



---

## **DIET SEBAGAI FAKTOR RISIKO TIMBULNYA ADENOMA KOLOREKTAL DAN KANKER KARSINOMA DINI: A SYSTEMATIC REVIEW**

**Maria Eka Yuliasuti\*, Anita Rahmiwati, Ocktariyana, Zulkarnain, Rostika Flora**

Program Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Sriwijaya,

Jl. Masjid Al Gazali, Bukit Lama, Ilir Barat I, Palembang, Sumatera Selatan 30128, Indonesia

\*[mariaeka1985@gmail.com](mailto:mariaeka1985@gmail.com)

### **ABSTRAK**

Secara global, prevalensi kanker kolorektal pada orang dewasa berusia 50 tahun ke bawah meningkat. Salah satu faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah diet. Tujuan penelitian ini adalah untuk meninjau data yang berkaitan dengan hubungan antara makanan dan risiko dewasa muda adenoma kolorektal onset dini dan kanker kolorektal onset dini (EOCRC). Pencarian komprehensif dilakukan melalui PUBMED, Web of Science, dan Embase untuk menemukan studi yang melihat asupan makanan sebagai faktor risiko untuk karsinoma kolorektal onset dini dan EOCRC. Karena penelitian sangat berbeda satu sama lain, hasilnya disintesis secara naratif. Dari 413 artikel yang diidentifikasi sampai 10 artikel yang dipilih mulai dari tahun 2014 sampai 2023. Temuan penelitian menunjukkan bahwa berbagai praktik makan bisa menjadi faktor risiko, atau melindungi terhadap adenoma dan kanker kolorektal dengan awal yang awal. Investigasi selanjutnya adalah berkonsentrasi pada studi kohort prospektif ekstensif yang menggabungkan periode tindak lanjut yang diperpanjang untuk memvalidasi temuan yang dilaporkan dan menyelidiki lebih lanjut jika variasi dalam kualitas makanan terkait dengan kejadian EOCRC.

Kata kunci: diet; faktor risiko; kanker kolorektal; kebiasaan diet; onset dini

## ***DIET AS A RISK FACTOR FOR EARLY ONSETS COLORECTAL ADENOMA AND CARCINOMA CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW***

### **ABSTRACT**

*Globally, the prevalence of colorectal cancer in adults aged 50 years and under is increasing. One risk factor that can be modified is diet. The aim of this study was to review data pertaining to the association between diet and the young adult risk of early-onset colorectal adenoma and early-onset colorectal cancer (EOCRC). A comprehensive search was conducted through PUBMED, Web of Science, and Embase to find studies that looked at dietary intake as a risk factor for early-onset colon-rectal carcinoma and EOCRC. Because the studies differed greatly from each other, the results were synthesized narratively. The 413 articles identified—up to 10 articles—were selected, ranging from 2014 to 2023. Research findings show that various eating practices can be a risk factor or protect against adenomas and colorectal cancer with an early onset. Future investigations are to concentrate on extensive prospective cohort studies incorporating extended follow-up periods to validate the reported findings and further investigate if variations in dietary quality are associated with the incidence of EOCRC.*

*Keywords: colorectal cancer; diet; dietary habits; early onset; risk factors*

### **PENDAHULUAN**

Kanker kolorektal (CRC) adalah penyebab utama ke-2 kematian akibat kanker dan kanker ke-3 yang paling sering didiagnosis secara global (Sung et al., 2021). Pada tahun 2030, beban global CRC diperkirakan akan meningkat menjadi lebih dari 2,2 juta kasus dan 1,1 juta kematian akibat kanker setiap tahunnya (Arnold et al., 2017). Karena peningkatan skrining, tingkat di antara orang dewasa berusia 50 dan lebih tua telah menurun dalam beberapa tahun terakhir; Namun, insiden kasus pada mereka yang berusia di bawah 50 tahun telah meningkat

pada tingkat yang mengkhawatirkan tingkat (Saad El Din et al., 2020; Siegel et al., 2020). Kanker kolorektal onset dini (EOCRC), didefinisikan sebagai kanker kolorektal pada pasien di bawah usia 50 tahun, menyumbang 10% dari semua kasus CRC yang baru didiagnosis (Galloway et al., 1984; Siegel et al., 2023). Alasan peningkatan insiden ini tidak jelas.

EOCRC paling sering terjadi di kolon distal dan rektum (Yeo et al., 2017). EOCRC biasanya ditemukan pada stadium yang lebih lanjut dan histologi tumor yang lebih agresif saat diagnosis daripada CRC tradisional (Siegel et al., 2023). EOCRC biasanya muncul dari neoplasia mengikuti urutan adenoma-karsinoma konvensional, oleh karena itu, adenoma kolorektal kemungkinan merupakan prekursor umum untuk kanker kolorektal onset dini (Cavestro et al., 2018). Kurangnya skrining dan pendidikan yang ditargetkan untuk orang dewasa muda telah berkontribusi pada gejala utama dan adenoma kolorektal yang tidak terdeteksi, menghambat proses pengenalan dan pengangkatan yang kemungkinan dapat mencegah kanker kolorektal (Ahnen et al., 2014; Siegel et al., 2023).

Lebih dari 50% kasus CRC yang didiagnosis setelah usia 55 tahun disebabkan oleh faktor risiko yang dapat dimodifikasi (Vajdic et al., 2018). Faktor risiko yang diketahui untuk CRC tradisional termasuk riwayat keluarga, penyakit radang usus, tingkat aktivitas fisik yang rendah, merokok, peningkatan BMI, diabetes dan kebiasaan makan yang buruk (Johnson et al., 2013). Konsumsi makanan yang tinggi yang telah terbukti meningkatkan risiko CRC termasuk daging merah dan daging olahan, sementara asupan tinggi buah-buahan dan sayuran, biji-bijian dan produk susu telah dikaitkan dengan penurunan insiden CRC (Schwingshackl et al., 2018). Faktor risiko untuk mengembangkan EOCRC kurang jelas. Di negara-negara seperti Amerika Serikat (Stoffel & Murphy, 2020), Kanada (Brenner et al., 2017), Australia (Feletto et al., 2019) dan Jepang (Chung et al., 2019), peningkatan kasus CRC onset dini terjadi terutama pada individu yang lahir selama atau setelah tahun 1960-an. Ini sangat menunjukkan bahwa tren kenaikan dalam kasus onset dini dapat dijelaskan oleh perubahan tingkat populasi dalam paparan awal kehidupan, seperti diet dan gaya hidup (Chung et al., 2019; Siegel et al., 2023).

Di AS, kualitas diet terus menurun dari 1985 hingga 2006 (Stephenson & Willett, 2023a) dan tetap stabil sejak itu. Di seluruh dunia, asupan gula sederhana telah sangat meningkat dalam beberapa dekade terakhir, terutama karena meningkatnya konsumsi minuman manis (Marriott et al., 2009). Demikian pula, kebiasaan diet seperti Barat semakin banyak diadopsi oleh negara-negara non-Barat. Sementara bukti yang menghubungkan diet dan faktor risiko lain yang dapat dimodifikasi dengan CRC tradisional kuat, bukti kurang ketika datang ke EOCRC karena biaya mahal dan kesulitan yang terkait dengan studi yang mengikuti orang muda untuk jangka waktu yang luas. Penting untuk memahami faktor-faktor pendorong di balik peningkatan kasus EOCRC, karena biasanya lebih banyak terjadi stadium lanjut, dengan risiko metastasis yang lebih besar dan prognosis yang kurang menguntungkan (Yeo et al., 2017). Mengidentifikasi faktor risiko yang terkait dengan EOCRC dapat mengarah pada metode pencegahan yang lebih efektif dan meningkatkan upaya skrining untuk populasi berisiko tinggi. Meskipun faktor risiko tradisional untuk CRC dan hubungannya dengan prekursor untuk risiko EOCRC dan EOCRC telah banyak terjadi diteliti, ada kurangnya artikel penelitian yang diterbitkan yang meneliti diet saja sebagai faktor risiko untuk EOCRC. Dengan demikian, tujuan dari tinjauan sistematis ini adalah untuk memeriksa artikel penelitian yang diterbitkan tentang kanker kolorektal onset dini dan adenoma untuk faktor risiko atau perilaku pencegahan yang terkait dengan pilihan makanan dan kebiasaan diet

## **METODE**

### **Strategi Pencarian**

Metodologi ini mengikuti PRISMA (Preferred Reporting Item untuk Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis) pedoman. Database yang dicari termasuk PubMed dan Web of Science. Database dicari menggunakan kata kunci berikut: risiko, kanker kolorektal onset dini, diet, kanker kolorektal onset muda, faktor risiko. "Dan" dan "atau" digunakan untuk menggabungkan kata kunci yang tercantum dan untuk meminimalkan duplikasi pencarian. Tidak ada batasan bahasa pada pencarian. Pencarian mundur juga dilakukan, yaitu, referensi studi yang diakses dievaluasi untuk studi yang relevan yang mungkin telah terlewatkan melalui pencarian database. Pencarian literatur abu-abu Google dilakukan. Akhirnya, database Embase dicari untuk setiap artikel yang terlewatkan dari pencarian di atas. Tidak ada artikel baru yang ditemukan di Embase. Penggeledahan dilakukan antara 15 November 2023. Hasil utama dari tinjauan ini adalah pemeriksaan kebiasaan diet yang mungkin merupakan faktor risiko atau faktor pencegahan untuk mengembangkan kanker kolorektal onset dini dan adenoma.

