angka insiden kasus kanker kolorektal di RSI Sultan Agung Semarang mengalami peningkatan dari tahun 2018 hingga tahun 2023 dimana presentasi kenaikan setiap tahun sekitar 16,9%. GLOBOCAN (IARC) tahun 2020 menjelaskan data kanker kolorektal menjadi kasus terbanyak kedua setelah kanker payudara yaitu sebanyak 10% dan menjadikan angka kematian terbanyak kedua oleh karena kanker yaitu sebesar 9,4% (Sung *et al.*, 2021). Kejadian kanker kolorektal yang ada di Indonesia yaitu 12,8 per 100.000 penduduk pada usia dewasa, dengan angka mortalitas 9,5% dari seluruh kasus kanker, menurut data dari kemenkes RI tahun 2018 (*Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Kolorektal*, n.d.). Hal ini dikarenakan oleh prognosis dari setiap pasien yang memiliki perbedaan menurut dari *Union for International Cancer Control* (UICC) dan *American Joint Committee on Cancer* (AJVCC) prognosis masing-masing pasien secara tradisional dipengaruhi oleh stadium kanker tersebut, Dimana semakin rendah resiko kematian pasien dipengaruhi oleh semakin rendah stadiumnya. (Chen *et al.*, 2021)

Hipertensi adalah salah satu penyakit kardiovaskular yang merupakan penyebab kematian utama di dunia. Secara global, diperkirakan 1,3 miliar orang dewasa terkena hipertensi pada tahun 2019 (Michel *et al.*, 1990). Hipertensi merupakan penyakit kronis umum dan salah satu factor resiko yang menyebabkan insiden kanker kolorektal. Pada sebuah penelitian yang dilakukan di Chili disebutkan bahwa penderita hipertensi mempunyai resiko lebih besar terkena kanker payudara (Pareira *et al.*, 2012). Di ketahui bahwa

meningkatnya Reactive Oxygen Species (ROS) akibat dari peningkatan hormon angiotensin II karena hipertensi. Hal ini dapat memicu reaksi stress oksidatif karena adanya peningkatan dari produksi ROS sehingga menyebabkan kerusakan DNA yang selanjutnya bisa memicu terjadinya mutasi gen. Oksigen radikal juga dapat meningkatkan proses angiogenesis pada sel tumor. Pertumbuhan pembuluh darah yang ada di tumor memungkinkan terjadinya metastasis melalui pembuluh darah, yang nantinya akan menyebabkan penyebaran sel kanker. (Han *et al.*, 2017, Brown *et al.*, 2001, Kang, 2002, Viridis *et al.*, 2011). Stimulasi reseptor adrenergic juga diduga berperan dalam perkembangan kanker dan penyebaran metastasis pada berbagai jenis tumor, termasuk kanker kolorektal dan payudara (Wong *et al.*, 2011).

Sekitar 50% pasien kanker kolorektal akan mengembangkan penyakit metastasis. Lokasi metastasis kanker kolorektal yang paling umum adalah hati dan dada, diikuti oleh peritoneum, tulang, dan system saraf. Waktu perkembangan metastasis (*synchronous* vs. *metachronous* pada saat diagnosis), lokalisasinya (misal metastasis kelenjar getah bening peritonium atau jauh) dan jumlah situs metastasis sangat berpengaruh pada prognosinya (Keramida *et al.*, 2019). Hingga 50% pasien kanker kolorektal mengalami endapan hati sinkron (10-20%) atau metachronus (20-30%)(Perdomo *et al.*, 2022). Satu Juta Pasien yang didiagnosis menderita kanker kolorektal yang mengalami metastasis hati terdeteksi sekitar 40-50% di seluruh dunia setiap tahunnya. Apabila reseksi bedah terhadap metastasis

ini bisa dilakukan, maka angka kelangsungan hidup 5 tahun mendekati 35%. Tetapi, kekambuhan sering terjadi dan terjadi pada 75% pasien (Nordlinger *et al.*, 2008).

Berdasarkan latar belakang dan beberapa uraian di atas, penelitian tentang hubungan penderita kanker kolorektal yang mengalami hipertensi dengan angka kejadian metastasis menjadi sangat relevan. Memahami bagaimana insiden kanker kolorektal yang akan mengembangkan penyakit metastasis. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru dan berpotensi dalam meningkatkan hasil pengobatan pasien kanker kolorektal serta pengendalian dari resiko metastasis ke organ lain dari pasien kanker kolorektal yang mengalami hipertensi.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara hipertensi pada kanker kolorektal dengan kejadian metastasis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018-2024?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara hipertensi pada kanker kolorektal dengan kejadian metastasis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018-2024.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui jumlah pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
2. Mengetahui kejadian metastasis terhadap pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018-2024.
3. Mengetahui jumlah pasien kanker kolorektal yang mengalami metastasis akibat dari hipertensi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
4. Mengetahui adanya hubungan antara hipertensi pada kanker kolorektal dengan kejadian metastasis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Pada penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi kepada pembaca mengenai hubungan antara hipertensi pada kanker kolorektal dengan kejadian metastasis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.4.2. Manfaat Praktis

1. Dapat digunakan sebagai bahan evaluasi terhadap penanganan pasien kanker kolorektal sehingga bisa meningkatkan kualitas hidup pasien.

2. Hasil dari penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi bagi peneliti lain yang ingin mengembangkan dan melanjutkan dari penelitian sebelumnya.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Metastastasis

2.1.1. Definisi

Metastasis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas akibat kanker. Hal ini melibatkan adanya interaksi yang kompleks antara sifat sel tumor intrinsik serta interaksi antara sel kanker dan berbagai lingkungan mikro. Sehingga menghasilkan berkembangnya massa sekunder yang berdekatan atau jauh. Supaya penyebarannya berhasil sel-sel metastasis memperoleh sifat-sifat selain yang diperlukan untuk menjadi neoplastic. Kata metastasis pertama kali tercatat pada tahun 1580-an berasal dari kombinasi awalan Yunani atau preposisi “meta” (perubahan) dan “stasis” (keadaan keseimbangan atau berdiri). Dengan demikian, metastasis ini mengacu pada proses dan hasil dari proses tersebut (Welch & Hurst, 2019).

Menurut definisinya, metastasis adalah proses penyebaran ke lokasi sekunder yang dekat atau jauh, tidak bersebelahan dan pembentukan fokus sekunder makroskopis (Welch & Hurst, 2019). Dimana jalur penyebaran yang menghasilkan pola penyebaran paling luas dari metastasis ini adalah melalui aliran darah (yaitu hematogen). Sel-sel metastatic bukan hanya memasuki sistem

kardiovaskular, tetapi beberapa sel tumor bermigrasi sepanjang saraf atau sepanjang sisi basal endotel (Sleeman *et al.*, 2011).

2.1.2. Teori Metastasis

2.1.2.1. Mutasi Germline dan Somatik

Sejak lahir kita memiliki alel dapat secara signifikan meningkatkan risiko kita terkena kanker tertentu atau beberapa jenis kanker. Sindrom yang diwariskan seperti *Li-Fraumeni*, *Lynch*, dan *Hippel-Lindau* semuanya memiliki mutasi pada gen tertentu yang berperan dalam pathogenesis keganasan. Selain itu, perilaku pribadi dan paparan lingkungan dapat menyebabkan kerusakan pada DNA (*Deoxyribo Nucleic Acid*) dan menyebabkan mutasi somatik yang menyebabkan berbagai jenis kanker. Oleh karena itu, seseorang yang merokok dapat terjadi kanker di paru-paru dan kandung kemih. Seseorang yang minum alkohol bisa terkena kanker di tenggorokan dan kerongkongan. *Benzopyrene* dan *etanol* menyebabkan mutasi genetik yang memulai mendorong karsinogenesis.

Namun, jelas juga bahwa tidak semua sel yang terkena germline atau saraf dengan mutasi somatik akan menjadi kanker (Sinn *et al.*, 1967). Jika tidak, seseorang dengan mutasi germline harusnya penuh dengan, karena semua sel dalam tubuhnya mengalami mutasi genetik. Sel-

sel yang rentan akan memperoleh dan mengakumulasi mutasi tambahan yang pada akhirnya menyebabkan keganasan dan metastasis. Namun sel dewasa yang berdiferensiasi tidak mungkin menjadi sel kanker tidak peduli berapa banyak mutasi germline atau somatic yang diperoleh dan terakumulasi (L. Tu *et al.*, 2019a). Paling buruk, tumor ini menjadi hiperplastik dan relatif jinak. Sebaliknya, sel mirip induk nenek moyang kemungkinan besar akan menjadi sel kanker bila sel tersebut dibebani dengan penyimpangan genetik dan non-genetik tertentu. Dengan kata lain, apa yang telah diajarkan pada kita bahwa tentang teori genetika kanker adalah benar, asalkan dipahami dalam konteks teori sel induk kanker yang benar (S. M. Tu *et al.*, 2023).

Menurut teori kanker sel induk, sel asal mengalahkan mutasi yang diinginkan. (Sinn *et al.*, 1967) (L. Tu *et al.*, 2019a). Oleh karena itu, kanker yang berasal dari sel induk nenek moyang lebih cenderung bersifat aneuploid dibandingkan diploid (karena lebih rentan terhadap kerusakan pada pembelahan asimetris). Penelitian ini memperkirakan bahwa kanker tersebut mungkin memiliki mutasi somatic yang lebih sedikit (Turajlic *et al.*, 2018a), (Walter *et al.*, 2012a). Karena kemampuan mirip

batang mengesampingkan mutasi penggerak, banyak mutasi somatic cenderung jarang dan acak dibandingkan tersebar luas dan teratur pada subtipe tumor tertentu yang memiliki lebih banyak sifat batang, meskipun agen penyebabnya (misalnya, *benzopyrene*) pada kanker yang diakibatkannya (misalnya pada paru-paru atau kandung kemih) mungkin sama.

Jika mutasi genetik bukan merupakan penyebab utama atau satu-satunya penyebab kanker, mutasi tersebut mungkin bukan target yang sempurna atau ideal untuk terapi kanker. Namun, mereka dapat menjadi penanda yang berguna untuk melacak asal usul dan garis keturunan kanker. Oleh karena itu, mengetahui mutasi genetik dalam suatu lesi adalah alat yang sangat berharga untuk memastikan diagnosis yang benar dan prognosis yang tepat untuk subtipe tumor tertentu. Dengan mengidentifikasi dan menjelaskan subtipe tumor tertentu, seseorang secara tidak sadar mempraktikkan terapi yang ditargetkan dan tanpa disadari memberikan perawatan yang dipersonalisasi. Tanpa disadari, karena kita menargetkan subtipe tumor, bukan mutasi genetik. Tanpa disadari, karena terkadang kita melakukan hal yang benar dengan alasan yang salah (S. M. Tu *et al.*, 2021).

2.1.2.2. Multi-step carcinogenesis

Inti dari asal muasal metastasis adalah model *multi-step carcinogenesis*. Ketika sebuah sel kanker bertambah dalam ukuran, tingkatan, dan stadium, maka dia akan mendapatkan dan mengakumulasikan lebih banyak mutasi genetik. Jika diasumsikan maka kelainan genetik tersebut berperan penting dalam proliferasi, evolusi, dan penyebaran atau metastasis penyakit ganas (S. M. Tu *et al.*, 2021).

Bertentangan dengan model multi-step carcinogenesis, Turajlic *et al* (Turajlic *et al.*, 2018b) menemukan bahwa karsinoma sel ginjal (RCC) sel jernih metastatik cenderung memiliki lebih sedikit perubahan somatik penggerak (rata-rata 9) dibandingkan dengan tumor primernya (rata-rata 12). Demikian pula, Walter *et al* (Walter *et al.*, 2012b) melaporkan bahwa sindrom myelodysplastic dengan hasil klinis yang lebih buruk memiliki sedikit mutasi genetik (6,7% vs 37,8%). *Cancer Genome Atlas Network* menunjukkan bahwa tumor luminal A dan B mengandung gen yang bermutasi secara signifikan lebih beragam dan berulang dibandingkan subtype basal dan yang diperkaya HER2. Pengamatan penting terhadap profil mutasi fenotip tumor yang berbeda ini bertentangan dengan model *multi-step carcinogenesis*. Mungkin sudah waktunya

bagi kita untuk menilai hipotesis dan menyusun ulang pertanyaan tentang asal usul kanker dan metastasis dari sel induk versus genetik (S. M. Tu *et al.*, 2021).

Turaljic *et al* (Turajlic *et al.*, 2018b) menemukan bahwa hanya sebagian kecil kejadian pengemudi (5,4%) yang bersifat pribadi (*de novo*) dalam metastasis, menunjukkan bahwa mayoritas keragaman pengemudi terakumulasi di lokasi tumor primer, yang kemudian berfungsi sebagai substrat untuk seleksi metastasis. Populasi yang kompeten. Mereka juga menunjukkan bahwa tumor primer dengan heterogenitas intratumoral (ITH) yang rendah tetapi peningkatan jumlah Salinan somatic (SCNA) misalnya, kehilangan 9p, memiliki perkembangan yang cepat di beberapa lokasi metastasis.

