

**KINERJA DIAGNOSTIK METILASI DNA GEN SDC2 UNTUK DETEKSI DINI  
KANKER KOLOREKTAL: A SCOPING REVIEW**

**Karya Tulis Ilmiah**

***Scoping Review***

**Untuk Memenuhi Sebagian Syarat  
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran  
Program Sarjana**



**Oleh:  
Husna Nuraini Fikirahma  
22711098**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
2025**

**DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF SDC2 GENE DNA METHYLATION FOR  
EARLY DETECTION OF COLORECTAL CANCER: A SCOPING REVIEW**

**Scientific Paper**

***Scoping Review***

**as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine**

**Undergraduate Program in Medicine**



**By:**

**Husna Nuraini Fikirahma**

**22711098**

**FACULTY OF MEDICINE  
ISLAMIC UNIVERSITY OF INDONESIA  
YOGYAKARTA  
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

KINERJA DIAGNOSTIK METILASI DNA GEN SDC2 UNTUK DETEKSI DINI  
KANKER KOLOREKTAL : A SCOPING REVIEW

Karya Tulis Ilmiah

*Scoping Review*

Disusun dan diajukan oleh:

Husna Nuraini Fikirahma  
22711098

Telah diseminarkan tanggal: 20 Januari 2026  
dan telah disetujui oleh

Penguji



Dr. dr. Utami Mulyaningrum, M.Sc  
NIK 057110202

Pembimbing



dr. Erlina Marfianti, M.Sc.,Sp.PD.  
NIK 017110407

Ketua Program Studi Kedokteran  
Program Sarjana



dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes  
NIK 017110413

Disahkan  
Dekan



Dr. dr. Isnatin Mladiyah, M.Kes  
NIK 017110409

## HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmaanirrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Husna Nuraini Fikirahma  
NIM : 22711098  
Judul KTI : Kinerja Diagnostik Metilasi Dna Gen Sdc2 Untuk Deteksi Dini  
Kanker Kolorektal : *A Scoping Review*  
Pembimbing : dr. Erlina Marfianti, M.Sc.,Sp.PD.

Dengan ini menyatakan bahwa: (pilih salah satu dengan memberi tanda centang)

- Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).  
 Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 20 Januari 2026

Pembimbing

Yang Menyatakan



dr. Erlina Marfianti, M.Sc. Sp.PD,

NIK 017110407



Husna Nuraini Fikirahma

22711098

## HALAMAN PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI

Bismillahirrahmaanirrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Husna Nuraini Fikirahma  
NIM : 22711098  
Judul KTI : Kinerja Diagnostik Metilasi Dna Gen Sdc2 Untuk Deteksi Dini  
Kanker Kolorektal : *A Scoping Review*  
Pembimbing : dr. Erlina Marfianti, M.Sc., Sp.PD.

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.
2. Terdapat / Tidak terdapat\*) keterlibatan Artificial Intelligence (AI) dalam penyelesaian Karya Tulis Ilmiah.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 20 Januari 2026



Husna Nuraini Fikirahma  
22711098

**HALAMAN PERNYATAAN KESESUAIAN ROAD MAP PENELITIAN FK UII**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Husna Nuraini Fikirahma  
 NIM : 22711098

Dengan ini menyatakan bahwa penelitian yang saya lakukan dengan judul "Kinerja Diagnostik Metilasi Dna Gen SDC2 Untuk Deteksi Dini Kanker Kolorektal: A Scoping Review" telah SESUAI dengan road map penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan topik sebagai berikut:

No	Road Map Penelitian/Pengabdian FK UII	beri centang
1	Inovasi Bidang Kedokteran untuk Meningkatkan Kualitas Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan dengan Pendekatan Kedokteran Holistik	
	a. Pengembangan Pangan Fungsional, Obat dan kosmetik Halal	
	b. Inovasi teknologi dan metode untuk meningkatkan kualitas dan pelayanan kesehatan	✓
	c. Bioetik, medikolegal dan Hukum Kesehatan untuk perbaikan kualitas layanan kesehatan	
	d. Studi Neuroscience, Neurobehavior, Neuropsikiatri, dan Penyakit Metabolik Degeneratif	
	e. Perbaikan kualitas lingkungan, perilaku, sistem pendukung untuk peningkatan derajat kesehatan	
	f. Inovasi berkelanjutan untuk meningkatkan kualitas sumber daya kesehatan	
2	Pengembangan Herbal Medicine dan Fitofarmaka untuk Pengembangan Kesehatan	
3	Inovasi dalam Upaya Promotif, Preventif, Kuratif dan Rehabilitatif untuk Peningkatan Pelayanan Kesehatan Haji	
	a. Optimalisasi upaya promotif, preventif untuk mencapai kondisi istithaah kesehatan jemaah haji dan umroh	
	b. Peningkatan kualitas layanan jemaah haji di tanah suci	
	c. Optimalisasi kesehatan jemaah dan lingkungannya paska haji dan umroh	