### **Kriteria Inklusi dan Eksklusi dan Proses Seleksi**

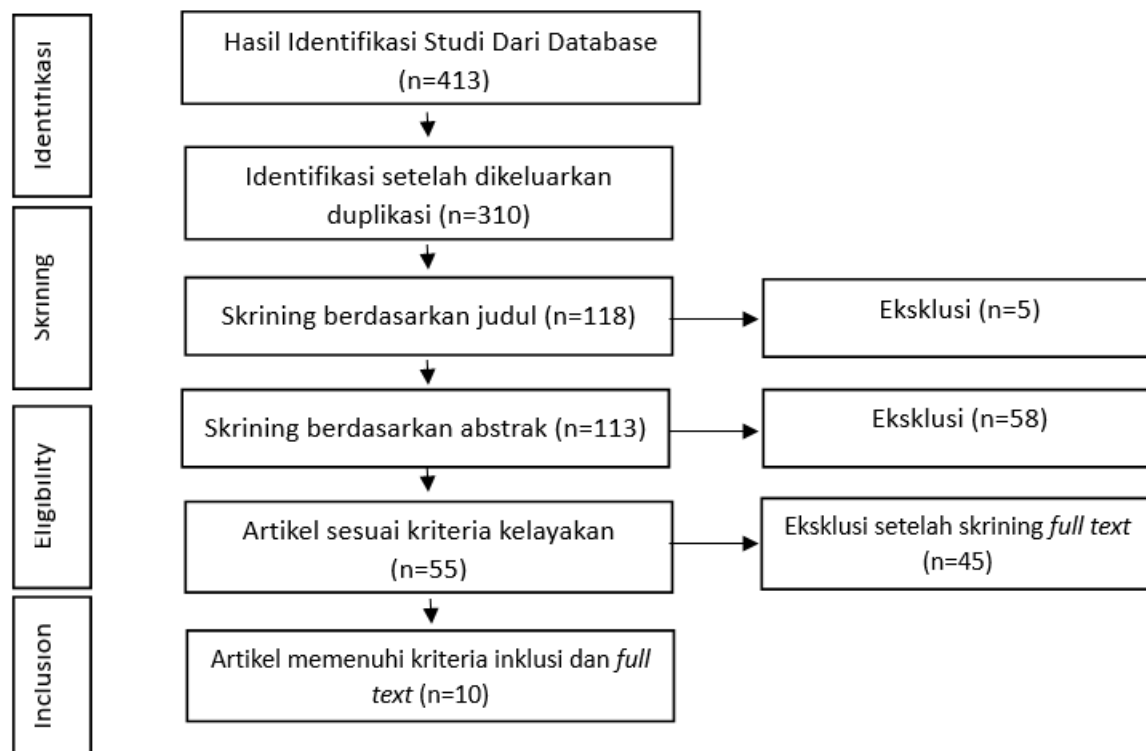
Skema populasi, intervensi, pembanding, hasil dan desain studi (PICOS) digunakan untuk menilai kelayakan. Satu reviewer (KC) melakukan penilaian kualitas independen dari studi untuk menilai kelayakan. Studi yang memenuhi syarat adalah peer-review studi kasus-kontrol dan kohort asli termasuk pria dan wanita yang didiagnosis dengan kanker kolorektal onset dini atau adenoma kolorektal sebelum usia 55 tahun. Kelayakan usia dipilih sehingga studi EOCRC yang tidak mengikuti EOCRC didefinisikan sebagai diagnosis pada atau sebelum usia 50 (Siegel et al., 2023) akan dimasukkan dalam analisis saat ini. Semua kasus kanker kolorektal dan adenoma secara histologis dikonfirmasi oleh dokter. Dari 413 artikel yang diidentifikasi sampai 10 artikel yang dipilih mulai dari tahun 2014 sampai 2023. Semua studi perlu memasukkan penilaian diet dan menggunakan informasi diet untuk memeriksa hubungan dengan diet dan risiko. Jenis studi yang dikecualikan termasuk ulasan, buku dan bab buku, surat, abstrak, studi hewan, studi cross-sectional, dan komentar pada artikel. Sumber potensial pertama kali disaring berdasarkan judul dan jenis studi agar sesuai dengan kriteria inklusi. Sumber yang tampaknya cocok dengan kriteria inklusi kemudian diakses dan abstrak disaring. Versi teks lengkap dari artikel yang tersisa yang sesuai dengan kriteria inklusi diakses dan dinilai.

### **Pengumpulan Data dan Tindakan Efek**

Satu peninjau (K.C.) mengumpulkan data dari laporan yang disertakan. Semua data yang relevan dikompilasi ke dalam tabel karakteristik studi dan ditinjau secara independen oleh semua peneliti. Data yang relevan termasuk tindakan apa pun yang menilai EOCRC dan risiko adenoma onset dini dengan makanan tertentu, kebiasaan diet atau diet tertentu. Selain itu, data tentang minuman beralkohol saja dikecualikan; namun, dua penelitian memasukkan minuman beralkohol dalam skor diet mereka (Skor Diet Mediterania dan Mikroba Alternatif Sulfur), dan karenanya tidak dikecualikan. Data tentang BMI, berat badan dan tingkat obesitas tidak termasuk dalam ulasan ini. Data mengenai metode rekrutmen peserta, demografi peserta dan metode penilaian diet dinilai. Perkiraan efek seperti odds ratio (OR) dan bahaya rasio (HR), interval kepercayaan 95% (CI) dan nilai-p (bila tersedia) untuk kategori paparan dari semua faktor makanan yang dinilai diekstraksi. Odds ratio yang disesuaikan untuk multi variabel seperti usia, jenis kelamin atau faktor risiko CRC lainnya adalah bentuk data yang lebih disukai yang diekstraksi. Semua data yang diekstraksi disimpan dalam tabel elektronik.

## **HASIL**

Secara total, 413 studi diidentifikasi menggunakan pencarian kata kunci. Semua artikel ditemukan di PubMed. Web of Science tidak menyediakan artikel tambahan yang belum ditemukan di PubMed. Dua studi tambahan diidentifikasi melalui mundur mencari. Setelah menghapus duplikat dan artikel dikecualikan berdasarkan jenis studi, 301 artikel tersisa untuk disaring. Dari studi ini, 188 dikeluarkan berdasarkan abstrak mereka. Dari studi ini, 113 dinilai untuk kelayakan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang dijelaskan sebelumnya. Seratus tiga dari studi ini dikeluarkan karena kurang kriteria inklusi (tidak ada penilaian diet). Pada Akhirnya, 10 artikel dipilih dan dievaluasi penerapannya pada masalah yang relevan berdasarkan kriteria inklusi dan pengecualian.