Dapat dibayangkan bahwa RCC fulminan ITH rendah dan SCNA tinggi, perubahan genetik seperti SCNA daripada SNV/INDEL (single nucleotide variation/insertion deletions) terjadi lebih awal dan dengan cepat berimplikasi pada pembelahan asimetris dan asal usul batang dalam patogenesisnya. Fakta bahwa terdapat bukti penghindaran kekebalan juga menunjukkan asal mula subtipe RCC ini

Menariknya, subtipe RCC dengan ITH rendah dan SCNA rendah secara keseluruhan memiliki potensi

metastasis yang rendah . Pasien dengan RCC angiogenik yang lamban ini cenderung mendapat manfaat dari pembedahan dan merespons terhadap inhibitor tirosin kinase . Masuk akal bahwa klon pembentuk metastasis pada subtype RCC ini terlambat menyimpang dari tumor primer dan menyimpan lebih banyak kejadian genetik tambahan. Karena tidak memiliki kehilangan 9p dan mungkin tidak melibatkan pembelahan asimetris yang menyimpang, kami berspekulasi bahwa sel ini muncul dari sel induk nenek moyang yang lebih baru dalam hierarki sel induk (S. M. Tu *et al.*, 2021).

2.1.2.3. Tumor tingkat rendah vs tingkat tinggi

Serangan tambahan terhadap asal genetik metastasis seperti yang disebarluaskan oleh model karsinogenesis multistep berkaitan dengan hubungan

Walter *et al* (Walter *et al.*, 2021b) melakukan analisis sel Tunggal (n=14.424) dan mengurutkan daerah kromatin yang dapat diakses dari 18 tumor prostat beku segar menggunakan sci-ATAC-seq. Mereka menemukan bahwa fitur kromatin yang sama di antara sel-sel epitel tumor prostat tingkat rendah hilang pada tumor tingkat tinggi. Misalnya, sel epitel luminal dan basal, sel neuroendokrin, serta sel imun, endotel, saraf pada semua tumor prostat

mengekspresikan dua gen unik yang mengkode molekul adhesi saraf, NRXN1 dan NLGN1. Namun tumor tingkat tinggi tetapi bukan tumor tingkat rendah menunjukkan pengayaan situs pengikatan faktor transkripsi FOXA1, HOXB13, dan CDX2 dalam wilayah kromatin yang dapat diakses, yang menunjukkan program transregulasi Bersama.

Hasil penelitian mereka menunjukkan bahwa 1) kanker prostat tingkat rendah mempunyai asal usul berbeda dengan kanker prostat tingkat tinggi; 2) kanker prostat tingkat rendah tidak berkembang menjadi kanker tingkat tinggi; 3) Tumor tingkat tinggi memiliki ciri neuroendokrin.

2.1.2.4. Melacak Metastasis

Ratusan mutasi genetik yang diduga mengubah sel-sel normal menjadi kanker telah dikarakterisasi oleh para ilmuwan, namun gen-gen yang bermetastasis belum mereka identifikasi, mutase yang dapat menubah sel-sel kanker menjadi bermetastasis.

Salah satu penjelasan atas kenyataan ini adalah bahwa metastasis merupakan manifestasi dari jaringan seluler dan intraseluler/interseluler yang menyimpang, bukan kelainan susunan genetik dan jalur sinyal. Ini adalah tampilan proses seluler terintegrasi yang berantakan, bukan mutase genetik terisolasi yang menjadi kacau (S. M. Tu *et al.*, 2021).

Simeonov *et al* (Simeonov *et al.*, 2021) melacak perkembangan dan menjelaskan asal usul sel metastasis. Dengan cara menelusuri pola garis keturunan dan ekspresi gen sel kanker individu, mereka menemukan bahwa bukan hanya mutase genetik yang mendorong penyebaran kanker. Pola ekspresi gen (yaitu, epigenomic), gen mana yang aktif dan nonaktif (alias fungsi dan aktivitas seluler), memainkan peran penting dalam hasil penyakit

Mereka menyuntikkan 28.000 sel kanker yang direkayasa (dengan kode batang seluler) ke dua tikus dan memeriksa lintasan metastasis serta rencana perjalanannya. Sekitar setengah dari klon terbatas pada tumor primer. Hanya satu klon dominan yang berasal dari garis sel agresif yang berhasil menyebar di setiap tikus.

Profil traskriptome dari klon dominan dalam metastasis mengaktifkan gen yang terkait dengan transisi epitel ke mesenkim (EMT). Sel ada di seluruh kontinum EMT.

Yang penting, EMT menyindir ketangguhan. Ketika kita menggunakan proses, fungsi, jalur, dan faktor yang mirip batang, kita mengaplikasikan kebangkitan dan kemunculan kembali proses, fungsi, jalur, dan faktor embrionik yang sama dalam karsinogenesis (yaitu, onkologi

merekapitulasi ontogeny). Dalam banyak hal, EMT, seperti plastisitas, pemrograman ulang, dan dedifferensiasi, adalah kata sandi untuk ketangguhan. Mereka menyinggung asal sel induk kanker dan menyatakan bahwa kanker adalah sel induk (L. Tu *et al.*, 2019b) (ST Rosen *et al.*, 2010).

2.1.3. Mekanisme

Metastasis Kanker biasanya bisa terjadi dengan satu atau lebih cara, yaitu sebagai berikut :

- a) Penyerangan sel-sel sehat oleh sel-sel kanker yang ada di dekatnya. Ketika sel sehat diambil alih oleh sel kanker, maka sel tersebut juga bisa mereplikasi lebih banyak sel abnormal.
- b) Sel kanker menyerang sistem peredaran darah atau getah bening. Sel kanker bermigrasi melalui pembuluh getah bening dan pembuluh darah yang ada didekatnya. Pada keganasan epithelial metastasis limfogen merupakan jalur utama penyebaran sel kanker.
- c) Migrasi melewati sirkulasi. Sel kanker diangkut ke tubuh lain melalui sistem limfatik dan aliran darah.
- d) Sel kanker yang bersarang di kapiler. Sel-sel kanker bersarang di kapiler yang jauh dan menyebabkan mereka berhenti bergerak dan membelah dan berpindah ke jaringan yang ada disekitarnya.

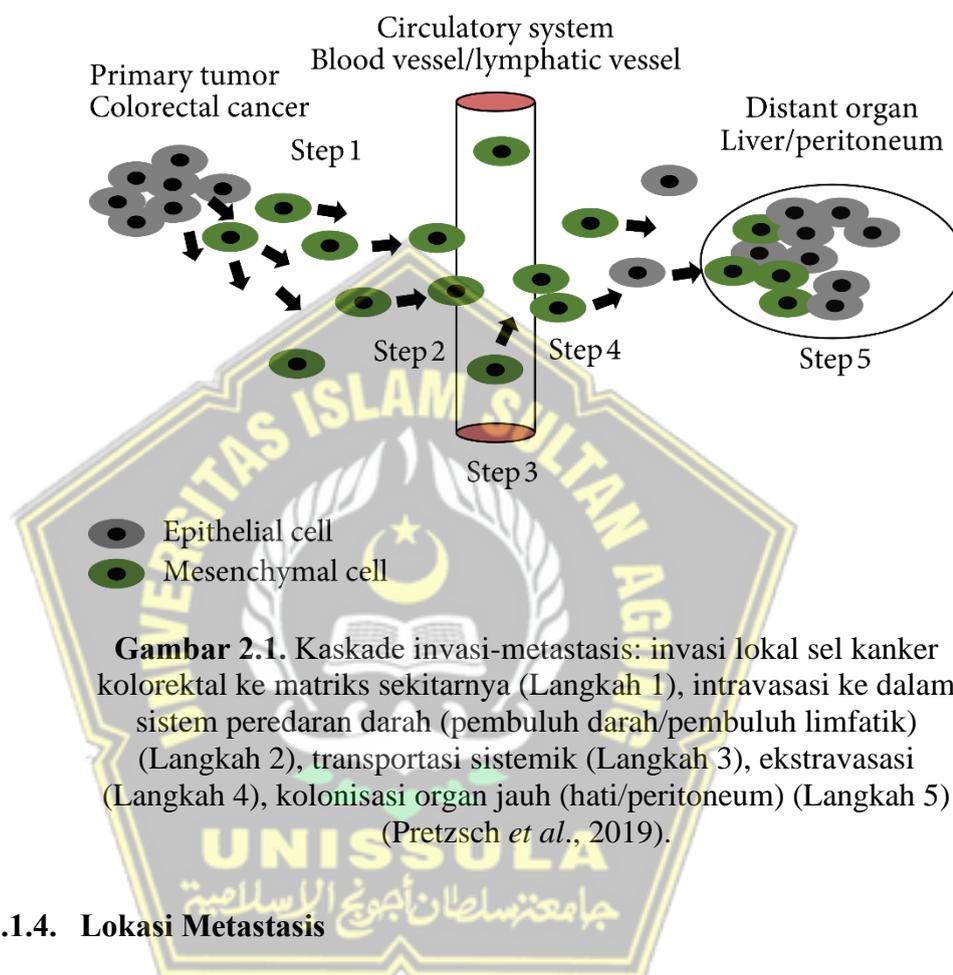
e) Tumor kecil yang baru tumbuh. Sel kanker nantinya akan membentuk dari tumor kecil ke lokasi yang baru (mikrometastasis).

Penyebaran metastasis di CRC telah terbukti berkorelasi dengan ekspresi diferensial dari penanda sel induk kanker. Metastasis hati pada CRC dikaitkan dengan ekspresi penanda sel induk kanker CD133, CD44, dan β -catenin, sedangkan tidak ada ekspresi penanda sel induk ini yang diamati pada karsinomatosis peritoneum. Hal ini mungkin menunjukkan bahwa kanker usus besar dengan karsinomatosis peritoneum tidak memiliki karakteristik sel induk yang diperlukan untuk penyebaran, dan dapat diartikan sebagai tumor invasif lokal stadium lanjut berdasarkan perjalanan klinis penyakit (Neumann *et al.*, 2015). Analisis multivariat menegaskan bahwa ekspresi CD133 negatif pada tumor primer pasien kanker kolorektal dengan karsinomatosis peritoneum merupakan faktor risiko independen terhadap kelangsungan hidup bebas penyakit yang buruk dan dapat memprediksi kekambuhan pasca operasi (Nagata *et al.*, 2018). Meskipun pengetahuan mengenai penanda sel induk yang terkait dengan karsinomatosis peritoneum masih buruk, beberapa penanda lain yang terkait dengan metastasis hati telah diidentifikasi baru-baru ini. Ekspresi gen Oct4 berkorelasi dengan kelangsungan hidup yang buruk tanpa adanya metastasis hati, dan sel yang diperkaya Oct4 secara aktif membentuk metastasis hati *in vivo*

(Fujino & Miyoshi, 2019). Penanda sel induk Notch1 dan ALDH1 berkorelasi dengan metastasis kelenjar getah bening, stadium lanjut, dan kekambuhan tumor dan mewakili faktor prognostik independen pada kanker kolorektal. Singkatnya, sel induk kanker tampaknya memiliki kemampuan yang kuat untuk bermigrasi dan menyerang, dan penanda sel induk telah terbukti menjadi faktor prognostik independen. Namun, distribusi sel kanker ke lokasi metastasis yang berbeda sebagai bagian dari pemeliharaan organotropisme dan sifat biologis juga dimediasi oleh lingkungan mikro dan merupakan bagian dari mekanisme dua arah yang kompleks (Pretzsch *et al.*, 2019)

Proses dimana sel-sel tumor meninggalkan tempat asalnya dan membentuk koloni baru di jaringan yang jauh digambarkan sebagai kaskade invasi-metastasis (Gambar 1) (Paschos *et al.*, 2014). Proses ini terdiri dari lima langkah: invasi lokal sel tumor ke matriks sekitarnya (langkah 1), intravasasi sel tumor ke dalam sistem peredaran darah (langkah 2), dan transpor sistemik sel tumor (langkah 3), ekstravasasi sel tumor ke dalam pembuluh darah parenkim jauh lokalisasi jaringan (langkah 4), kolonisasi organ jauh dan pembentukan tumor makroskopis (langkah 5). Meskipun biologi yang mendasari beberapa langkah ini masih harus dijelaskan, beberapa mekanisme baru-baru ini telah terungkap dan semakin diketahui berperan penting dalam mengendalikan kaskade invasi-

metastasis. Namun, mekanisme yang menentukan penyebaran hematogen dan penyebaran peritoneum masih kurang dipahami (Pretzsch *et al.*, 2019).



Gambar 2.1. Kaskade invasi-metastasis: invasi lokal sel kanker kolorektal ke matriks sekitarnya (Langkah 1), intravasasi ke dalam sistem peredaran darah (pembuluh darah/pembuluh limfatik) (Langkah 2), transportasi sistemik (Langkah 3), ekstravasasi (Langkah 4), kolonisasi organ jauh (hati/peritoneum) (Langkah 5) (Pretzsch *et al.*, 2019).

2.1.4. Lokasi Metastasis

Bagian organ yang paling umum menjadi lokasi dari metastasis kanker kolorektal antara lain :

- Hati : hati merupakan tempat metastasis kanker kolorektal yang paling umum, hal ini diduga dikarenakan drainase vena pada usus besar dan rektum. Sekitar 50% pasien kanker kolorektal akan mengalami metastasis hati selama masa perjalanan penyakitnya. pada pasien dengan kanker kolorektal metastatic,

hati merupakan satu-satunya organ dengan metastasis pada sekitar sepertiga pasien. Pada analisis retrospektif terhadap 780 pasien dengan kanker kolorektal dan metastasis hati (termasuk juga kasus yang bisa dioperasi dan tidak bisa direseksi), *median overall survival* (mOS) dilaporkan sebesar 22,8 bulan. Tergantung pada resektabilitas metastasis, pasien dengan metastasis akibat kanker kolorektal mempunyai prognosis yang berbeda (Vatandoust *et al.*, 2015).

- b. Kelenjar getah bening : Sebagian besar metastasis dari kanker kolorektal berada pada hati. Karena darah vena dari usus mencapai hati langsung melalui vena porta, ada kemungkinan metastasis hati disebarkan secara hematogen. Sel kanker yang bermigrasi melalui kelenjar getah bening memasuki sirkulasi vena di vena subklavia. Lapisan kapiler pertama yang ditemui sel-sel tersebut adalah paru-paru. Oleh karena itu, ada kemungkinan bahwa metastasis paru lebih sering menyebar melalui kelenjar getah bening (Naxerova *et al.*, 2017).
- c. Otak : metastasis otak merupakan manifestasi umum dari kanker sistemik, jauh melebihi jumlah tumor otak primer. Penyakit yang berasal dari penyakit primer kolorektal relatif jarang, dengan kejadian yang dilaporkan berkisar antara 1% hingga 4%. Suatu penelitian menunjukkan kejadian kumulatif metastasis otak selama 5 tahun menjadi sekitar 16%, 10%, 7%, dan 5% untuk

pasien dengan kanker paru-paru, kanker sel ginjal, melanoma, dan kanker payudara ; metastasis otak menyumbang kurang dari 1% metastasis di kanker kolorektal (Damiens *et al.*, 2012).

- d. Tulang : kebanyakan pasien yang mengalami metastasis tulang berada pada stadium 3 (17,5%) atau stadium 4 (73,0%) pada saat diagnosis kanker kolorektal. Tiga puluh dua pasien (50,8%) didiagnosis menderita metastasis tulang dengan diagnosis kanker kolorektal primer, sedangkan pasien yang tersisa mengalami metastasis tulang selama periode tindak lanjut. Interval waktu rata-rata metastasis tulang untuk pasien adalah 10,1 bulan. Hampir semua sebagian pasien mengalami metastasis tulang yang dikombinasikan dengan metastasis organ lain ; hanya delapan pasien yang mengalami metastasis tulang tanpa metastasis lainnya (Baek *et al.*, 2016).
- e. Paru-paru : suatu penelitian menyebutkan bahwa lebih dari sepertiga pasien metastasis kanker kolorektal bermetastasis dengan metastasis paru adalah pasien kanker rektum, yang jumlahnya hampir 1,5 kali lipat lebih tinggi dibandingkan pasien kanker usus besar sisi kiri (24,47%) atau pasien usus besar sisi kanan (20,38%). Di seluruh kohort kanker kolorektal, kejadian metastasis paru adalah 5,05% pada kanker usus besar sisi kiri, 3,68% pada kanker usus besar sisi kanan, dan 6,42% di kanker

rektum. Hasil ini menunjukkan bahwa kanker kolorektal akan bermetastasis ke kolorektal.

2.2. Hipertensi

2.2.1. Pengertian Hipertensi

Hipertensi merupakan masalah yang umum dijumpai pada orang dewasa yang berusia lebih dari 60 tahun, dengan prevalensi mencapai 70%-80%. Misalnya, di Amerika Serikat, hipertensi (didefinisikan sebagai tekanan sistolik \geq 130 mm Hg dan/atau darah diastolik tekanan darah \geq 80 mm Hg) diamati pada 76% orang dewasa berusia 65 sampai 74 tahun dan 82% orang dewasa berusia 75 tahun atau lebih yang menjadi peserta survey pemeriksaan kesehatan dan gizi nasional. Pasien kanker sebenarnya bisa bertahan hidup lebih lama karena pengobatan onkologis, sehingga diagnosis hipertensi diperkirakan akan meningkat pada pasien kanker antrasiklin.

Hipertensi mungkin merupakan salah satu komorbiditas yang terkait dengan sindrom metabolik, dan dalam beberapa kasus dapat memperburuk risiko kanker. Selain itu, hipertensi mungkin merupakan faktor resiko signifikan terhadap disfungsi dan morbiditas jantung pada pasien yang diobati dengan sindrom metabolik. Berdasarkan data yang diperoleh dari analisis penelitian observasional yang diterbitkan sebelum tahun 2000, hipertensi sudah diidentifikasi sebagai factor resiko kematian akibat kanker,

khususnya pada karsinoma sel ginjal. Namun, hubungan antara hipertensi yang sudah ada sebelumnya pada pasien kanker yang baru didiagnosis dengan mortalitas spesifik kanker (CSM) belum dinilai secara sistematis. Dalam beberapa tahun terakhir, baik pengobatan kanker maupun obat antihipertensi telah meningkatkan prognosis kedua penyakit tersebut sehingga pembaruan literatur mungkin dianjurkan (Petrelli *et al.*, 2021).

2.2.2. Klasifikasi Hipertensi

Menurut (Kemenkes RI, 2017), hipertensi terjadi apabila tekanan darah sistolik lebih dari angka 140 mmHg dan tekanan darah diastolik melebihi angka 90 mmHg.

Tabel 2.1. Klasifikasi Hipertensi Menurut AHA & JNC VIII, 2014

| Klasifikasi | TD Sistolik (mmHg) | | TD Diastolik (mmHg) |
|----------------------|--------------------|------|---------------------|
| Normal | < 120 | dan | < 80 |
| Pra-Hipertensi | 120 – 139 | atau | 80 – 89 |
| Hipertensi Tingkat 1 | 140 – 159 | atau | 90 – 99 |
| Hipertensi Tingkat 2 | ≥ 160 | atau | ≥ 100 |
| Hipertensi Tingkat 3 | ≥ 180 | atau | ≥ 110 |

Tabel 2.2. Klasifikasi Hipertensi Menurut Kementerian Kesehatan, 2016

| Kategori | TD Sistolik (mmHg) | TD Diastolik (mmHg) |
|----------------------|--------------------|---------------------|
| Normal | 120 – 129 | 80 – 89 |
| Normal tinggi | 130 – 139 | 89 |
| Hipertensi derajat 1 | 140 – 159 | 90 – 99 |
| Hipertensi derajat 2 | ≥ 160 | ≥ 100 |
| Hipertensi derajat 3 | > 180 | > 110 |

2.3. Kanker Kolorektal

2.3.1. Pengertian Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal atau kanker kolorektal adalah penyakit ganas yang terjadi pada sel jaringan usus besar, usus besar, rektum, dan sebagian anus (American Cancer Society, 2017)

2.3.2. Anatomi dan Histologi

Salah satu organ pencernaan manusia adalah usus, yang terdiri dari usus halus dan usus besar. Berdasarkan urutan organ pencernaannya, antara lain sekum, usus buntu, kolon asendens, kolon transversal, kolon desenden, kolon sigmoid, rektum, dan anus. Lapisan kolon terdiri dari epitel berlapis silinder dengan sel goblet dan kelenjar, dan submukosa tidak memiliki kelenjar. Taenia solium terdiri dari tiga bagian: lamina melingkar bagian dalam dan lamina memanjang bagian luar. Lapisan serosal berupa penonjolan lemak kecil yang biasa disebut *appendiceal epiploicae* (Moore *et al.*, 2013).

Pendarahan di dalam usus besar dipertahankan oleh cabang arteri mesenterika superior dan inferior yang membentuk arteri marginal, seperti periarkadent yang membentuk cabang vasa rekta di dinding usus. Arteri marginal dibentuk oleh arteri ileokolika, arteri kolika *dextra*, arteri kolika tengah, arteri kolik *sinistra*, dan arteri kolika sigmoid. Arteri kolika *sinistra* dan arteri kolika sigmoid merupakan cabang dari arteri mesenterika inferior, sedangkan arteri

lainnya muncul dari arteri mesenterika *superior*. Secara umum, pembuluh darah melewati retroperitoneum, kecuali arteri kolik tengah dan arteri sigmoid dari mesokolon transversum dan mesosigmoid. Arteri kolika dextra membentuk dasar yang sama dengan arteri tengah atau ileokolika. Pembuluh vena di sini mengikuti arteri ke vena mesenterika superior, dan arteri inferior mengalir ke vena portal (Moore *et al.*, 2013).

Kolon ascendens mempunyai panjang 13 cm, saekum iliaka kanan ke fleksura koli kanan di dinding abdomen bawah kanan, berada di ventral hingga ke ginjal *dextra*, hanya bagian ventral saja yang tertutup oleh peritoneum visceral. Letak kolon ascendens merupakan retroperitoneal, dinding dorsal melekat langsung di lapisan dinding abdomen dorsal yang ditempati oleh musculus quadratus lumborum dan ginjal *dextra*. Kolon transversal mempunyai Panjang 38 cm, yang membentang dari flexura koli *dextra* hingga fleksura koli *sinistra*. Sisi bagian kanan terhubung pada duodenum dan pancreas, sedangkan pada sisi kiri lebih bebas. Flexura koli kiri letaknya lebih tinggi dibandingkan yang kanan di polus ginjal kranialis *sinistra*, dan juga lebih bersudut serta kurang bergerak. Fleksura koli *dextra* berhubungan erat dengan facies visseralis hepar (lobus kaudal *dextra*) yang letaknya di sebelah ventral. Arterialisasi terjadi dari cabang arteri kolik tengah. Arterialisasi kolon transversum terjadi melalui arteri kolik tengah,

yang muncul dari dua pertiga atas arteri mesenterika superior, dan sepertiga bagian bawah kolon transversum melalui arteri kolik kiri, yang muncul dari arteri mesenterika inferior. Mesokolon transversum merupakan duplikat peritoneum yang memperbaiki kolon transversum menjadi intraperitoneal. Dasar dari ligamen mesokolik transversal disebut radix mesocolon transversal dan terbentang dari fleksura kiri kolon hingga fleksura kanan kolon. Lapisan kranial dari mesokolon transversal melekat pada omentum majus dan disebut ligamen gastro (meso) kolika. Lapisan ekor sebaliknya melekat pada pankreas dan duodenum yang berisi pembuluh darah, getah bening, dan saraf. Tergantung pada panjang kolon transversum, lokasi kolon transversal sangat bervariasi dan dapat meluas hingga ke panggul. (Moore dan Agur, 2014)

Pembuluh limfe yang berada di daerah anorectal membentuk pleksus halus yang mengeluarkan isi menuju ke kelenjar limfe inguinalis lalu mengalir ke kelenjar limfe iliaka. Tumor maupun peradangan ganas yang berada di anorectal mampu menyebabkan limfadenopati inguinalis. Pembuluh limfe rectum di atas garis anorektal menuju bersamaan dengan vena hemoroidalis superior dan menuju ke kelenjar limfe mesenterika bawah dan aorta (Zinner, 2018). Saraf dari sistem simpatis dan parasimpatis menempati rectum. Pleksus simpatis asalnya dari pleksus mesenterikus bawah

dari lumbal 2, 3, dan 4. Serabut tersebut berfungsi sebagai ejakulasi manusia dan peran dalam pengeluaran sperma (Zinner, 2018).

2.3.3. Epidemiologi

The Global Cancer Observatory tahun 2018 menyatakan bahwa kanker kolon merupakan kanker paling umum yang dapat ditemukan di belahan dunia, di mana berada diperingkat ke empat di dunia. Kanker rektum berada di peringkat ke delapan di dunia untuk kanker paling umum. Secara menyeluruh kanker kolorektal adalah kanker paling umum berada di peringkat ketiga dunia, yang dari semua kasus kanker mencakup 11%. Sekitar 1.096.000 kasus baru kanker kolon terdiagnosa pada tahun 2018 di dunia dan 704.000 kasus baru kanker rektum. Total keseluruhan mencapai angka 1.800.000 pasien kasus baru kanker kolorektal di dunia (Bray *et al.*, 2018).

Kanker kolon adalah kanker dengan mortalitas yang tinggi yang berada pada peringkat kelima dengan total kasus 551.000 kematian, yang diperkirakan 5,8% dari seluruh kematian akibat kanker. Jumlah kematian tersebut menyumbang 3,1% dari seluruh kematian akibat kanker. Kanker rektum juga merupakan salah satu kanker paling mematikan di seluruh dunia. Sebanyak sekitar 881.000 pasien meninggal pada tahun 2018. Perbedaan angka kematian disebabkan oleh kualitas negara, dimana negara dengan HDI tinggi memiliki kinerja lebih baik dibandingkan negara dengan HDI rendah

(Bray *et al.*, 2018). *The Global Cancer Observatory* melaporkan pada tahun 2018, jumlah kasus kanker kolorektal di Indonesia mencapai 8,6% dari total kejadian kanker. Dari total 348.809 pasien kanker, 30.017 diantaranya merupakan pasien kanker kolorektal. Indonesia menduduki peringkat kelima angka kematian pasien kanker tertinggi. Jumlah ini didorong oleh perubahan masyarakat akibat pola makan kebarat-baratan yang tinggi lemak dan rendah serat (Ferlay *et al.*, 2018).

2.3.4. Etiopatogenesis

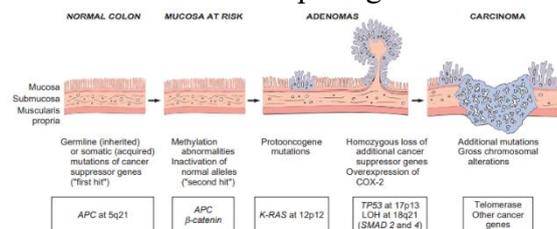
Sampai saat ini etiologi kanker kolorektal belum diketahui secara pasti, namun di prediksi sifatnya multifactorial. Secara general perkembangan dari kanker kolorektal menunjukkan adanya interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Beberapa faktor lingkungan dapat menjadi predisposisi terjadinya genetik atau cacat yang didapat dan berkembang menjadi sebuah kanker (Chiorean *et al.*, 2020).