Tabel 1. Tabel Prisma (Humana Dietética, 2014)

### Karakteristik dan Peserta Studi

Dari sepuluh studi yang disertakan, lima adalah studi kohort prospektif (Joh et al., 2021; Nguyen et al., 2021; Sardo Molmenti et al., 2020; Yue et al., 2021; Zheng et al., 2021) dan lima adalah studi kasus-kontrol (Archambault et al., 2021; Chang et al., 2021; Khan et al., 2015; Peters et al., 1989; Rosato et al., 2013). Empat studi meneliti hubungan antara adenoma kolorektal onset dini (Tabel 2) dan faktor risiko potensial, termasuk diet (Joh et al., 2021; Nguyen et al., 2021; Zheng et al., 2021) dan enam faktor risiko yang diperiksa, termasuk diet, untuk mengembangkan kanker kolorektal onset dini (Archambault et al., 2021; Chang et al., 2021; Khan et al., 2015; Peters et al., 1989; Rosato et al., 2013; Yue et al., 2021). Lokasi geografis penelitian adalah sebagai berikut: tujuh studi menggunakan peserta di Amerika Serikat (Peters et al., 1989); dua penelitian menggunakan peserta dari Kanada (Chang et al., 2021); satu studi termasuk peserta dari Australia (Archambault et al., 2021); dua kajian menggunakan peserta dari Asia (Khan et al., 2015); dan dua penelitian menggunakan peserta di Eropa (Rosato et al., 2013). Jumlah subjek berkisar antara 74 hingga 94.217. Usia subjek berkisar antara 19 hingga 55 tahun, selain dua studi yang membandingkan kasus onset dini dengan kasus onset yang lebih tua (Sardo Molmenti et al., 2020). Semua penelitian menggunakan kuesioner frekuensi makanan (FFQ) untuk menilai kebiasaan diet dari 1 hingga

2 tahun sebelum diagnosis kecuali satu, yang menggunakan kuesioner frekuensi makanan sekolah menengah (HS-FFQ) untuk menilai kebiasaan diet selama masa remaja dan hubungan dengan risiko (Joh et al., 2021).

### **Hubungan Antara Pola Diet dan Risiko Adenoma Kolorektal Onset Dini**

Dua studi kohort prospektif mengeksplorasi hubungan antara pola diet dan risiko mengembangkan prakanker adenoma kolorektal (Joh et al., 2021; Sardo Molmenti et al., 2020). Satu studi menyelidiki apakah konsumsi minuman manis wanita selama masa remaja berdampak pada risiko adenoma selama masa dewasa (Joh et al., 2021). Hasil penelitian menunjukkan asupan minuman manis gula yang lebih tinggi (per 1 porsi / hari) secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko adenoma tinggi (OR = 1,134, CI = 1,01-1,79, p = 0,044). Asupan fruktosa total yang lebih tinggi (per 5% kalori) selama masa remaja dikaitkan dengan peningkatan risiko adenoma risiko tinggi (OR = 1,30, CI = 1,06-1,60, p = 0,012). Tidak ada hubungan signifikan yang diamati untuk minuman pemanis buatan atau jus buah selama masa remaja dan risiko adenoma, atau gula dan minuman manis selama masa dewasa. Hubungan positif dengan asupan gula dan risiko adenoma lebih kuat pada wanita yang memiliki asupan buah rendah (<1,3 porsi / hari) selama masa remaja dibandingkan wanita dengan asupan buah tinggi.

Studi kedua membandingkan pola diet mereka yang berusia di bawah 50 tahun dengan mereka yang berusia di atas 50 tahun dengan kolorektal metachronous adenoma, didefinisikan sebagai adenoma berurutan yang berkembang lebih dari 6 bulan setelah adenoma awal, untuk mengidentifikasi apakah ada makanan yang secara signifikan terkait dengan risiko yang lebih tinggi (23). Dibandingkan dengan orang dewasa di atas 50 tahun, pria dan wanita di bawah 50 tahun yang mengembangkan adenoma kolorektal lebih cenderung memiliki asupan protein yang tinggi (p = 0,03), lemak total (p < 0,00), lemak tak jenuh tunggal (p = 0,001), lemak tak jenuh ganda (p = 0,049), daging merah (p = 0,001) dan mengkonsumsi diet inflamasi yang lebih pro daripada mereka yang berusia di atas 50 tahun (p < 0,001). Namun, model regresi logistik multivariat yang dikelompokkan berdasarkan kelompok umur tidak menunjukkan pengaruh bahwa konsumsi daging merah yang tinggi (>511 g / minggu) adalah terkait dengan risiko mengembangkan adenoma kolorektal metachronous untuk mereka yang berusia di bawah 50 tahun (OR = 0,84, CI = 0,233-3,021, p = 0,79) (Sardo Molmenti et al., 2020).

### **Hubungan Antara Kualitas Diet dan Risiko Adenoma Kolorektal Onset Dini**

Dua studi kohort prospektif meneliti hubungan antara kualitas diet dan risiko adenoma (Nguyen et al., 2021; Zheng et al., 2021), dan menunjukkan bahwa kualitas keseluruhan diet berbanding terbalik dengan risiko. Zheng et al. mengkategorikan diet ke dalam Barat atau Prudent, serta skor yang diturunkan untuk Pendekatan Diet untuk Menghentikan Diet Hipertensi (DASH), diet Mediterania Alternatif (AMED) dan Indeks Makan Sehat Alternatif-2010 (AHEI 2010) (Zheng et al., 2021). Skor diperoleh dengan mengkategorikan data FFQ ke dalam kelompok dan melakukan analisis faktor. Mereka yang berada di kuintil tertinggi untuk diet Barat memiliki peningkatan risiko adenoma onset dini dengan potensi ganas yang lebih tinggi, sedangkan DASH, AMED, Prudent dan AHEI-2010 menunjukkan hubungan terbalik yang signifikan untuk risiko mengembangkan adenoma risiko tinggi onset dini (OR = 1,67, CI = 1,18-2,37, p = 0,01; OR = 0,65, CI = 0,45-0,93, p = 0,009; OR = 0,55, CI = 0,38-0,79, p = 0,007; OR = 0,69, CI = 0,48-0,98, p = 0,03, OR = 0,71, CI = 0,51-1,01, p = 0,01, masing-masing) (Zheng et al., 2021). Diet Barat, Prudent, DASH dan AHEI-2010 menunjukkan hubungan yang signifikan untuk risiko adenoma lanjut di usus besar distal dan rektum (OR = 1,65, CI = 1,14-2,38, p = 0,01; OR = 0,68, CI = 0,47-0,99, p = 0,04; OR = 0,63, CI = 0,42-0,94, p = 0,01; OR = 0,71, CI = 0,49-1,03, p = 0,02, masing-masing). Melalui penggunaan diet

penilaian untuk potensi mereka untuk memperkaya bakteri metabolisme sulfur, Nguyen et al. menemukan wanita dalam kuartil tertinggi diet mikroba sulfur (potensi pengayaan paling besar) memiliki peningkatan risiko adenoma onset dini (OR = 1,13, CI = 1,10-1,56, p=0,02) (Nguyen et al., 2021). Adenoma di kolon proksimal dan yang ditandai dengan histologi tubulovillous atau vili menunjukkan hubungan yang lebih besar dengan kepatuhan untuk diet mikroba sulfur tinggi (OR = 1,58, CI = 1,17–2,14, p = 0,01; OR = 1,65, CI = 1,12–2,43, p = 0,04, masing-masing) (Nguyen et al., 2021).

### **Hubungan Antara Mikronutrien dan Risiko Kanker Kolorektal Onset Dini**

Hubungan antara asupan mikronutrien dan risiko pengembangan EOCRC dieksplorasi dalam dua penelitian (Archambault et al., 2021; Rosato et al., 2013). Dalam sebuah studi kasus-kontrol, Rosato et al. menemukan mereka yang berada di tertile tertinggi konsumsi betakaroten, vitamin C, vitamin E dan folat memiliki efek perlindungan terhadap risiko EOCRC dibandingkan dengan mereka yang berada di tertile terendah (OR = 0,52, CI = 0,37-0,72, p < 0,001; OR = 0,68, CI = 0,49–0,94, p = 0,02; OR = 0,38, CI = 0,26-0,58, p < 0,001; OR = 0,59, CI = 0,40-0,86, p = 0,006, masing-masing) (26). Archambault et al. menemukan bahwa konsumsi folat yang lebih rendah dikaitkan dengan risiko EOCRC yang lebih besar berdasarkan subsitus (OR = 1,14, CI = 1,04-1,24, p = 0,003 untuk kanker usus besar, OR = 1,24, CI = 1,11-1,37, p < 0,001 untuk kanker), serta konsumsi serat yang lebih rendah (OR = 1,14, CI = 1,02-1,27, p = 0,02 untuk kanker usus besar, OR = 1,30, CI = 1,14-1,48, p < 0,001 untuk kanker) (Archambault et al., 2021). Namun, model multivariabel yang disesuaikan dengan usia, jenis kelamin, studi, riwayat keluarga dan konsumsi energi total gagal menunjukkan signifikansi untuk konsumsi folat dan serat yang rendah, tetapi cenderung ke arah peningkatan risiko kanker kolorektal (p = 0,11 dan p = 0,06, masing-masing) (Archambault et al., 2021). Archambault mengamati peningkatan risiko kanker usus besar dan kanker rektum untuk asupan kalsium rendah (OR = 1,15, CI = 1,05-1,26, p = 0,003; OR = 1,24, CI = 1,11-1,39, p < 0,001, masing-masing) dan kecenderungan risiko yang lebih tinggi diamati dalam multivariable model (OR = 1,09, CI = 0,99 1,19, p = 0,08) (Archambault et al., 2021).

### **Hubungan Antara Pola Diet dan Risiko Kanker Kolorektal Onset Dini**

Empat studi mengeksplorasi bagaimana pola diet yang berbeda terkait dengan risiko EOCRC (Chang et al., 2021; Khan et al., 2015; Peters et al., 1989; Rosato et al., 2013). Dalam sebuah studi kasus kontrol, konsumsi makanan yang digoreng > 5x / minggu dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker dan tumor di sisi kanan titik dua (OR=4.3, CI=1.5–12.1, p=0.01; OR=3.9, CI=1.4–10, 7, p = 0, 008, masing-masing) (Peters et al., 1989). Konsumsi makanan olahan termasuk serpihan jagung, pasta, mie, pizza dan gula rafinasi, tampak protektif terhadap EOCRC seperti yang dilaporkan dalam Khan et al. studi kasus-kontrol (OR = 0,01, CI = 0,00-0,04) (Khan et al., 2015). Konsumsi minuman manis yang lebih besar (7+ minuman / minggu) dan makanan penutup (3-6x / minggu) dikaitkan dengan peningkatan risiko EOCRC (OR = 2,99, CI = 1,57-5,68, p = 0,002; OR = 2,28, CI = 1,28–4,04) (Chang et al., 2021). Konsumsi makanan cepat saji dua kali atau lebih / minggu menunjukkan hubungan sugestif, tetapi tidak signifikan, dengan peningkatan risiko EOCRC dibandingkan dengan konsumsi < 1x/minggu (OR = 1,84, CI = 0,98–3,46, p=0,07) (27).

Dua studi mengkategorikan diet menurut tingkat kepatuhan mereka terhadap pola makan nabati. Khan et al. menemukan diet vegetarian berkontribusi terhadap pengaruh perlindungan terhadap EOCRC (OR=0,06, CI=0,02-0,22) (28); namun, pola makan nabati tidak terkait dengan CRC (HR = 1,24, CI = 0,72-2,16, p = 0,54) dalam sebuah penelitian dengan hanya peserta wanita (24). Dua penelitian mengamati efek perlindungan terhadap EOCRC untuk peningkatan konsumsi buah dan sayuran jeruk (p = 0,006) (29) (Sayuran: OR = 0,40, CI = 0,28-0,56, p <

0,001, Buah Jeruk: OR = 0,61, CI = 0,45-0,84, p = 0,002) (26). Konsumsi daging merah yang lebih besar dikaitkan dengan peningkatan risiko EOCRC dalam sebuah penelitian dengan hanya peserta wanita (OR = 1,10, CI = 1,04-1,16, p < 0,001) (25); Namun, tiga penelitian yang melibatkan peserta laki-laki tidak menunjukkan hubungan (Chang et al., 2021; Khan et al., 2015; Peters et al., 1989).

### **Hubungan Antara Kualitas Diet dan Risiko Kanker Kolorektal Onset Dini**

Dua kajian meneliti hubungan antara kualitas diet dan risiko EOCRC (Chang et al., 2021; Khan et al., 2015) dan menunjukkan bahwa kualitas keseluruhan diet berbanding terbalik dengan risiko mengembangkan CRC pada usia muda. Mengkategorikan dan menilai diet menurut kesamaan mereka dengan diet Barat menunjukkan peningkatan risiko mengembangkan EOCRC bagi mereka dengan skor diet Barat yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang lebih rendah (OR = 1,92, CI = 1,01-3,66, p = 0,047) (Chang et al., 2021). Selain itu, diet tinggi lemak secara signifikan dikaitkan dengan kemungkinan lebih tinggi terkena EOCRC dibandingkan dengan mereka yang tidak mengonsumsi diet ini (OR = 1,98, CI = 1,13-3,49, p = 0,017) (Khan et al., 2015).

### **PEMBAHASAN**

Saat ini, ada bukti luas yang menunjukkan hubungan antara faktor makanan tertentu dan risiko untuk mengembangkan onset yang lebih tua kanker kolorektal. Namun, ada jauh lebih sedikit yang diketahui tentang faktor risiko yang dapat dimodifikasi untuk mengembangkan kanker kolorektal onset dini. Dengan demikian, sulit untuk mengidentifikasi kelompok orang yang berisiko untuk EOCRC berdasarkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, seperti pola diet, dan menandai mereka untuk skrining dini atau tindakan pencegahan lainnya. Tidak seperti tinjauan sistematis lain yang diterbitkan, tinjauan sistematis ini hanya berfokus pada diet sebagai faktor risiko untuk mengembangkan atau mencegah kanker kolorektal onset dini dan adenoma kolorektal.

Sekitar 85% kasus kanker kolorektal onset dini berkembang melalui urutan adenoma-karsinoma konvensional (Joh et al., 2021). Oleh karena itu, penting untuk menyelidiki faktor risiko diet untuk adenoma kolorektal onset dini yang berpotensi prakanker dan EOCRC. Salah satu dari empat studi yang menganalisis faktor risiko adenoma kolorektal berfokus pada konsumsi minuman manis (SSB) baik selama sekolah menengah dan kehidupan dewasa (Joh et al., 2021). Hal ini menunjukkan bahwa konsumsi SSB dan fruktosa yang tinggi selama sekolah menengah secara signifikan meningkatkan risiko mengembangkan adenoma kolorektal sebelum usia 50 tahun. Selain itu, wanita yang mengonsumsi lebih sedikit buah selama masa remaja terbukti memiliki hubungan yang lebih kuat untuk risiko adenoma daripada mereka yang mengonsumsi lebih banyak. Buah-buahan dan fruktosa cair memiliki tingkat pelepasan usus yang berbeda karena kandungan serat dan komponen seluler lainnya dari buah utuh (Joh et al., 2021). Fruktosa cair cepat dicerna, dan sejumlah besar fruktosa pada satu waktu dapat melebihi kapasitas penyerapan usus kecil dan meluap ke usus besar (Joh et al., 2021). Selain penelitian yang mengamati adenoma, satu studi menemukan hasil yang serupa untuk konsumsi SSB dan risiko EOCRC. Konsumsi minuman manis yang lebih tinggi secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan risiko EOCRC (Chang et al., 2021). Hal ini diyakini diet tidak sehat secara keseluruhan dikombinasikan dengan asupan gula yang berlebihan dapat memperburuk pelepasan insulin kronis, sehingga mempromosikan karsinogenesis kolorektal. Sirup jagung fruktosa tinggi, pemanis utama dalam minuman sejak 1980-an, memiliki dampak negatif pada sensitivitas insulin dan mikrobiota usus, yang mungkin berperan dalam etiologi EOCRC (Chang et al., 2021).

Satu studi menyelidiki bagaimana diet yang mempromosikan bakteri sulfurmetabolisme mempengaruhi risiko adenoma onset dini. Ditemukan bahwa skor diet mikroba sulfur tinggi secara signifikan peningkatan risiko mengembangkan adenoma kolorektal sebelum usia 50 (Nguyen et al., 2021). Skor yang lebih tinggi menunjukkan bahwa seorang peserta mengkonsumsi lebih banyak makanan yang terkait dengan pengayaan mikroba metabolisme sulfur di usus, yang dapat menyebabkan produksi hidrogen sulfida pro karsinogenik yang lebih tinggi (Nguyen et al., 2021). Daging olahan termasuk dalam kategori makanan yang berhubungan positif dengan pengayaan bakteri metabolisme belerang. Sumber sulfur nabati berbeda dari sumber hewani karena mereka terutama terdiri dari senyawa pelindung kanker, seperti glukosinolat, dan berhubungan negatif dengan pengayaan bakteri (Nguyen et al., 2021).