Onkogen adalah gen yang fungsinya untuk mempercepat dari pembelahan sel sedangkan protoonkogen fungsinya sebagai pembantu dari pertumbuhan sel secara normal. Protoonkogen mampu mengalami mutasi atau pertumbuhan secara berlebihan, onkogen akan aktif terus menerus yang mana ketika normal tidak mengalami hal tersebut, sehingga sel tersebut akan tumbuh diluar kendali yang mengarah ke kanker. Gen penekan tumor atau supressor

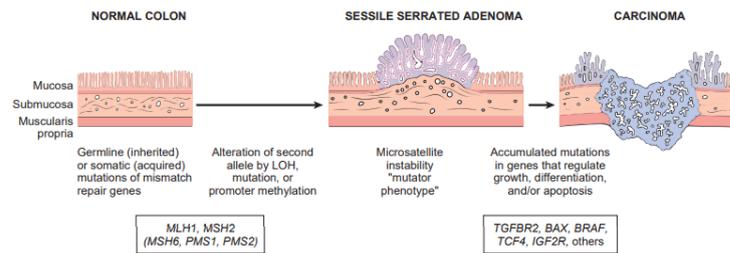
gen merupakan gen normal yang akan melambatkan dari adanya pembelahan sel, memberi sinyal ke sel yang mengalami apoptosis, dan memperbaiki dari DNA. Gen suppressor mampu rusak maka hal itu juga dapat menyebabkan dari tumbuhnya kanker (Kumar *et al.*, 2013)

2.3.5. Patogenesis

Kanker kolorektal diawali dengan mutasi yang terjadi di APC yang mana nanti akan terjadi kerusakan sel di kolorektal yang tidak dapat hancur dan berkembang. Sel yang rusak ini nanti akan berkembang terus menerus menjadi tumor dan apabila tidak segera ditangani maka akan semakin banyak, hal ini juga diawali dengan adanya tumor jinak (hyperplastic polyp) dan hingga menuju ke keganasan yaitu pre-malignant (tubular adenoma) atau malignant (colorectal adenocarcinoma) (Bardhan & Liu, 2013). Dalam buku (Vinay, Kumar, Abul K. Abbas, 2020) hal ini juga dijelaskan bahwa setidaknya terdapat 2 gen yang aktif dalam berperan untuk terjadinya kanker kolorektal yaitu classic adenoma-carcinoma sequence dan MSI pathway, hal ini terdapat hubungan dengan adanya mutase di DNA repair dan akumulasi mutase pada gen.



Gambar 2.2. Perubahan morfologi dan molecular di adenoma - carcinoma sequence



Gambar 2.3. Perubahan morfologi dan molecular DNA repair

2.3.6. Faktor Resiko

Faktor risiko dari kanker kolorektal diklasifikasikan menjadi 2 yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan dapat dimodifikasi (American Cancer Society, 2021).

Faktor risiko tidak dapat dimodifikasi

1. Usia : Seiring bertambahnya usia dari seseorang maka akan meningkatkan dari risiko kanker kolorektal
2. Riwayat keluarga : Seseorang yang di keluarganya memiliki riwayat dengan kanker kolorektal maka berisiko lebih tinggi untuk mengembangkan dari kanker ini.
3. Kelainan genetik : Beberapa dari keadaan genetik seseorang mampu berisiko meningkatkan perkembangan dari kanker kolorektal, seperti sindrom poliposis adenomatosa familial (FAP) dan sindrom lynch (sindrom kanker usus non-poliposis)

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi antara lain :

1. Pola makan yang kurang sehat, dapat berupa makanan tinggi lemak dan rendah serat
2. Kelebihan berat badan (Obesitas)

3. Merokok dan konsumsi alkohol secara berlebihan.
4. Gaya hidup yang kurang aktif atau jarang melakukan aktifitas fisik, seperti olahraga.

2.3.7. Stadium

Klasifikasi stadium dalam kanker kolorektal berdasarkan pada stadium, hal ini penting digunakan dalam menentukan pengobatan dan prognosis dari kanker kolorektal. Terdapat sistem pengklasifikasian yaitu : sistem TNM, dan klasifikasi Duke (Jeo & Subrata, 2020).

Tabel 2.3. Klasifikasi TNM dalam NCCN 2018

| | |
|-----|---|
| T | Tumor primer |
| Tx | Tumor primer tidak dapat dinilai |
| T0 | Tidak ada tanda-tanda tumor primer |
| Tis | Karsinoma ini in situ: invasi tumor intrapitel atau lemna propia |
| T1 | Invasi tumor ke submucosa |
| T2 | Invasi tumor ke propria muskularis |
| T3 | Invasi tumor melalui propria muskularis ke subserosa atau ke non jaringan peritoneum atau jaringan perirectal |
| T4 | Invasi secara langsung menyerang organ atau struktur lain dan menembus ke dalam peritoneum visceral |
| N | Kelenjar getah bening regional |
| Nx | Kelenjar getah bening tidak dapat dinilai |
| N0 | Tidak ada metastasis ke limfe regional |
| N1 | Metastasis di 1 sampai 3 kelenjar getah bening regional |
| N2 | Metastasis di 4 atau lebih kelenjar getah bening regional |
| M | Metastasis jauh |
| Mx | Metastasis tidak dapat dinilai |
| M0 | Tidak ada metastasis jauh |
| M1 | Terdapat metastasis jauh ke organ lain |

Pembagian Stadium

Tabel 2.4. Klasifikasi stadium dalam TNM dan Duke

| Stadium | T | N | M | Duke |
|---------|---------|---------|----|------|
| 0 | Tis | N0 | M0 | - |
| I | T1, T2 | N0 | M0 | A |
| IIA | T3 | N0 | M0 | B |
| IIB | T4 | N0 | M0 | B |
| IIIA | T1, T2 | N1 | M0 | C |
| IIIB | T3, T4 | N1 | M0 | C |
| IIIC | Semua T | N2 | M0 | C |
| IV | Semua T | Semua N | M1 | D |

| Stadium | T | N | M | Duke |
|---------|---------|---------|----|------|
| 0 | Tis | N0 | M0 | - |
| I | T1, T2 | N0 | M0 | A |
| IIA | T3 | N0 | M0 | B |
| IIB | T4 | N0 | M0 | B |
| IIIA | T1, T2 | N1 | M0 | C |
| IIIB | T3, T4 | N1 | M0 | C |
| IIIC | semua T | N2 | M0 | C |
| IV | semua T | semua N | M1 | D |

Derajat diferensiasi

Pengelompokan dari derajat diferensiasi kanker kolorektal terdapat tiga tingkatan berdasarkan dari tingkat kematangan sel kanker menurut *American Cancer Society*, yaitu

Tabel 2.5. Derajat Diferensiasi dalam *American Cancer Society*

| Tingkatan | Keterangan |
|-----------|--|
| Tinggi | Sel kanker sangat berbeda dengan sel normal, tumbuh dan menyebar dengan cepat, dan cenderung menjadi agresif |
| Sedang | Sel kanker sedikit berbeda dengan sel normal, tumbuh dan menyebar dengan kecepatan sedang |
| Rendah | Sel kanker sangat mirip dengan sel normal, tumbuh dan menyebar dengan lambat |

Klasifikasi Histopatologi

American Cancer Society (ACS) menjelaskan bahwa kanker diklasifikasikan berdasarkan jenis sel yang terlibat dalam

pembentukan tumor. Klasifikasinya mencakup beberapa jenis, antara lain :

1. Karsinoma sel skuamosa : Jenis kanker yang asalnya dari sel skuamosa, biasanya berada di kulit dan selaput lendir dari tubuh.
2. Adenokarsinoma : Jenis kanker yang asalnya dari sel epithelial yang menghasilkan kelenjar atau struktur mirip dengan kelenjar.
3. Karsinoma sel transisional : Jenis kanker yang asalnya dari sel yang mampu mengubah bentuk dari selaput lendir menuju jaringan lain.
4. Karsinoma sel kecil : Jenis sel kanker terdiri sel-sel kecil yang serupa dengan sel kanker paru-paru.
5. Sarcoma : Jenis kanker yang asalnya dari jaringan penunjang, seperti tulang atau jaringan ikat
6. Limfoma : Jenis kanker yang asalnya dari sel-sel imun tubuh, seperti sel-sel limfosit.
7. Karsinoid : Jenis kanker asalnya dari endokrin yang berada di saluran pencernaan atau paru-paru.

2.3.8. Diagnosis

Penegakkan diagnosis dapat dilakukan mulai dari anamnesis, pemeriksaan fisik pasien yang disertai juga dengan pemeriksaan rectal toucher, dan pemeriksaan penunjang berupa: Tes laboratorium, sigmoidoskopi/protoskopi, barium enema dan radiologi (Abdullah, 2014 ; Sjamsuhidajat, 2015).

a. Anamnesis

Anamnesis adalah langkah pertama dalam proses diagnosis suatu penyakit. Untuk kanker kolorektal, perubahan kebiasaan buang air besar (defekasi) seperti diare atau sembelit/konstipasi (*change of bowel habit*) mungkin merupakan tanda awal yang patut untuk dicurigai. Selain itu, anamnesis mencakup pengumpulan informasi tentang pola makan dan kebiasaan makan dari pasien, adanya faktor predisposisi (seperti riwayat keluarga), dan faktor risiko (seperti kebiasaan merokok dan penggunaan alkohol) yang dapat mempengaruhi perkembangan kanker kolorektal (Sjamsuhidajat dan de Jong, 2017).

b. Gejala Klinik

Gejala dimulai dengan lesi tahap awal, yang biasanya tidak menunjukkan gejala dan mungkin tidak terlihat sampai terjadi pendarahan. Gejala-gejala berikut muncul pada pemeriksaan fisik: Hal ini meliputi pendarahan vagina dan perubahan pola buang air besar, sembelit (konstipasi) atau peningkatan frekuensi buang air besar selama minimal 6 minggu, rasa tidak nyaman saat buang air besar, keluhan setelah buang air besar, tenesmus, dan pendarahan vagina tanpa gejala pada dubur. (dari 60 tahun). Anemia defisiensi besi sering terjadi pada kanker kolorektal dan biasanya terjadi pada pria dengan $Hb < 11 \text{ gr\%}$ dan Wanita $Hb < 10 \text{ gr\%}$ setelah menopause. Gejala awal berupa pendarahan

dan rasa nyeri di dalam dan sekitar anus, yang merupakan manifestasi klinis akhir dari kanker rektum. Penyakit lanjut meliputi obstruksi usus dan distensi abdomen disertai penurunan berat badan, penyakit kuning atau ikterik, dan asites jika penyakit telah bermetastase ke hati (Abdullah, 2014; Syamsuhidajat, 2015).

c. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan ini dilakukan secara lokal di abdomen untuk memeriksa adanya massa, pembesaran hati atau hepatomegali, asites, atau pelebaran vena dinding abdomen, jika terdapat penyumbatan vena portal. Jika massa teraba, penting untuk mengetahui lokasi dan luas fiksasinya. Obstruksi dapat meningkatkan suara peristaltik usus. Palpasi bagian perut dan dinding rektal. Massa atau pembesaran kelenjar getah bening dapat ditemukan (Sjamsuhidajat dan de Jong, 2017).

d. Pemeriksaan colok dubur

Pemeriksaan colok dubur (*rectal toucher*) dapat digunakan secara khusus untuk memeriksa kondisi anus dan rektum serta untuk melihat apakah terdapat tumor atau polip di area tersebut. Pemeriksaan colok dubur dapat membantu mendeteksi perubahan bentuk atau tekstur dinding rektal yang mungkin merupakan tanda kanker kolorektal (Sjamsuhidajat dan de Jong, 2017).

e. Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan penunjang yang bisa direkomendasikan untuk penegakan diagnosis kanker kolorektal berupa kolonoskopi, pemeriksaan feses untuk darah tersembunyi, radiografi, tes darh, dan pemeriksaan *endorectal ultrasound* (*Intercollegiate Surgical Network and Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, 2018).

1. Kolonoskopi : Dalam pemeriksaan ini memungkinkan bagi dokter untuk mengidentifikasi seluruh kolon dan rectum untuk mengeksplere tanda-tanda kanker kolorektal atau polip. Apabila dokter menemukan polip di dalam pemeriksaan, maka polip tersebut bisa diangkat dan dikirim guna memeriksa apakah mengandung sel kanker.
2. Pemeriksaan tinja untuk darah tersembunyi : Pemeriksaan ini bisa menunjukkan adanya darah yang tak terlihat di tinja dan bisa menjadi indikasi apakah terdapat kanker kolorektal.
3. Radiografi : Pemeriksaan ini meliputi barium enema, CT scan (*computed tomography scan*) , atau MRI (*magnetic resonance imaging*) untuk melihat adanya gambaran kolon dan rectum secara detail.
4. Tes darah : terdapat beberapa tes darah yang bisa membantu dalam penegakan diagnosis kanker kolorektal, seperti tes CEA (*carcinoembryonic antigen*) dan tes DNA (*deoxyribonucleic acid*) tinja.

5. Pemeriksaan endorectal ultrasound : pemeriksaan ini bisa digunakan sebagai penentu dari kedalaman invasi kanker dan apakah kanker tersebut telah bermetastase ke dinding rectum atau kelenjar getah bening terdekat.

2.3.9. Tatalaksana

Tatalaksana kanker kolorektal terdapat berbagai macam dan hal ini akan dilakukan dengan multidisiplin dari berbagai spesialis dan subspecialis. Hal ini sangat bergantung dari adanya faktor risiko dan derajat histopatologi stadium kanker (PNPK, 2017).

1. Terapi Endoskopik

Terapi ini dilakukan pada penderita kanker kolorektal stadium awal yang terbatas hanya pada mukosa atau submucosa. Pilihan terapi ini pada umumnya merupakan polipektomi atau reseksi endoskopik submukosa. Terapi endoskopik bisa dilakukan dengan menggunakan metode endoskopi canggih atau metode konvensional seperti endoskopi transnasal dan endoskopi ultrasonografi (PNPK, 2017).

2. Terapi Bedah

Terapi bedah merupakan prosedur utama yang dapat digunakan sebagai terapi kanker stadium awal dengan tujuan terapi kuratif. Ada beberapa macam pilihan terapi bedah, yaitu bisa berupa hemikolektomi *dextra*, hemikolektomi *sinistra*, kolektomi subtotal, kolektomi total, dan reseksi lokoregional. Pilihan dari terapi ini

bergantung terhadap lokasi tumor, stadium kanker, dan kondisi dari pasiennya (PNPK, 2017).

3. Kemoterapi

Pilihan pertama dari terapi pada kanker stadium lanjut dengan tujuan paliatif adalah kemoterapi. Kemoterapi bisa diberikan sebelum ataupun sesudah dilaksanakan terapi bedah. Pilihan dari obat kemoterapi berdasarkan pada jenis kanker, stadium kanker, dan kondisi pasien. Obat ini bisa diberikan secara tunggal maupun kombinasi. Kombinasi yang umum digunakan merupakan FOLFOX (5-fluorouracil, leucovorin, dan oksaliplatin) dan FOLFIRI (5-fluorouracil, leucovorin, dan irinotecan). Selain itu, pemberian terapi biologis berupa antibody monoclonal seperti cetuximab, bevacizumab, dan panitumumab juga bisa diberikan sebagai obat tambahan dalam pengobatan kanker kolorektal untuk stadium lanjut (PNPK, 2017).

4. Terapi Radiasi

Radioterapi dijadikan salah satu modalitas utama dalam terapi kanker rektum. Radiasi bisa dilakukan baik sebelum maupun sesudah terapi bedah. Pilihan terapi ini bergantung pada stadium kanker, lokasi tumor, dan kondisi dari pasien. Terapi radiasi bisa dilakukan dengan menggunakan metode konvensional atau metode radiasi canggih seperti radioterapi intensitas modulasi dan juga radioterapi stereotaktik tubuh (PNPK, 2017).

2.3.10. Prognosis

Prognostik kanker kolorektal berfokus pada faktor-faktor yang dapat berpengaruh pada prognosis dan prediksi kelangsungan hidup dari pasien. Beberapa faktor prognostic antara lain :

1. Stadium kanker : semakin lebih awal stadium dari kanker kolorektal maka akan semakin cenderung memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan stadium lanjut.
2. Lokasi kanker : kanker yang berada di bagian sigmoid dan rektum bawah memiliki kecenderungan prognosis yang lebih buruk dibandingkan kanker yang letaknya berada di bagian kolon kanan.
3. Status nodus limfe : kanker yang bermetastase ke nodus limfe cenderung berprognosis yang lebih buruk dibandingkan kanker yang tidak bermetastase ke nodus limfe.
4. Usia pasien : Pasien yang memiliki usia lebih tua akan cenderung mempunyai prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien yang berusia lebih muda.

Selain dari faktor yang sudah disebutkan tadi, terdapat berbagai faktor lain bagi prognostic kanker seperti jenis histologi, mutasi genetic, dan status kesehatan dari pasien. Prognosis yang buruk bisa berpengaruh terhadap pengambilan keputusan untuk pilihan terapi yang sesuai dan tepat bagi pasien. Dengan demikian, penentuan dari faktor prognostic sebagai penentu strategi pengobatan

yang tepat dan bisa meningkatkan dari peluang kesembuhan pasien (Abdullah, 2014).

2.4. Mekanisme Pengaruh Hipertensi pada Kanker Kolorektal terhadap Kejadian Metastasis

Metastasis merupakan proses penyebaran sel kanker dari lokasi asalnya ke organ atau jaringan lain di dalam tubuh. Ini adalah salah satu karakteristik utama yang membedakan kanker ganas dari tumor jinak, serta merupakan penyebab utama kematian pada pasien kanker. Proses metastasis melibatkan beberapa tahap, termasuk invasi lokal, intravasasi ke dalam pembuluh darah atau limfatik, sirkulasi melalui sistem vaskular, ekstravasasi ke jaringan baru, kolonisasi, dan pembentukan tumor sekunder di lokasi yang jauh (Han *et al.*, 2017, Brown *et al.*, 2001, Kang, 2002, Viridis *et al.*, 2011). Pada hipertensi, terjadi Peningkatan pembentukan ROS, yang tidak diimbangi oleh mekanisme antioksidan endogen, yang mengarah pada keadaan stress oksidatif. Stress Oksidatif merupakan gangguan keseimbangan antara produksi Reactive Oksigen Spesies (ROS) dan pertahanan antioksidan. Stress ini terjadi ketika produksi ROS yang berlebihan mengalahkan dari system antioksidan atau ketika terjadi penurunan atau kekurangan pertahanan antioksidan yang signifikan. Stress oksidatif, pada gilirannya diketahui dapat menyebabkan kerusakan DNA dan mutasi gen penekan tumor yang merupakan peristiwa awal yang penting dalam karsinogenesis (Han *et al.*, 2017, Brown *et al.*, 2001, Kang, 2002, Viridis *et al.*, 2011).

Fungsi Stres oksidatif adalah keadaan di mana produksi spesies oksigen reaktif (ROS) melebihi kemampuan sistem antioksidan seluler untuk menetralkannya. Dalam konteks kanker, stres oksidatif memainkan peran ganda: di satu sisi, ROS dapat menyebabkan kerusakan DNA yang mengarah pada mutasi dan inisiasi tumor; di sisi lain, ROS juga dapat berfungsi sebagai molekul pensinyalan yang mendorong proliferasi, invasi, dan metastasis sel kanker. Pada kanker payudara, ROS dihasilkan melalui berbagai mekanisme, termasuk hipoksia, perubahan metabolisme, dan aktivitas enzimatik seperti NADPH oksidase (Han *et al.*, 2017, Brown *et al.*, 2001, Kang., 2002, Viridis *et al.*, 2011).

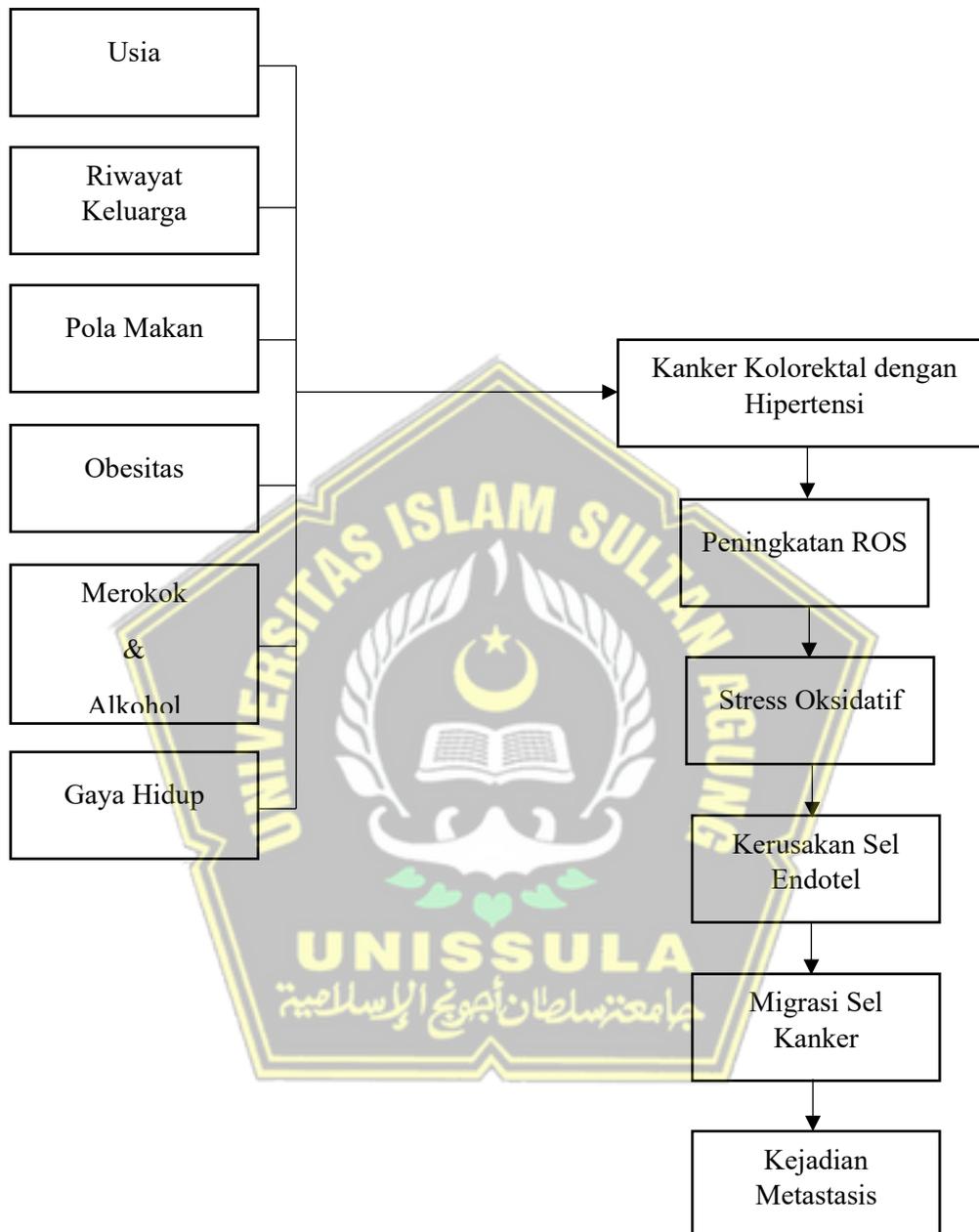
Proses metastasis yang dimediasi oleh stres oksidatif pada kanker payudara dimulai dengan peningkatan produksi ROS akibat hipoksia dalam mikro lingkungan tumor. ROS ini kemudian mengaktifkan enzim metaloproteinase matriks (MMP), yang berfungsi memecah matriks ekstraseluler, memungkinkan sel kanker untuk menginvasi jaringan sekitarnya. Selain itu, ROS menurunkan adhesi sel kanker pada komponen membran dasar, seperti laminin dan fibronectin, yang memfasilitasi pelepasan sel kanker ke dalam aliran darah atau sistem limfatik.

Selanjutnya, ROS meningkatkan permeabilitas vaskular, baik melalui kerusakan langsung pada sel endotel maupun melalui peningkatan ekspresi enzim seperti NOS (Nitric Oxide Synthase) dan heme oxygenase-1. Hal ini mempermudah migrasi sel kanker melalui pembuluh darah. Di samping itu, ROS mengaktifkan jalur pensinyalan seperti Rac1, yang mengatur

reorganisasi sitoskeleton aktin, sehingga meningkatkan kemampuan migrasi dan invasi sel kanker. Akhirnya, sel kanker yang memasuki sirkulasi dapat menyebar ke organ lain, membentuk koloni baru, dan mengembangkan tumor sekunder, sebuah proses yang dikenal sebagai metastasis (Han *et al.*, 2017, Brown *et al.*, 2001, Kang., 2002, Viridis *et al.*, 2011).

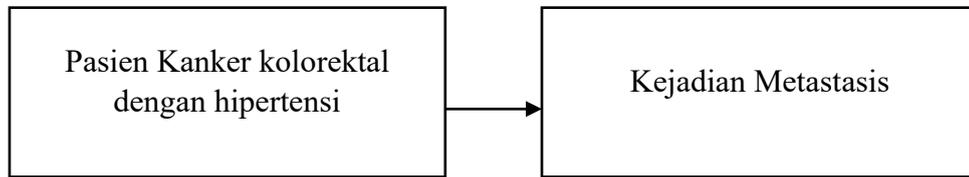


2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.4. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.5. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat hubungan antara penyakit kanker kolorektal dengan hipertensi dengan angka kejadian metastasis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung periode 2018-2024.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cohort retrospektif*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Penyakit kanker kolorektal dengan Hipertensi

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Kejadian Metastasis

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Metastasis kanker kolorektal

Klasifikasi stadium pasien kanker kolorektal bisa dilihat pada hasil colonoscopy, pemeriksaan laboratorium histopatologi, USG abdomen, dan CT scan. Hal ini terdapat beberapa tingkatan dengan angka 0 hingga IV.