Daging merah dan daging olahan adalah faktor risiko yang terdokumentasi dengan baik untuk kanker kolorektal (Sardo Molmenti et al., 2020) karena efek genotoksiknya (Pelland-St-Pierre et al., 2021). Meskipun demikian, konsumsi daging merah tidak terbukti menjadi faktor risiko adenoma kolorektal onset dini dan hasilnya dicampur untuk EOCRC. Ada spekulasi bahwa kurangnya signifikansi mungkin disebabkan oleh fakta bahwa individu di bawah 50 tahun telah mengalami durasi paparan daging yang lebih pendek, yang mungkin tidak cukup lama untuk menghasilkan efek yang signifikan (Sardo Molmenti et al., 2020). Tiga studi kohort besar setuju bahwa konsumsi daging merah mungkin tidak mempengaruhi perkembangan adenoma sampai di kemudian hari (Nimptsch & Wu, 2018; Sardo Molmenti et al., 2020; Stephenson & Willett, 2023a). Belum dikonfirmasi pada tahap apa karsinogenesis daging merah memainkan peran terbesarnya. Namun, diproses, dipanggang dan disembuhkan daging memang meningkatkan risiko EOCRC (Chang et al., 2021; Peters et al., 1989). Ini konsisten dengan hipotesis bahwa pembentukan senyawa N-nitroso meningkatkan risiko CRC (Peters et al., 1989), dan bahwa senyawa N-nitroso sangat genotoksik (Kobayashi, 2018). Bukti yang ada sejalan dengan temuan bahwa daging olahan secara langsung terkait dengan risiko EOCRC (Huxley et al., 2009; Rosato et al., 2013).

Telah mapan di negara-negara Barat tetapi juga secara global selama beberapa dekade terakhir bahwa pola diet pada generasi muda bergeser ke arah diet yang lebih tidak sehat, seperti diet Barat (Archambault et al., 2021). Diet menjadi semakin berat dalam daging, lemak, minyak, gula tambahan dan pemanis sementara konsumsi sayuran, buah-buahan dan gandum menurun (Archambault et al., 2021; Zheng et al., 2021)(22,25). Diet Barat ditandai dengan rendah serat, tinggi lemak dan gula tinggi, dan dikenal lebih pro-inflamasi daripada anti-inflamasi (Chang et al., 2021). Dalam studi yang ditinjau, skor diet Barat yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko perkembangan adenoma, khususnya yang ada di usus besar distal dan rectum (Zheng et al., 2021). Sebuah studi kohort baru-baru ini menemukan bahwa diet Barat menginduksi baik peradangan maupun dysbiosis usus, berpotensi menjelaskan perannya dalam meningkatkan risiko adenoma kolorektal onset dini (Chang et al., 2021). Konsisten dengan studi tentang risiko adenoma, diet seperti Barat dikaitkan dengan peningkatan risiko EOCRC (Chang et al., 2021). Diet Barat lebih kuat terkait dengan tumor subtype molekuler yang umum di EOCRC (Zheng et al., 2021). Subtipe molekuler ini lebih mungkin berasal melalui urutan adenoma-karsinoma konvensional (Nguyen et al., 2021), oleh karena itu tidak mengherankan bahwa diet Barat konsisten dengan peningkatan risiko EOCRC dan adenoma. Diet Barat juga telah terbukti terkait dengan CRC tradisional (Zheng et al., 2021). Hasil diet Barat pada risiko EOCRC menunjukkan kualitas diet yang buruk secara keseluruhan juga dapat menjadi faktor risiko untuk CRC onset dini (Chang et al., 2021), yang saat ini dianggap sebagai faktor risiko dugaan untuk CRC tradisional.



Sejalan dengan temuan bahwa kualitas diet yang buruk merupakan faktor risiko untuk EOCRC adalah penelitian yang melaporkan bahwa diet tinggi lemak dikaitkan dengan peningkatan risiko EOCRC (Khan et al., 2015), dan umum di antara mereka yang mengembangkan adenoma sebelum usia 50 (Sardo Molmenti et al., 2020). Ini konsisten dengan data yang menemukan peningkatan risiko EOCRC dikaitkan dengan asupan makanan olahan yang tinggi, karena makanan ini sering tinggi lemak (Peters et al., 1989). Diet yang tidak sehat, ditandai dengan konsumsi lemak tinggi dan makanan olahan, terkait dengan obesitas yang telah terbukti terkait dengan risiko EOCRC dalam penelitian sebelumnya (Liu et al., 2019; Zheng et al., 2021). Namun, bukti langsung untuk efeknya mengkonsumsi diet tinggi lemak pada risiko EOCRC diperlukan.

Diet sehat, seperti yang ditunjukkan oleh indeks diet berbasis rekomendasi, telah terbukti terkait dengan risiko CRC tradisional yang lebih rendah (Yue et al., 2021). Kepatuhan terhadap diet Prudent, diet Mediterania alternatif, diet AHEI-2010 dan DASH, terbukti memiliki hubungan terbalik dengan risiko adenoma kolorektal onset dini di usus besar distal dan rektum. Diet DASH ditandai dengan menjadi tinggi susu rendah lemak, yang merupakan sumber kalsium yang baik. Asupan kalsium yang tinggi telah terbukti berbanding terbalik dengan kanker usus besar distal, berpotensi karena kemampuannya untuk mengurangi proliferasi sel dan mempromosikan diferensiasi sel dan apoptosis (Zheng et al., 2021). Ini sesuai dengan dua kajian yang termasuk dalam ulasan ini yang mendapati pengambilan kalsium rendah meningkatkan risiko EOCRC (Archambault et al., 2021). Efek perlindungan kalsium konsisten dengan bukti CRC tradisional, menandakan kalsium mungkin memiliki implikasi untuk penelitian pencegahan kemo (Chang et al., 2021).

Penting untuk dicatat bahwa konsumsi alkohol dipertimbangkan ketika menilai diet mikroba sulfur dan diet Mediterania alternatif (Nguyen et al., 2021; Zheng et al., 2021). Ulasan ini mengecualikan sebagian besar data yang terkait dengan konsumsi alkohol; Namun, asupan minuman ini tidak dapat dipisahkan dari hasil yang dipublikasikan. Tidak dapat dikesampingkan bahwa signifikansi terlihat dalam hasil penelitian ini mungkin telah dipengaruhi oleh konsumsi minuman beralkohol, faktor risiko yang diketahui untuk CRC (Keum & Giovannucci, 2019). Skor diet mikroba sulfur dipengaruhi oleh asupan minuman keras dan bir. Minuman keras dianggap sebagai salah satu kelompok makanan yang secara positif terkait dengan pengayaan bakteri metabolisme belerang. Bir termasuk dalam kelompok makanan yang berhubungan negatif dengan pengayaan bakteri metabolisme belerang. Skor diet mikroba sulfur yang lebih tinggi menunjukkan diet seseorang lebih diperkaya untuk bakteri metabolisme sulfur, yang dapat meningkatkan produksi senyawa pro karsinogenik (Nguyen et al., 2021). Oleh karena itu, minuman keras dianggap lebih berbahaya ketika datang untuk meningkatkan risiko CRC dan adenoma, dan bir mungkin lebih protektif. (Zheng et al., 2021) mengukur konsumsi alkohol saat menilai diet sesuai dengan skor AMED. Diet tradisional Mediterania termasuk konsumsi etanol moderat, biasanya dalam bentuk anggur (Stephenson & Willett, 2023b). Resveratrol, ditemukan di kulit dan biji anggur, adalah salah satu dari beberapa senyawa polifenol yang ditemukan dalam anggur. Kandungan polifenol lebih tinggi dalam anggur merah tetapi bervariasi menurut varietas anggur dan proses vinifikasi (Cordova & Sumpio, 2009).

Sifat perlindungan kanker yang diusulkan Resveratrol termasuk mempertahankan terhadap kerusakan yang disebabkan spesies oksidatif reaktif dan menekan agregasi trombosit (Kuršvietienė et al., 2016). Resveratrol dalam kombinasi dengan senyawa polifenol lainnya diyakini berguna pada stadium lanjut kanker melalui kemampuannya untuk menderegulasi banyak jalur yang mempengaruhi pertumbuhan sel kanker dan sinyal onkogenik (Singh et al.,

2013). Selain itu, resveratrol telah terbukti memiliki efek menguntungkan untuk pencegahan tumor (Singh et al., 2013; Tsunoda T, 2014). Kepatuhan yang lebih besar terhadap diet Mediterania telah dikaitkan dengan tingkat kematian akibat kanker yang lebih rendah (Thomson et al., 2014). Studi yang diterbitkan sebelumnya telah menunjukkan hasil yang beragam dalam hal konsumsi alkohol dan CRC tradisional. Analisis retrospektif yang dilakukan oleh (Crockett et al., 2011) menemukan bahwa asupan anggur moderat berbanding terbalik dengan CRC. Namun, analisis multiplemeta telah menemukan bahwa alkohol meningkatkan risiko CRC dengan cara terkait dosis linier (Bagnardi et al., 2001; Cho et al., 2004). Menurut penelitian yang termasuk dalam ulasan ini, skor AMED yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko adenoma kolorektal onset dini yang lebih rendah, meskipun jumlah alkohol yang dikonsumsi oleh peserta tidak terdaftar (Zheng et al., 2021).