Berdasarkan publikasi dari National Cancer Institute (2006 : 12) klasifikasi kanker kolorektal bisa didefinisikan sebagai berikut :

- a. Stadium 0 (*Carcinoma in Situ*) : Kanker hanya berada di lapisan terdalam dari kolon atau rektum

- b. Stadium I : Sel kanker sudah tumbuh pada dinding dalam kolon atau rektum, tetapi belum menembus ke luar dinding.
- c. Stadium II : Sel kanker telah menyebar ke dalam lapisan otot dari kolon atau rektum. Tetapi sel kanker yang berada di sekitarnya belum bermetastasis ke kelenjar getah bening.
- d. Stadium III : Sel kanker telah menyebar ke satu atau lebih kelenjar getah bening di daerah tersebut, tetapi tidak ke bagian tubuh yang lain.
- e. Stadium IV : Kanker telah menyebar di bagian lain dari tubuh, seperti hati, paru-paru, tulang, dan organ lainnya.

Berdasarkan klasifikasi metastasis tersebut akan diambil dari data rekam medis pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Islam Sultan Agung periode 2018 – 2024.

Stadium kanker ;

1 : Metastasis

2 : Tidak Metastasis

Skala data : Nominal

3.2.2.2. Hipertensi

Menurut (Kemenkes RI, 2017), Hipertensi terjadi apabila tekanan darah sistolik lebih dari angka 140 mmHg dan tekanan darah diastolik melebihi angka 90 mmHg.

Dari data klasifikasi hipertensi maka yang akan diambil pada sebagai sampel penelitian ini adalah pasien kanker kolorektal yang memiliki tekanan darah sistolik >130mmHg dan tekanan diastolik >90mmHg .

Satuan ukur: mmHg

1 : Hipertensi

2 : Tidak Hipertensi

Skala data : Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi penelitian

3.3.1.1. Populasi Target

Populasi target merupakan seluruh pasien kanker kolorektal yang mengalami metastasis.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau adalah seluruh pasien kanker kolorektal yang mengalami metastasis yang dilakukan penatalaksanaan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Periode 2018-2024.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah seluruh pasien kanker kolorektal yang mengalami metastasis yang dilakukan tatalaksana di Rumah Sakit Islam Sultan Agung periode 2018-2024 dan memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien kanker kolorektal yang metastasis yang dilakukan pemeriksaan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.
2. Pasien yang memiliki data rekam medis lengkap meliputi nomor rekam medik, identitas lengkap, diagnosis, hasil pemeriksaan colok dubur sebagai parameter penentuan stadium Tingkat lanjut, klasifikasi penetapan stadium kanker berdasarkan system TNM, dan pemeriksaan tekanan darah.
3. Pasien kanker kolorektal usia 19 – 64 tahun.
4. Pasien kanker kolorektal dengan tekanan darah $>130/90$ mmHg.
5. Adenokarsinoma kolorektal yang diverifikasi secara histologis.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Menderita kanker lain bersamaan dengan kanker kolorektal.
2. Pasien dengan faktor resiko selain hipertensi.

3.3.2.3. Besar Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan Teknik *consecutive sampling*, yaitu pemilihan sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi akan dijadikan sampel penelitian, besar sampel pada penelitian ini mengikuti rumus besar sampel penelitian analitik Korelatif (Dahlan, 2016) yaitu:

$$n = \left\{ \frac{z\alpha + z\beta}{0,5 \ln[(1+r)/(1-r)]} \right\}^2 + 3$$

Keterangan :

n = Jumlah sampel minimal yang diperlukan

Z α = Deviat baku alfa = 1,64

Z β = Deviat baku beta = 1,28

r = Korelasi minimal yang dianggap bermakna

Selanjutnya dimasukkan ke dalam rumus besar sampel analitik Korelatif, sebagai berikut:

$$n = \left\{ \frac{z\alpha + z\beta}{0,5 \ln[(1+r)/(1-r)]} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{1,64 + 1,28}{0,5 \ln[(1+0,5)/(1-0,5)]} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{2,92}{0,5 \ln[1,5/0,5]} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{2,92}{0,5 \ln[3]} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{2,92}{0,549} \right\}^2 + 3$$

$$n = \{5,319\}^2 + 3$$

$$n = 28,3 + 3$$

$$n = 31,3$$

Berdasarkan perhitungan tersebut maka minimal sampel yang diperlukan sebanyak 31,3 sampel dan akan dibulatkan menjadi 32 sampel.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

Instrumen pada penelitian ini adalah data rekam medis pasien kanker kolorektal yang menjalani pengobatan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung periode 2018-2024.

3.4.2. Bahan Penelitian

Bahan pada penelitian ini adalah rekam medis berupa data hasil tatalaksana kanker kolorektal yang pernah melakukan pengobatan kanker kolorektal di Rumah Sakit Islam Sultan Agung periode 2018-2024.

3.5. Cara Penelitian

1. Mengajukan Ethical Clearance dan surat permohonan penelitian ke Rumah Sakit Islam Sultan Agung.
2. Pengumpulan rekam medis
3. Mendata sampel pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

4. Mencatat data hasil tatalaksana kanker kolorektal dan rekam medis pada pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Islam Sultan Agung
5. Mendata hasil pemeriksaan tekanan darah pasien kanker kolorektal sebelum dilakukan tatalaksana
6. Mendata stadium pasien kanker kolorektal pada data rekam medis sebelum dilakukan tatalaksana
7. Menganalisis Apakah terdapat hubungan penyakit kanker kolorektal dengan hipertensi dengan kejadian metastasis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

3.6. Tempat dan Waktu

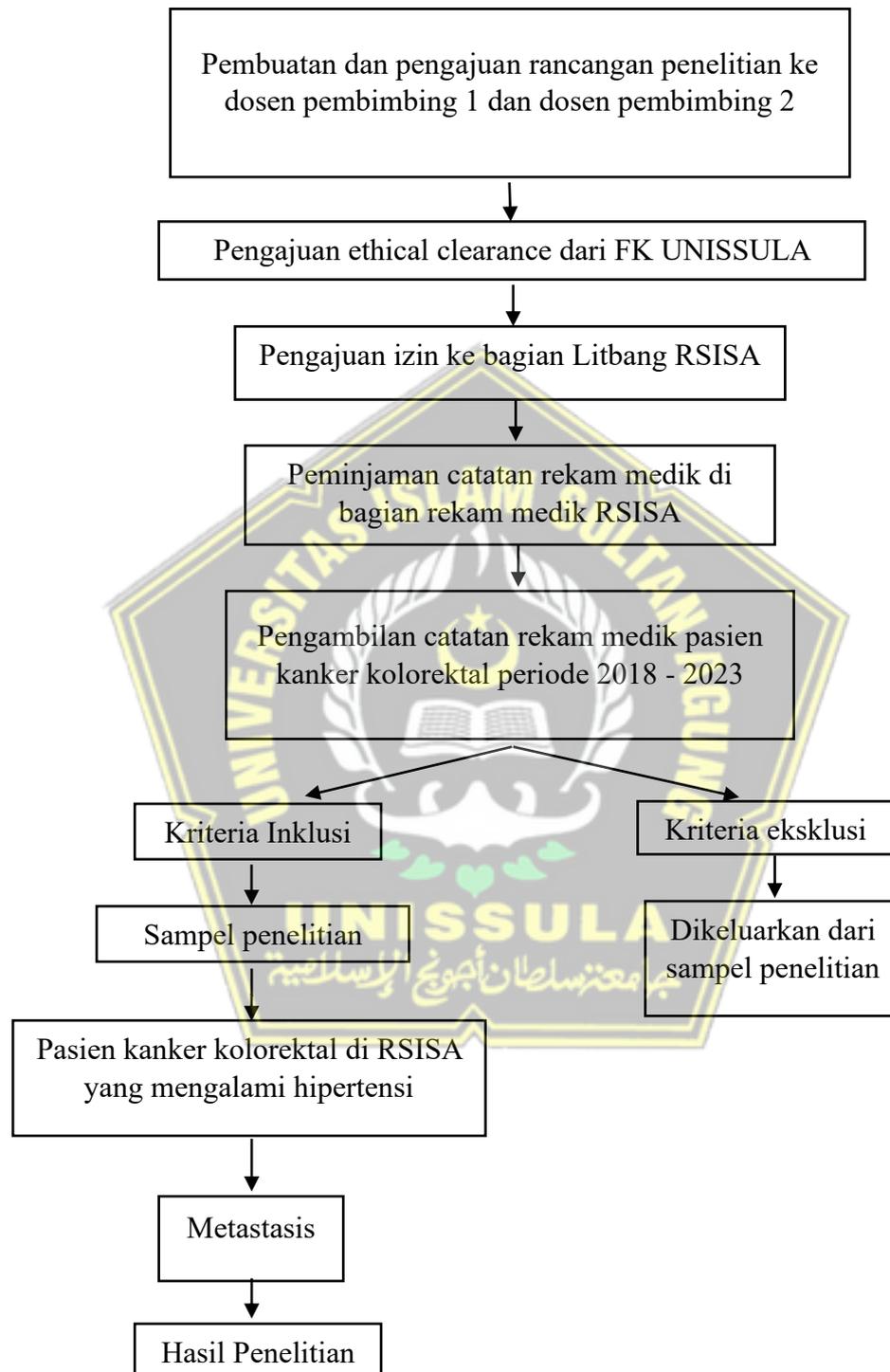
3.6.1. Tempat

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.6.2. Waktu

Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli 2024.

3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.8. Analisis Hasil

Pada penelitian ini data berupa hasil pemeriksaan tekanan darah tinggi dan stadium metastasis pasien kanker kolorektal yang dianalisis menggunakan *software* SPSS versi 27. Data yang diperoleh akan diuji normalitas distribusi menggunakan *Kolmogorov* karena besar sampel ≥ 30 . Apabila distribusi data normal maka uji statistic inferensial menggunakan uji *Contingency Coefficient*. Apabila hasil uji statistik tersebut didapatkan hasil ($p < 0,05$) maka hipotesis kerja diterima dan hipotesis nihil ditolak. Apabila didapatkan hasil ($p > 0,05$) maka hipotesis kerja ditolak dan hipotesis nihil diterima.

Tabel 3.1. Tabel Keeratan Hubungan Antara Hipertensi pada Kanker Kolorektal dengan Kejadian Metastasis

| | Value | Approximate Significance |
|--|-------|--------------------------|
| Nominal by Nominal Contingency Coefficient | 0.348 | 0.009 |
| N of Valid Cases | 49 | |

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian observasional dengan desain *cohort retrospektif* ini telah dilakukan pada bulan Juli 2024 dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara hipertensi pada kanker kolorektal dengan kejadian metastasis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Total sampel yang diambil dalam penelitian ini sebanyak 49 sampel pada pasien kanker kolorektal dengan hipertensi. Teknik yang digunakan dalam pengambilan sampel yaitu dengan *consecutive sampling*. Hasil pada penelitian ini didapatkan sebaran frekuensi data karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin, usia, riwayat hipertensi, dan kejadian metastasis pada pasien kanker kolorektal yang disajikan pada tabel 4.1 dan 4.2. Deskriptif data pasien hipertensi dan kejadian metastasis disajikan pada tabel 4.3, sedangkan analisis data dengan Uji Korelasi Koefisien Kontingensi hubungan penyakit kanker kolorektal dengan hipertensi dengan kejadian metastasis disajikan pada tabel 4.4.

4.1.1. Distribusi Karakteristik Responden Pasien Kanker Kolorektal Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Pada penelitian ini didapatkan data karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin, usia, riwayat hipertensi, dan kejadian metastasis pada pasien hipertensi data yang diperoleh dijabarkan dalam hasil sebagai berikut:

Tabel 4.1. Karakteristik Responden Pasien Kanker Kolorektal dengan Hipertensi Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

| | Karakteristik | N | % |
|--------------------------|----------------------|----------|----------|
| Usia | 20 – 30 tahun | 1 | 2,78 |
| | 31 – 40 tahun | 3 | 8,33 |
| | 41 – 50 tahun | 6 | 16,67 |
| | 51 – 60 tahun | 16 | 44,44 |
| | 61 – 70 tahun | 10 | 27,78 |
| Jenis kelamin | Laki – Laki | 10 | 27,78 |
| | Perempuan | 26 | 72,22 |
| Status pernikahan | Menikah | 36 | 100,0 |
| | Belum Menikah | 0 | 0 |
| Agama | Islam | 36 | 100,0 |
| | Non Islam | 0 | 0 |

Berdasarkan Tabel 4.1 karakteristik usia responden paling banyak berada dalam rentang usia 51-60 tahun yaitu sebanyak 16 (44,44%) responden, kemudian diikuti oleh kelompok usia 61-70 tahun yaitu sebanyak 10 (27,78%) responden, pada usia 41-50 tahun sebanyak 6 (16,67%) responden, usia 31-40 tahun sebanyak 3 (8,33%) responden, dan total responden paling sedikit adalah pada kelompok usia 20-30 tahun yaitu sebanyak 1 (2,78%) responden. Berdasarkan jenis kelamin, sebagian besar responden adalah perempuan yaitu sebanyak 26 (72,22%) responden, sedangkan pada jenis kelamin laki-laki sebanyak 10 (27,78%) responden. Pada penelitian ini seluruh responden memiliki status pernikahan menikah (100%) dan mayoritas beragama islam (100%).