Mikronutrien lain terbukti menurunkan risiko EOCRC termasuk beta-karoten, vitamin, C, vitamin E dan folat (Rosato et al., 2013). Studi kedua menemukan bahwa asupan folat dan serat yang rendah meningkatkan risiko untuk mengembangkan EOCRC (Archambault et al., 2021). Tidak mengherankan asupan tinggi buah jeruk dan sayuran juga tampak protektif terhadap EOCRC karena mereka tinggi serat dan mikronutrien, seperti yang dijelaskan sebelumnya (Peters et al., 1989; Rosato et al., 2013). Hubungan positif antara asupan buah dan sayuran dan risiko EOCRC sejalan dengan bukti yang ada (Rosato et al., 2013). Senyawa anti-inflamasi yang ditemukan dalam berbagai buah-buahan dan sayuran dapat membantu memodulasi kanker proliferasi sel dan apoptosis (Khan et al., 2015). Satu studi menemukan konsumsi buah segar dan sayuran mentah untuk melindungi di usus besar, tetapi tidak rektum, yang sesuai dengan studi kontrol kasus sebelumnya (Kune et al., 1987; Peters et al., 1989). Meskipun hasilnya positif dari konsumsi buah dan sayuran, diet vegetarian menghasilkan hasil yang beragam. Satu studi menemukan diet vegetarian bersifat protektif, sedangkan yang lain tidak melihat efek (Khan et al., 2015; Yue et al., 2021). Ada kemungkinan bahwa indeks pola makan nabati yang digunakan untuk mengukur pola makan vegetarian dalam satu penelitian lebih disesuaikan dengan faktor-faktor penting untuk penyakit jantung, dan karenanya mungkin kurang penting untuk kanker (Yue et al., 2021).

Banyak penelitian meneliti kanker kolorektal dan adenoma berdasarkan subsite. Subdivisi area kolorektal memiliki suplai darah, pola motilitas, dan fungsi fisiologis yang berbeda (Peters et al., 1989). Telah dihipotesiskan bahwa mekanisme spesifik karsinogenesis paralel dengan perbedaan fisiologis (Peters et al., 1989). Ini mungkin menjelaskan mengapa area yang berbeda di wilayah kolorektal dipengaruhi oleh kebiasaan diet yang berbeda. Karena EOCRC biasanya terjadi di usus besar distal dan rektum, mungkin lebih penting untuk fokus pada kebiasaan diet yang menunjukkan faktor risiko kanker yang terjadi di wilayah ini. Dari studi yang diselidiki dalam ulasan ini, diet Barat dikaitkan dengan peningkatan risiko adenoma kolorektal di daerah distal dan (Zheng et al., 2021). Diet Prudent, DASH dan AHEI-2010 melindungi terhadap risiko adenoma di daerah distal dan (Zheng et al., 2021). Asupan folat, serat dan kalsium yang rendah dikaitkan dengan risiko kanker rektum onset dini yang lebih tinggi, serta tingginya tingkat konsumsi makanan cepat saji (Archambault et al., 2021; Peters et al., 1989).

Kovariat yang disesuaikan dalam termasuk studi. Setengah dari studi dalam ulasan ini termasuk: BMI sebagai penyesuaian kovariat. BMI dianggap sebagai potensi pembaur karena hubungan antara obesitas dan CRC tradisional, serta data yang menunjukkan obesitas terkait secara signifikan dengan peningkatan risiko EOCRC (O'Sullivan et al., 2022; Vajdic et al., 2018). Lima studi yang tidak menyesuaikan obesitas tidak dapat mengesampingkan kemungkinan bahwa BMI peserta mungkin telah mempengaruhi temuan mereka. Telah dihipotesiskan bahwa obesitas terkait dengan kasus EOCRC karena Peningkatan prevalensi

obesitas paralel dengan meningkatnya insiden dari EOCRC (O'Sullivan et al., 2022). Obesitas telah terbukti terkait dengan timbulnya kondisi metabolisme dan penyakit lebih awal seperti resistensi insulin, diabetes tipe 2, tekanan darah tinggi dan dislipidemia (Nimptsch & Wu, 2018). Kondisi metabolik ini mungkin mendasari mekanisme untuk neoplasia kolorektal. Waktu pengukuran BMI relatif terhadap diagnosis penyakit penting ketika mempelajari EOCRC, karena penurunan berat badan adalah gejala umum (Siegel et al., 2023). Oleh karena itu, BMI diukur pada waktu diagnosis mungkin tidak relevan dengan BMI sebelumnya diagnosis (Crockett et al., 2011).

Dari sepuluh studi yang disertakan, empat secara eksklusif termasuk wanita (Joh et al., 2021; Yue et al., 2021; Zheng et al., 2021), empat lebih dari 50% wanita, satu secara eksklusif termasuk laki-laki (29), dan satu didominasi laki-laki (62% peserta di bawah 50 tahun dan 68% peserta di atas 50 tahun adalah laki-laki) (Sardo Molmenti et al., 2020). EOCRC berbeda dari CRC onset tua karena mempengaruhi pria dan wanita secara setara; Namun, belum ditentukan apakah mereka juga berbagi faktor risiko yang sama (36). Karena heterogenitas penelitian dan berbagai ukuran diet mereka, sulit untuk menentukan apakah spesifik komponen atau pendekatan diet mempengaruhi risiko pria dan wanita secara berbeda. Sebuah studi dengan 62% peserta laki-laki (Sardo Molmenti et al., 2020) dan dua studi dengan 100% peserta wanita (22, 27) keduanya menemukan proinflamasi diet untuk meningkatkan risiko EOCRC dan adenoma. Selain itu, efek daging merah pada EOCRC dan risiko adenoma tidak signifikan secara statistik ketika membandingkan hasil dari pria dan wanita (Sardo Molmenti et al., 2020). Ketika menganalisis demografi studi yang disertakan, sembilan dari sepuluh studi termasuk sebagian besar pria dan wanita kulit putih (Chang et al., 2021), dan yang kesepuluh hanya mencakup peserta Pakistan (Khan et al., 2015). Studi dengan sebagian besar peserta kulit putih secara konsisten menemukan diet pro inflamasi, seperti diet Barat, dan makanan tidak sehat termasuk SSB, makanan cepat saji dan makanan penutup memiliki dampak negatif dari EOCRC dan risiko adenoma onset dini (Chang et al., 2021). Pilihan makanan sehat seperti buah-buahan, sayuran dan mengkonsumsi berbagai mikronutrien tingkat tinggi tampaknya melindungi terhadap EOCRC dan risiko adenoma dalam studi dengan peserta kulit putih (Yue et al., 2021).

Ketika membandingkan dua demografi dominan dari studi yang disertakan, makanan olahan dan makanan berlemak tinggi meningkatkan risiko EOCRC dan adenoma, dan pola makan yang lebih berfokus pada nabati melindungi terhadap risiko EOCRC dan adenoma pada keduanya demografi (Sardo Molmenti et al., 2020). Kurangnya keragaman dalam peserta studi membatasi generalisasi hasil, sehingga sulit untuk menentukan apakah kebiasaan diet yang sama akan mempengaruhi yang lain ras dengan cara yang sebanding. Kekuatan dari tinjauan sistematis ini termasuk pelaporan sesuai dengan pedoman PRISMA. Beberapa keterbatasan juga ada. Sementara ulasan ini memberikan ringkasan bukti terkini mengenai diet dan kanker kolorektal onset dini, ada sejumlah penelitian yang disertakan, dan meta-analisis tidak dapat dilakukan karena heterogenitas penelitian. Kurangnya penilaian diet pasien dengan EOCRC adalah keterbatasan penelitian yang dipublikasikan. Rentang usia peserta yang disertakan adalah batasan ulasan ini. Saat ini, tidak ada konsensus yang jelas atau diterima secara luas untuk definisi kelompok usia untuk EOCRC (Mauri et al., 2019).

Penelitian ini dimaksudkan untuk mematuhi definisi onset dini seperti sebelum usia skrining, yaitu, <50 tahun, namun; Itu sulit karena terbatasnya jumlah penelitian yang diterbitkan. Usia rata-rata kasus dalam satu penelitian adalah 52,2, dengan 76,5% kasus didiagnosis sebelum usia 55 (Joh et al., 2021). Usia rata-rata kasus dalam studi kedua adalah 41,47, dengan standar deviasi usia dari rata-rata adalah 15,54, orang dewasa sebelum usia hingga usia 57 dimasukkan (Khan et al., 2015). Studi tindak lanjut yang panjang dengan individu muda sangat mahal; Oleh

karena itu ada kekurangan populasi yang beragam dipelajari untuk EOCRC dan adenoma. Empat dari studi yang disertakan menggunakan kohort NHSII untuk data mereka, membatasi keragaman populasi yang diteliti (Joh et al., 2021; Yue et al., 2021; Zheng et al., 2021). Banyak studi yang disertakan memiliki keterbatasan yang sama. Sementara FFQ umumnya digunakan dalam penelitian nutrisi, mereka masih terkait dengan bias ingatan, kesalahan klasifikasi dan kesalahan pengukuran. Meskipun beberapa negara dimasukkan dalam penelitian, sebagian besar peserta berkulit putih dan seringkali perempuan, mengurangi generalisasi hasil ini. Tampaknya EOCRC mirip antara laki-laki dan perempuan, oleh karena itu inklusi dominan perempuan bukanlah batasan hasil (Low et al., 2020; Petrick et al., 2021; Yeo et al., 2017). Kemungkinan faktor perancu residual tidak dapat dikesampingkan dalam studi observasional karena sifat penelitian. Meningkatnya insiden pada kasus kanker kolorektal onset dini membuat identifikasi faktor risiko sangat penting. Studi yang lebih rinci tentang perbedaan indeks diet dan risiko CRC oleh situs anatomi pada orang dewasa muda diperlukan. Studi kohort prospektif besar dengan tindak lanjut yang panjang diperlukan untuk mengkonfirmasi hasil dan untuk membantu menyaring strategi yang dapat ditargetkan pada sub-populasi ini. Menjelaskan faktor risiko yang dapat dimodifikasi untuk kolorektal onset dini kanker, seperti diet, diperlukan untuk membantu memperlambat meningkatnya insiden dan melestarikan tahun kehidupan bagi penduduk.

## **SIMPULAN**

Ulasan ini menunjukkan bahwa berbagai kebiasaan diet, beberapa yang sudah dikonfirmasi faktor risiko untuk kanker kolorektal tradisional, mungkin faktor risiko atau protektif terhadap kanker kolorektal onset dini dan adenoma. Hasil ini harus ditafsirkan dengan hati-hati, karena meta-analisis tidak dapat dilakukan dan generalisasi hasil terbatas pada populasi yang diteliti. Kurangnya pengetahuan tentang faktor risiko EOCRC membuat asosiasi yang diidentifikasi dalam ulasan ini menjadi titik awal yang bermanfaat untuk kebiasaan diet yang akan diperiksa dalam studi masa depan. Dengan mengenal pasti faktor risiko yang boleh dimodifikasi untuk EOCRC, seperti pilihan diet yang dianalisis dalam ulasan ini, populasi berisiko tinggi dapat disasarkan untuk intervensi dini dan kaedah pencegahan.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Ahnen, D. J., Wade, S. W., Jones, W. F., Sifri, R., Silveiras, J. M., Greenamyre, J., Guiffre, S., Axilbund, J., Spiegel, A., & You, Y. N. (2014). The Increasing Incidence of Young-Onset Colorectal Cancer: A Call to Action. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(2), 216–224. <https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2013.09.006>
- Archambault, A. N., Lin, Y., Jeon, J., Harrison, T. A., Bishop, D. T., Brenner, H., Casey, G., Chan, A. T., Chang-Claude, J., Figueiredo, J. C., Gallinger, S., Gruber, S. B., Gunter, M. J., Hoffmeister, M., Jenkins, M. A., Keku, T. O., Marchand, L. Le, Li, L., Moreno, V., ... Hayes, R. B. (2021). Nongenetic Determinants of Risk for Early-Onset Colorectal Cancer. *JNCI Cancer Spectrum*, 5(3). <https://doi.org/10.1093/jncics/pkab029>
- 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>
- Bagnardi, V., Blangiardo, M., Vecchia, C. La, & Corrao, G. (2001). A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *British Journal of Cancer*, 85(11), 1700–1705. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.2140>

- Brenner, D. R., Ruan, Y., Shaw, E., De, P., Heitman, S. J., & Hilsden, R. J. (2017). Increasing colorectal cancer incidence trends among younger adults in Canada. *Preventive Medicine*, 105, 345–349. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.10.007>
- Cavestro, G. M., Mannucci, A., Zuppardo, R. A., Di Leo, M., Stoffel, E., & Tonon, G. (2018). Early onset sporadic colorectal cancer: Worrisome trends and oncogenic features. In *Digestive and Liver Disease* (Vol. 50, Issue 6, pp. 521–532). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.02.009>
- Chang, V. C., Cotterchio, M., De, P., & Tinmouth, J. (2021). Risk factors for early-onset colorectal cancer: a population-based case–control study in Ontario, Canada. *Cancer Causes and Control*, 32(10), 1063–1083. <https://doi.org/10.1007/s10552-021-01456-8>
- Cho, E., Smith-Warner, S. A., Ritz, J., Van Den Brandt, P. A., Colditz, G. A., Folsom, A. R., Freudenheim, J. L., Giovannucci, E., Goldbohm, R. A., Graham, S., Holmberg, L., Kim, D. H., Malila, N., Miller, A. B., Pietinen, P., Rohan, T. E., Sellers, T. A., Speizer, F. E., Willett, W. C., ... Hunter, D. J. (2004). Alcohol Intake and Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 8 Cohort Studies. *Annals of Internal Medicine*, 140(8). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00007>
- Chung, R. Y. N., Tsoi, K. K. F., Kyaw, M. H., Lui, A. R., Lai, F. T. T., & Sung, J. J. Y. (2019). A population-based age-period-cohort study of colorectal cancer incidence comparing Asia against the West. *Cancer Epidemiology*, 59, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.01.007>
- Cordova, A. C., & Sumpio, B. E. (2009). Polyphenols are medicine: Is it time to prescribe red wine for our patients? *International Journal of Angiology*, 18(3), 111–117. <https://doi.org/10.1055/S-0031-1278336/BIB>
- Crockett, S. D., Long, M. D., Dellon, E. S., Martin, C. F., Galanko, J. A., & Sandler, R. S. (2011). Inverse relationship between moderate alcohol intake and rectal cancer: Analysis of the North Carolina colon cancer study. *Diseases of the Colon and Rectum*, 54(7), 887–894. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3182125577>
- Feletto, E., Yu, X. Q., Lew, J. Bin, St John, D. J. B., Jenkins, M. A., Macrae, F. A., Mahady, S. E., & Canfell, K. (2019). Trends in colon and rectal cancer incidence in Australia from 1982 to 2014: Analysis of data on over 375,000 cases. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 28(1), 83–90. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0523/360130/P/TRENDS-IN-COLON-AND-RECTAL-CANCER-INCIDENCE-IN>
- Galloway, D. J., Burns, H. J. G., Bear, H., Jarrett, F., Boyle, P., & George, W. D. (1984). Colorectal cancer in young adults. *Clinical Oncology*, 10(3), 205–211. <https://doi.org/10.1007/S11938-019-00219-4/METRICS>
- Humana Dietética, N. (2014). Revista Española de Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics ORIGINAL. In *Rev Esp Nutr Hum Diet* (Vol. 18, Issue 3). <http://medicine>.
- Huxley, R. R., Ansary-Moghaddam, A., Clifton, P., Czernichow, S., Parr, C. L., & Woodward, M. (2009). The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: A quantitative overview of the epidemiological evidence. *International Journal of Cancer*, 125(1), 171–180. <https://doi.org/10.1002/ijc.24343>