Tabel 4.2. Karakteristik Responden Pasien Kanker Kolorektal dengan Metastasis Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

| | Karakteristik | N | % |
|--------------------------|----------------------|----------|----------|
| Usia | 20 – 30 tahun | 0 | 0 |
| | 31 – 40 tahun | 3 | 8,33 |
| | 41 – 50 tahun | 7 | 19,44 |
| | 51 – 60 tahun | 18 | 50,00 |
| | 61 – 70 tahun | 8 | 22,22 |
| Jenis kelamin | Laki – Laki | 12 | 33,33 |
| | Perempuan | 24 | 66,67 |
| Status pernikahan | Menikah | 36 | 100,0 |
| | Belum Menikah | 0 | 0 |
| Agama | Islam | 35 | 97,22 |
| | Non Islam | 1 | 2,74 |

Berdasarkan tabel 4.2 menunjukkan karakteristik responden pada pasien metastasis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Berdasarkan usia, sebanyak 18 (50%) responden berada dalam rentang usia 51-60 tahun, kemudian pada kelompok usia 61-70 tahun sebanyak 8 (22,22%) responden, usia 41-50 tahun sebanyak 7 (19,44%) responden, usia 31-40 tahun sebanyak 3 (8,33%) responden, dan pada kelompok usia 20-30 tahun sebanyak 0 (0%) responden. Berdasarkan karakteristik responden jenis kelamin, sebagian besar responden adalah berjenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 24 (66,67%), sedangkan laki-laki sebanyak 12 (33,33%) responden. Seluruh responden memiliki status pernikahan menikah (100%) dan mayoritas beragama islam (97,22%), sisanya beragama hindu (2,74).

4.1.2. Deskriptif Data Hipertensi dan Metastasis

Tabel 4. 3. Deskriptif Data Pasien Kanker Kolorektal dengan Hipertensi dan Metastasis Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

| Variabel | N | % |
|-------------------|-----------|--------------|
| Hipertensi | | |
| Ya | 36 | 73,47 |
| Tidak | 13 | 26,53 |
| Metastasis | | |
| Ya | 36 | 73,47 |
| Tidak | 13 | 26,53 |
| Total | 49 | 100,0 |

Berdasarkan table 4.3 menunjukkan distribusi hipertensi dan metastasis pada pasien di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Pasien yang mengalami hipertensi sebanyak 36 (73,47%) responden, sedangkan 13 (26,53%) responden tidak mengalami hipertensi. Berdasarkan kejadian metastasis pada pasien kanker kolorektal stadium IV sebanyak 36 (73,47%), sementara sebanyak 13 (26,53%) responden tidak mengalami kejadian metastasis. Total responden dalam penelitian ini ini adalah 49 responden.

4.1.3. Hubungan Penyakit Kanker Kolorektal Dengan Hipertensi dengan Kejadian Metastasis

Pada penelitian ini didapatkan data pasien kanker kolorektal dengan hipertensi dengan kejadian metastasis disajikan sebagai berikut:

Tabel 4.4. Analisis Hubungan Penyakit Kanker Kolorektal Dengan Hipertensi dengan Kejadian Metastasis

| | Value | Approximate Significance |
|--|-------|--------------------------|
| Nominal by Nominal Contingency Coefficient | 0.348 | 0.009 |
| N of Valid Cases | 49 | |

Hasil menunjukkan nilai (p) sebesar 0,009 ($p < 0,05$), Hasil uji Korelasi Koefisien Kontingensi menunjukkan bahwa terdapat hubungan/korelasi bermakna, dan hasil kekuatan hubungan antara hipertensi pada kanker kolorektal dengan kejadian metastasis tergolong lemah karena berada pada rentang (0,2-0,4).

4.2. Pembahasan

Pada penelitian ini, hasil analisis hubungan antara hipertensi pada kanker kolorektal dengan kejadian metastasis yang menggunakan uji korelasi koefisien kontingensi didapatkan $p\ value = 0,009$ ($p < 0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara hipertensi pada kanker kolorektal dengan kejadian metastasis. Hasil kekuatan hubungan antara hipertensi pada kanker kolorektal dengan kejadian metastasis tergolong lemah dengan nilai 0,348. Hipertensi dan kejadian metastasis dianggap sebagai faktor utama yang mempengaruhi angka morbiditas dan mortalitas pada pasien kanker kolorektal. Penelitian yang dilakukan oleh Pareira *et al* (2012) menyebutkan bahwa penderita hipertensi dapat meningkatkan risiko terkenanya penyakit kanker (Pareira *et al.*, 2012). Hal ini berkaitan dengan adanya peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat dari peningkatan hormon angiotensin II yang dapat memicu reaksi

stress oksidatif karena adanya peningkatan dari produksi ROS sehingga menyebabkan kerusakan DNA yang selanjutnya bisa memicu terjadinya mutasi gen. Oksigen radikal juga dapat meningkatkan proses angiogenesis pada sel tumor. Pertumbuhan pembuluh darah yang ada di tumor memungkinkan terjadinya metastasis melalui pembuluh darah, yang nantinya akan menyebabkan penyebaran sel kanker. (Han *et al.*, 2017, Brown *et al.*, 2001, Kang., 2002, Virdis *et al.*, 2011).

Kanker kolorektal dalam stadium lanjut menimbulkan pengaruh besar pada fungsi fisik, psikologis dan sosial. Penyakit kanker kolorektal biasanya paling sering ditemukan pada peritoneum, tulang, sistem saraf, hati dan dada, sedangkan prognosis pasien kanker kolorektal dipengaruhi oleh lokasi, jumlah, dan perkembangan dari metastasisnya (Keramida *et al.*, 2019). Sekitar 40-50% pasien kanker kolorektal mengalami perkembangan metastasis di hati, dan apabila dilakukannya reseksi pembedahan keberlangsung hidup pasien meningkat mencapai 35% (Nordlinger *et al.*, 2008).

Usia responden pada penelitian ini yang mengalami hipertensi dan metastasis paling banyak pada usia 51-60 tahun yaitu sebanyak 38 (77,55%) pasien kanker kolorektal, hal ini menunjukkan bahwa usia berhubungan dengan risiko peningkatan penyakit kanker kolorektal. Penuaan menjadi salah satu risiko kanker kolorektal, faktor-faktor seperti perubahan metabolisme, penurunan massa otot, dan kondisi kesehatan yang menyertainya dapat memperpanjang status gizi, sehingga meningkatkan

kemungkinan risiko terjadi kanker kolorektal (Martínez-Escribano et al., 2022). Hal ini dapat disebabkan oleh mutasi DNA sel penyusun dinding kolon yang terakumulasi seiring dengan bertambahnya usia, serta penurunan sistem kekebalan tubuh seiring dengan bertambahnya usia, yang ditandai dengan penurunan produksi imunoglobulin, konfigurasi limfosit, dan reaksinya terhadap infeksi, serta penurunan kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk mengidentifikasi benda asing yang masuk ke dalam tubuh (Widya Astuti et al., 2023).

Pada penelitian ini jenis kelamin pada responden yang mengalami hipertensi dan kejadian metastasis pasien kanker kolorektal didominasi oleh perempuan yaitu sebanyak 38 (77,55%). Hal ini sejalan dengan (Jung et al., 2011), yang menunjukkan bahwa kanker kolorektal lebih sering dijumpai pada wanita dibanding pria, hal ini dikaitkan dengan kanker kolorektal pada wanita lebih sering ditemukan di daerah proksimal kanan kolon. Lokasi anatomi ini berkorelasi dengan tipe sel tumor secara histopatologis, yang umumnya lebih sulit dibedakan (kurang diferensiasi) dan ditemukan melalui metode diagnosis kolonoskopi. Ini berbeda dengan lokasi anatomi di daerah distal kiri yang memiliki polipoid. Selain itu, sensitivitas tes skrining pertama untuk kecurigaan kanker kolorektal, yaitu tes darah fecal ocult (iFOBT), lebih tinggi pada laki-laki. Oleh karena itu, kelainan pada jaringan kolorektal wanita biasanya lebih sulit untuk didiagnosis lebih awal, yang dapat berkontribusi pada lebih banyak kasus kanker kolorektal yang terjadi pada wanita (Widya Astuti et al., 2023).

Pada penelitian ini hasil analisis hubungan antara hipertensi pada kanker kolorektal dengan kejadian metastasis menggunakan uji korelasi koefisien kontingensi didapatkan $p = 0,009$ ($p < 0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara hipertensi pada kanker kolorektal dengan kejadian metastasis. Hipertensi merupakan masalah yang sering terjadi dan penting pada pasien kanker kolorektal dimana hal ini disebabkan karena adanya peningkatan dari ROS. Peningkatan ROS ini akan memicu timbulnya stress oksidatif yang nantinya mengakibatkan kerusakan DNA yang mengarah pada mutasi dan inisiasi tumor, kemudian ROS yang meningkat juga mengaktifkan enzim metaloproteinase matriks (MMP), yang berfungsi memecah matriks ekstraseluler, memungkinkan sel kanker untuk menginvasi jaringan sekitarnya dan mengaktifkan jalur pensinyalan seperti Rac1, yang mengatur reorganisasi sitoskeleton aktin, sehingga meningkatkan kemampuan migrasi dan invasi sel kanker (metastasis) (European Society for Medical Oncology, 2016; Masi *et al.*, 2019). Pemberian terapi hipertensi pada pada pasien kanker kolorektal biasanya menggunakan obat bevacizumab dimana obat ini yang akan berikatan dengan faktor pertumbuhan endotelial vaskular (VEGF), sebuah protein yang berperan dalam pembentukan pembuluh darah. Sel-sel kanker kolorektal memproduksi VEGF dalam jumlah yang signifikan, yang kemudian merangsang pembentukan pembuluh darah baru di dalam dan sekitar tumor untuk menyuplai nutrisinya. Penggunaan bevacizumab menghambat VEGF, sehingga proses pembentukan pembuluh darah baru ini

dapat dicegah (Septiantoro *et al.*, 2020). Pembedahan dan kemoterapi juga dapat dilakukan pada kasus kanker kolorektal ini yang bertujuan untuk mengangkat tumor primer atau tumor utama, selain itu diet yang mengandung tinggi sayuran, buah, dan gandum utuh menurunkan risiko kanker kolorektal (European Society for Medical Oncology, 2016).

Pada penelitian ini responden yang mengalami hipertensi yaitu sebanyak 37 (75,51%) dan kejadian metastasis sebanyak 38 (77,55%) responden yang menderita penyakit kanker kolorektal, hal ini menunjukkan bahwa hipertensi dan kejadian metastasis berhubungan dengan kanker kolorektal. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Septiantoro *et al.*, 2020, dari 96 pasien kanker kolorektal metastatik sebesar 75% pasien dengan tekanan darah di atas 120/80 mmHg. Patogenesis hipertensi disebabkan karena adanya gangguan angiogenesis akibat dari meningkatnya ROS yang diinduksi oleh penghambatan sinyal VEGF dimana hal ini dapat menimbulkan kerusakan DNA dan akan menyebabkan penyebaran sel kanker (metastasis) (Septiantoro *et al.*, 2020, Han *et al.*, 2017).

Keterbatasan dari penelitian ini adalah unit rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang, sebagian besar menggunakan rekam medis cetak, belum mencantumkan beberapa tindakan yang sudah dilakukan ke pasien dan penggunaan rekam medis digital belum optimal. Selain itu, peneliti juga tidak mengukur karakteristik pasien dan faktor resiko pasien kanker kolorektal tingkat lanjut serta keterbatasan waktu penelitian belum

memungkinkan peneliti untuk mengambil jumlah sampel dan data yang lebih komprehensif. Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang juga dapat meningkatkan kualitas pelayanan dan ketersediaan data di unit rekam medis agar kebermanfaatan rekam medis secara klinis maupun kepentingan ilmu pengetahuan dapat tercapai secara maksimal dengan tetap menjaga keamanan dan privasi pasien sesuai kode etik penelitian.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Jumlah pasien hipertensi pada pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Islam Sultan Agung sebanyak 37 (75,51%) responden.
- 5.1.2. Jumlah pasien metastasis pada pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Islam Sultan Agung sebanyak 38 (77,55 %) responden.
- 5.1.3. Terdapat hubungan antara hipertensi pada kanker kolorektal dengan kejadian metastasis berdasarkan uji korelasi koefisien kontingensi ($p = 0,009$).
- 5.1.4. Terdapat keeratan hubungan bermakna dengan kekuatan hubungan tergolong lemah ($r = 0,348$) berdasarkan uji korelasi koefisien kontingensi pada hubungan antara hipertensi pada kanker kolorektal dengan kejadian metastasis ($p = 0,009$).

5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan saran terkait dengan keterbatasan penelitian ini sebagai berikut:

5.2.1. Bagi Peneliti Selanjutnya

- 5.2.2.1. Peneliti selanjutnya diharapkan dapat melakukan penelitian secara spesifik terhadap berbagai faktor yang mempengaruhi kejadian hipertensi dan metastasis pada pasien kanker kolorektal.