- Joh, H.-K., Lee, D. H., Hur, J., Nimptsch, K., Chang, Y., Joung, H., Zhang, X., Rezende, L. F. M., Lee, J. E., Ng, K., Chen, Y., Tabung, F. K., Meyerhardt, J. A., Fuchs, C. S., Willett, W. C., Cao, Y., Ogino, S., Giovannucci, E., & Wu, K. (2021). Simple sugar and sugar-sweetened beverage intake during adolescence and risk of colorectal cancer precursors  
Short Title: Adolescent sugar intake and colorectal polyp (Vol. 9).
- Johnson, C. M., Wei, C., Ensor, J. E., Smolenski, D. J., Amos, C. I., Levin, B., & Berry, D. A. (2013). Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes & Control* 24:6, 24(6), 1207–1222. <https://doi.org/10.1007/S10552-013-0201-5>
- Keum, N. N., & Giovannucci, E. (2019). Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2019 16:12, 16(12), 713–732. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8>
- Khan, N. A., Hussain, M., Rahman, A. U., Farooqui, W. A., Rasheed, A., & Memon, A. S. (2015). Dietary practices, addictive behavior and bowel habits and risk of early onset colorectal cancer: A case control study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(17), 7967–7973. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.17.7967>
- Kobayashi, J. (2018). Effect of diet and gut environment on the gastrointestinal formation of N-nitroso compounds: A review. In *Nitric Oxide - Biology and Chemistry* (Vol. 73, pp. 66–73). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.06.001>
- Kune, S., Kune, G. A., & Watson, L. F. (1987). Case-control study of dietary etiological factors: The Melbourne colorectal cancer study. *Nutrition and Cancer*, 9(1), 21–42. <https://doi.org/10.1080/01635588709513908>
- Kuršvietienė, L., Stanevičienė, I., Mongirdienė, A., & Bernatoniene, J. (2016). Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 52, Issue 3, pp. 148–155). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2016.03.003>
- Liu, P. H., Wu, K., Ng, K., Zauber, A. G., Nguyen, L. H., Song, M., He, X., Fuchs, C. S., Ogino, S., Willett, W. C., Chan, A. T., Giovannucci, E. L., & Cao, Y. (2019). Association of Obesity With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer Among Women. *JAMA Oncology*, 5(1), 37–44. <https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2018.4280>
- Low, E. E., Demb, J., Liu, L., Earles, A., Bustamante, R., Williams, C. D., Provenzale, D., Kaltenbach, T., Gawron, A. J., Martinez, M. E., & Gupta, S. (2020). Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 159(2), 492-501.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.004>
- Marriott, B. P., Cole, N., & Lee, E. (2009). National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States. *Journal of Nutrition*, 139(6). <https://doi.org/10.3945/jn.108.098277>
- Mauri, G., Sartore-Bianchi, A., Russo, A. G., Marsoni, S., Bardelli, A., & Siena, S. (2019). Early-onset colorectal cancer in young individuals. In *Molecular Oncology* (Vol. 13, Issue 2, pp. 109–131). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12417>
- Nguyen, L. H., Cao, Y., Hur, J., Mehta, R. S., Sikavi, D. R., Wang, Y., Ma, W., Wu, K., Song, M., & Giovannucci, E. L. (2021). The sulfur microbial diet is associated with increased

- risk of early-onset colorectal cancer precursors Short title: Sulfur microbial diet and early-onset adenoma. In Jacques Izard (Vol. 7).
- Nimptsch, K., & Wu, K. (2018). Is Timing Important? The Role of Diet and Lifestyle During Early Life on Colorectal Neoplasia. In *Current Colorectal Cancer Reports* (Vol. 14, Issue 1). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11888-018-0396-7>
- O'Sullivan, D. E., Sutherland, R. L., Town, S., Chow, K., Fan, J., Forbes, N., Heitman, S. J., Hilsden, R. J., & Brenner, D. R. (2022). Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(6), 1229-1240.e5. <https://doi.org/10.1016/J.CGH.2021.01.037>
- Pelland-St-Pierre, L., Sernoskie, S. C., Verner, M. A., & Ho, V. (2021). Genotoxic effect of meat consumption: A mini review. In *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* (Vols. 863–864). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2021.503311>
- Peters, R. K., Garabrant, D. H., Yu, M. C., & Mack, T. M. (1989). A Case-Control Study of Occupational and Dietary Factors in Colorectal Cancer in Young Men by Subsite1. In *CANCER RESEARCH* (Vol. 49). <http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/49/19/5459/2436923/cr0490195459.pdf>
- Petrick, J. L., Barber, L. E., Warren Andersen, S., Florio, A. A., Palmer, J. R., & Rosenberg, L. (2021). Racial Disparities and Sex Differences in Early- and Late-Onset Colorectal Cancer Incidence, 2001–2018. *Frontiers in Oncology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.734998>
- Rosato, V., Bosetti, C., Levi, F., Polesel, J., Zucchetto, A., Negri, E., & La Vecchia, C. (2013). Risk factors for young-onset colorectal cancer. *Cancer Causes and Control*, 24(2), 335–341. <https://doi.org/10.1007/S10552-012-0119-3/METRICS>
- Saad El Din, K., Loree, J. M., Sayre, E. C., Gill, S., Brown, C. J., Dau, H., & De Vera, M. A. (2020). Trends in the epidemiology of young-onset colorectal cancer: A worldwide systematic review. In *BMC Cancer* (Vol. 20, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06766-9>
- Sardo Molmenti, C. L., Hibler, E. A., Yang, J., Kolb, J. M., Yang, J., Hussain, M., & Warren Andersen, S. (2020). CNS Oncology Characteristics and risk factors for early-onset metachronous colorectal adenoma. 33–1758. <https://doi.org/10.2217/crc-2020-0019>
- Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Hoffmann, G., Knüppel, S., Laure Preterre, A., Iqbal, K., Bechthold, A., De Henauw, S., Michels, N., Devleesschauwer, B., Boeing, H., & Schlesinger, S. (2018). Food groups and risk of colorectal cancer. *International Journal of Cancer*, 142(9), 1748–1758. <https://doi.org/10.1002/ijc.31198>
- Siegel, R. L., Christopher, ;, Jakubowski, D., Fedewa, S. A., Davis, A., & Azad, N. S. (2023). GASTROINTESTINAL CANCER-COLORECTAL AND ANAL Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_](https://doi.org/10.1200/EDBK_)
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Sauer, A. G., Fedewa, S. A., Butterly, L. F., Anderson, J. C., Cercek, A., Smith, R. A., & Jemal, A. (2020). Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(3), 145–164. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21601>

- Singh, C. K., George, J., & Ahmad, N. (2013). Resveratrol-based combinatorial strategies for cancer management. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1290(1), 113–121. <https://doi.org/10.1111/nyas.12160>
- Stephenson, B. J. K., & Willett, W. C. (2023a). Racial and ethnic heterogeneity in diets of low-income adult females in the United States: results from National Health and Nutrition Examination Surveys from 2011 to 2018. *American Journal of Clinical Nutrition*, 117(3), 625–634. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.01.008>
- Stephenson, B. J. K., & Willett, W. C. (2023b). Racial and ethnic heterogeneity in diets of low-income adult females in the United States: results from National Health and Nutrition Examination Surveys from 2011 to 2018. *American Journal of Clinical Nutrition*, 117(3), 625–634. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.01.008>
- Stoffel, E. M., & Murphy, C. C. (2020). Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology*, 158(2), 341–353. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2019.07.055>
- 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>
- Thomson, C. A., McCullough, M. L., Wertheim, B. C., Chlebowski, R. T., Martinez, M. E., Stefanick, M. L., Rohan, T. E., Manson, J. E., Tindle, H. A., Ockene, J., Vitolins, M. Z., Wactawski-Wende, J., Sarto, G. E., Lane, D. S., & Neuhouser, M. L. (2014). Nutrition and physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk, and mortality in the women's health initiative. *Cancer Prevention Research*, 7(1), 42–53. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0258>
- Tsunoda T, I. S. D. K. M. H. I. Y. S. S. (2014). Quantification of luminal cavities in spheroids.
- Vajdic, C. M., MacInnis, R. J., Canfell, K., Hull, P., Arriaga, M. E., Hirani, V., Cumming, R. G., Mitchell, P., Byles, J. E., Giles, G. G., Banks, E., Taylor, A. W., Shaw, J. E., Magliano, D. J., Marker, J., Adelstein, B. A., Gill, T. K., & Laaksonen, M. A. (2018). The future colorectal cancer burden attributable to modifiable behaviors: A pooled cohort study. *JNCI Cancer Spectrum*, 2(3). <https://doi.org/10.1093/jncics/pky033>
- Yeo, H., Betel, D., Abelson, J. S., Zheng, X. E., Yantiss, R., & Shah, M. A. (2017). Early-onset Colorectal Cancer is Distinct from Traditional Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 16(4), 293-299.e6. <https://doi.org/10.1016/J.CLCC.2017.06.002>
- Yue, Y., Hur, J., Cao, Y., Tabung, F. K., Wang, M., Wu, K., Song, M., Zhang, X., Liu, Y., Meyerhardt, J. A., Ng, K., Smith-Warner, S. A., Willett, W. C., & Giovannucci, E. (2021). Prospective evaluation of dietary and lifestyle pattern indices with risk of colorectal cancer in a cohort of younger women. *Annals of Oncology*, 32(6), 778–786. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.200>
- Zheng, X., Hur, J., Nguyen, L. H., Liu, J., Song, M., Wu, K., Smith-Warner, S. A., Ogino, S., Willett, W. C., Chan, A. T., Giovannucci, E., & Cao, Y. (2021). Comprehensive assessment of diet quality and risk of precursors of early-onset colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 113(5), 543–552. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa164>