5.2.2.2. Perlu waktu penelitian lebih lama untuk dapat mengumpulkan data yang lebih komprehensif.



DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society. 2017. *Colorectal Cancer Facts dan Figures 2017-2019*. Atlanta: American Cancer Society.
- Astuti, Nurul & Rafli, Rhandyka & Zeffira, Laura. (2019). Profil dan Kesintasan Penderita Kanker Kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Health & Medical Journal*. 1. 45-49. 10.33854/heme.v1i1.218.
- Arnold, M., Sierra, M. S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2017). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 66(4), 683–691. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>
- Baek, S. J., Hur, H., Min, B. S., Baik, S. H., Lee, K. Y., & Kim, N. K. (2016). The Characteristics of Bone Metastasis in Patients with Colorectal Cancer: A Long-Term Report from a Single Institution. *World Journal of Surgery*, 40(4), 982–986. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3296-x>
- Bardhan, K., & Liu, K. (2013). Epigenetics and colorectal cancer pathogenesis. *Cancers*, 5(2), 676–713. <https://doi.org/10.3390/cancers5020676>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Brown, N. S., & Bicknell, R. (2001). Hypoxia and oxidative stress in breast cancer. Oxidative stress: its effects on the growth, metastatic potential and response to therapy of breast cancer. *Breast cancer research : BCR*, 3(5), 323–327. <https://doi.org/10.1186/bcr315>
- Chen, K., Collins, G., Wang, H., & Toh, J. W. T. (2021). Pathological features and prognostication in colorectal cancer. *Current Oncology*, 28(6), 5356–5383. <https://doi.org/10.3390/curroncol28060447>
- Childers, W. K. (2015). Interactions of the renin-angiotensin system in colorectal cancer and metastasis. In *International Journal of Colorectal Disease* (Vol. 30, Issue 6, pp. 749–752). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-2118-1>
- Dahlan. (2016). Besar sampel dan cara pengambilan sampel penelitian kedokteran. In *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. [http://repo.iain-tulungagung.ac.id/5510/5/BAB 2.pdf](http://repo.iain-tulungagung.ac.id/5510/5/BAB%202.pdf)
- Damiens, K., Ayoub, J. P. M., Lemieux, B., Aubin, F., Saliba, W., Campeau, M. P., & Tehfe, M. (2012). Clinical features and course of brain metastases in

- colorectal cancer: An experience from a single institution. In *Current Oncology* (Vol. 19, Issue 5, pp. 254–258). Multimed Inc. <https://doi.org/10.3747/co.19.1048>
- European Society for Medical Oncology. (2016). Kanker Kolorektal: Panduan untuk Pasien - Informasi Berdasarkan Tatalaksana Praktik Klinis ESMO. *Anticancer Fund*, 1–53. www.esmo.org.
- Fujino, S., & Miyoshi, N. (2019). OCT4 gene expression in primary colorectal cancer promotes liver metastasis. *Stem Cells International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7896524>
- Global report on hypertension The race against a silent killer.* (n.d.).
- Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, He J. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Mar 20;7:44877. doi: 10.1038/srep44877. PMID: 28317900; PMCID: PMC5357949.
- Hultcrantz, R. (2021). Aspects of colorectal cancer screening, methods, age and gender. In *Journal of Internal Medicine* (Vol. 289, Issue 4, pp. 493–507). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/joim.13171>
- Jeo, W., & Subrata, F. (2020). The Survival Rate of Colorectal Cancer in dr. Cipto Mangunkusumo Hospital. *The New Ropanasuri : Journal of Surgery*, 5(2), 13–17. <https://doi.org/10.7454/nrjs.v5i2.1081>
- Kadek, N., Dwijayanthi, A., Nyoman, N., Dewi, A., Made Mahayasa, I., Surudarma, W., Rsup, B., & Koresponding, S. (n.d.). Karakteristik Pasien Kanker Kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Berdasarkan Data Demografi, Temuan Klinis dan Gaya Hidup. *Desember*, 9(12), 2020. <https://doi.org/10.24843.MU.2020.V9.i12.P13>
- Kang DH. Oxidative stress, DNA damage, and breast cancer. *AACN Clin Issues.* 2002 Nov;13(4):540-9. doi: 10.1097/00044067-200211000-00007. PMID: 12473916.
- Keramida, K., Charalampopoulos, G., Filippiadis, D., Tsougos, E., & Farmakis, D. (2019). Cardiovascular complications of metastatic colorectal cancer treatment. In *Journal of Gastrointestinal Oncology* (Vol. 10, Issue 4, pp. 797–806). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.03.04>
- Masi, S., Uliana, M., & Virdis, A. (2019). Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation. *Vascular Pharmacology*, 115(January), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2019.01.004>

- Michel, M. C., Brodde, O. E., & Insel, P. A. (1990). Peripheral adrenergic receptors in hypertension. In *Hypertension* (Vol. 16, Issue 2, pp. 107–120). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.16.2.107>
- Nagata, H., Ishihara, S., Kishikawa, J., Sonoda, H., Muro, K., Emoto, S., Kaneko, M., Sasaki, K., Otani, K., Nishikawa, T., Tanaka, T., Kiyomatsu, T., Hata, K., Kawai, K., & Nozawa, H. (2018). CD133 expression predicts post-operative recurrence in patients with colon cancer with peritoneal metastasis. *International Journal of Oncology*, 52(3), 721–732. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4240>
- Naxerova, K., Reiter, J. G., Brachtel, E., Lennerz, J. K., van de Wetering, M., Rowan, A., Cai, T., Clevers, H., Swanton, C., Nowak, M. A., Elledge, S. J., & Jain, R. K. (2017). Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science*, 357, 55–60. <https://doi.org/10.5061/dryad.vv53d>
- Neumann, J., Löhrens, L., Albertsmeier, M., Reu, S., Guba, M., Werner, J., Kirchner, T., & Angele, M. (2015). Cancer Stem Cell Markers Are Associated with Distant Hematogenous Liver Metastases but Not with Peritoneal Carcinomatosis in Colorectal Cancer. *Cancer Investigation*, 33(8), 354–360. <https://doi.org/10.3109/07357907.2015.1047507>
- Nordlinger, B., Sorbye, H., Glimelius, B., Poston, G. J., Schlag, P. M., Rougier, P., Bechstein, W. O., Primrose, J. N., Walpole, E. T., Finch-Jones, M., Jaeck, D., Mirza, D., Parks, R. W., Collette, L., Praet, M., Bethe, U., Cutsem, E. Van, Scheithauer, W., & Gruenberger, T. (2008). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. In *www.thelancet.com* (Vol. 371). www.thelancet.com
- Novitasari, D., dan Mulyadi, E. 2016. Hubungan Perilaku Makan, Aktivitas Fisik dan Kebiasaan Merokok dengan Kejadian Kanker Kolorektal. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*, 4(1), 164-174.
- Pereira A, Garmendia ML, Alvarado ME, Albala C. Hypertension and the risk of breast cancer in Chilean women: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(11):5829-34. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.11.5829. PMID: 23317264.
- Paschos, K. A., Majeed, A. W., & Bird, N. C. (2014). Natural history of hepatic metastases from colorectal cancer - Pathobiological pathways with clinical significance. *World Journal of Gastroenterology*, 20(14), 3719–3737. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i14.3719>

Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana kanker kolorektal. (n.d.).

Perdomo, M., Botto, G., Reid, J., Clarke, J., Gonzalez, D., & Maddern, G. (2022). Effect of chemotherapy and tumor clearance in hepatic resections for colorectal liver metastases. A single-centre cohort study. *International Journal of Surgery Open*, 46. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2022.100521>

Petrelli, F., Ghidini, A., Cabiddu, M., Perego, G., Lonati, V., Ghidini, M., Oggionni, E., Galli, E., Moleri, G., Barni, S., Bossi, A. C., Colombelli, P. L., Dognini, G., & Sganzerla, P. (2021). Effects of hypertension on cancer survival: A meta-analysis. In *European Journal of Clinical Investigation* (Vol. 51, Issue 6). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/eci.13493>

Pretzsch, E., Bösch, F., Neumann, J., Ganschow, P., Bazhin, A., Guba, M., Werner, J., & Angele, M. (2019). Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. In *Journal of Oncology* (Vol. 2019). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2019/7407190>

Rawla, P., Sunkara, T., dan Barsouk, A. 2019. *Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. Przeglad gastroenterologiczny*, 14(2), 89–103.

Septiantoro, B. P., Perwitasari, D. A., Faridah, I. N., & Pradipta, I. (2020). Hipertensi pada Pasien Kanker Kolorektal Metastatik dengan Terapi Bevacizumab di RSUP Dr. Kariadi. *Medica Hospitalia : Journal of Clinical Medicine*, 7(2), 388–392. <https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.502>.

Siegel, R. L., Wagle, N. S., Cercek, A., Smith, R. A., & Jemal, A. (2023). Colorectal cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(3), 233–254. <https://doi.org/10.3322/caac.21772>

Simeonov, K. P., Byrns, C. N., Clark, M. L., Norgard, R. J., Martin, B., Stanger, B. Z., Shendure, J., McKenna, A., & Lengner, C. J. (2021). Single-cell lineage tracing of metastatic cancer reveals selection of hybrid EMT states. *Cancer Cell*, 39(8), 1150-1162.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.05.005>

Sinn, E., Muller, W., Pattengale, P., Wallace, R., & Leder, P. (1967). Coexpression of MMTW-Ha-ras and MMTVlc-myc Genes in Transgenic Mice: Synergistic Action of Oncogenes In Vivo. In *Cell* (Vol. 49).

Sleeman, J. P., Nazarenko, I., & Thiele, W. (2011). Do all roads lead to Rome? Routes to metastasis development. *International Journal of Cancer*, 128(11), 2511–2526. <https://doi.org/10.1002/ijc.26027>

- Statistics at a glance, 2022 Top 5 most frequent cancers Number of new cases 408 661 Number of deaths 242 988 Number of prevalent cases (5-year).* (n.d.).
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Tu, L., Wang, D., & Li, Z. (2019a). Design and Synthetic Strategies for Helical Peptides. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 2001, pp. 107–131). Humana Press Inc. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9504-2_7
- Tu, L., Wang, D., & Li, Z. (2019b). Design and Synthetic Strategies for Helical Peptides. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 2001, pp. 107–131). Humana Press Inc. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9504-2_7
- Tu, S. M., Moran, C., Norton, W., & Zacharias, N. M. (2023). Stem Cell Theory of Cancer: Origin of Metastasis and Sub-clonality. In *Seminars in Diagnostic Pathology* (Vol. 40, Issue 1, pp. 63–68). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2022.06.012>
- Tu, S. M., Zhang, M., Wood, C. G., & Pisters, L. L. (2021). Stem cell theory of cancer: Origin of tumor heterogeneity and plasticity. *Cancers*, *13*(16). <https://doi.org/10.3390/cancers13164006>
- Turajlic, S., Xu, H., Litchfield, K., Rowan, A., Chambers, T., Lopez, J. I., Nicol, D., O'Brien, T., Larkin, J., Horswell, S., Stares, M., Au, L., Jamal-Hanjani, M., Challacombe, B., Chandra, A., Hazell, S., Eichler-Jonsson, C., Soultati, A., Chowdhury, S., ... Swanton, C. (2018a). Tracking Cancer Evolution Reveals Constrained Routes to Metastases: TRACERx Renal. *Cell*, *173*(3), 581-594.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.057>
- Turajlic, S., Xu, H., Litchfield, K., Rowan, A., Chambers, T., Lopez, J. I., Nicol, D., O'Brien, T., Larkin, J., Horswell, S., Stares, M., Au, L., Jamal-Hanjani, M., Challacombe, B., Chandra, A., Hazell, S., Eichler-Jonsson, C., Soultati, A., Chowdhury, S., ... Swanton, C. (2018b). Tracking Cancer Evolution Reveals Constrained Routes to Metastases: TRACERx Renal. *Cell*, *173*(3), 581-594.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.057>
- Vatandoust, S., Price, T. J., & Karapetis, C. S. (2015). Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(41), 11767–11776. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11767>

- Viridis, A., Duranti, E., & Taddei, S. (2011). Oxidative Stress and Vascular Damage in Hypertension: Role of Angiotensin II. *International journal of hypertension, 2011*, 916310. <https://doi.org/10.4061/2011/916310>
- Walter, M. J., Shen, D., Ding, L., Shao, J., Koboldt, D. C., Chen, K., Larson, D. E., McLellan, M. D., Dooling, D., Abbott, R., Fulton, R., Magrini, V., Schmidt, H., Kalicki-Veizer, J., O’Laughlin, M., Fan, X., Grillot, M., Witowski, S., Heath, S., ... Graubert, T. A. (2012a). Clonal Architecture of Secondary Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine, 366*(12), 1090–1098. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1106968>
- Walter, M. J., Shen, D., Ding, L., Shao, J., Koboldt, D. C., Chen, K., Larson, D. E., McLellan, M. D., Dooling, D., Abbott, R., Fulton, R., Magrini, V., Schmidt, H., Kalicki-Veizer, J., O’Laughlin, M., Fan, X., Grillot, M., Witowski, S., Heath, S., ... Graubert, T. A. (2012b). Clonal Architecture of Secondary Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine, 366*(12), 1090–1098. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1106968>
- Welch, D. R., & Hurst, D. R. (2019). Defining the Hallmarks of Metastasis. In *Cancer Research* (Vol. 79, Issue 12, pp. 3011–3027). American Association for Cancer Research Inc. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0458>
- Widya Astuti, G. A. E., Siswandi, A., Wulandari, M., & Kumala, I. (2023). Karakteristik Pasien Kanker Kolorektal Stadium I-IV Di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan, 10*(7), 2360–2374. <https://doi.org/10.33024/jikk.v10i7.10805>
- Wong, H. P. S., Ho, J. W. C., Koo, M. W. L., Yu, L., Wu, W. K. K., Lam, E. K. Y., Tai, E. K. K., Ko, J. K. S., Shin, V. Y., Chu, K. M., & Cho, C. H. (2011). Effects of adrenaline in human colon adenocarcinoma HT-29 cells. *Life Sciences, 88*(25–26), 1108–1112. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.04.007>