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan dengan sebenar-benarnya, bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan ini, maka saya bersedia diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Yogyakarta, 20 Januari 2026

Pembimbing



dr. Erlina Marfianti, M.Sc.,Sp.PD  
 NIK 017110407

Yang Menyatakan



Husna Nuraini Fikirahma  
 NIM 22711098

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL (Bahasa Indonesia) .....	i
HALAMAN JUDUL (Bahasa Inggris) .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI .....	iv
HALAMAN PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI .....	v
HALAMAN PERNYATAAN KESESUAIAN ROAD MAP PENELITIAN .....	vi
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
KATA PENGANTAR .....	x
INTISARI .....	xii
ABSTRACT .....	xiii
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Keterkaitan dengan Ayat Al Quran dan Hadist .....	9
1.3 Rumusan Masalah .....	10
1.4 Tujuan Penelitian .....	10
1.5 Manfaat .....	10
1.5.1 Bagi Peneliti .....	10
1.5.2 Bagi Masyarakat .....	11
1.5.3 Bagi Pemerintah .....	11
BAB II. METODE PENELITIAN .....	12
2.1 Kriteria Artikel .....	12
2.2 Sumber Informasi .....	12
2.3 Strategi Pencarian .....	13
2.4 Proses Seleksi Artikel .....	15
2.5 Ekstraksi Data .....	17
2.6 Item Data .....	17
BAB III. HASIL .....	19
3.1 Hasil Seleksi Sumber Bukti .....	19
3.2 Karakteristik Sumber Bukti .....	22
3.3 Hasil Setiap Sumber Bukti .....	24
3.4 Sintesis Hasil .....	30
BAB IV PEMBAHASAN .....	34
4.1 Temuan Hasil .....	34
4.1.1 Urgensi Deteksi Dini .....	34
4.1.2 Kinerja SDC2 pada lesi pra kanker dan kanker di Setiap Stadiumnya .....	35
4.1.3 Keunggulan SDC2 Dibanding Deteksi Lain .....	37
4.1.4 Strategi kombinasi untuk meningkatkan deteksi lesi prakanker .....	38
4.1.5 Populasi dan Subjek Penelitian .....	38
4.1.6 Jenis Sampel .....	40
4.1.7 Metode deteksi .....	40
4.2 Keterbatasan Review .....	41
4.3 Implikasi .....	42
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN .....	44
5.1 Simpulan .....	44
5.2 Saran .....	44
DAFTAR PUSTAKA .....	46

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Strategi Pencarian.....	13
Tabel 2. PCC .....	15
Tabel 3. Ekstraksi Data.....	17
Tabel 4. Item Data .....	18
Tabel 5. Hasil sumber bukti.....	19
Tabel 6. Karakteristik sumber bukti .....	22
Tabel 7. Hasil sumber bukti kinerja diagnostic.....	24
Tabel 8. Ringkasan Sintesis Hasil.....	32

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi Kanker Kolorektal .....	2
Gambar 2. Ilustrasi Urutan DNA dan Komponen Terkait Metilasi DNA pada Kanker Kolorektal .....	7
Gambar 3. Diagram Flow PRISMA-ScR.....	16
Gambar 4. Diagram flow chart hasil proses seleksi jurnal artikel.....	21

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakaatuh,

Dengan menyebut nama Allah Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, atas segala rahmat, hidayah, dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "KINERJA DIAGNOSTIK METILASI DNA GEN *SDC2* UNTUK DETEKSI DINI KANKER KOLOREKTAL : A *SCOPING REVIEW*". Shalawat serta salam senantiasa tercurah kepada Nabi Agung Muhammad SAW, sang uswatun hasanah, beserta keluarga dan sahabatnya. Proses penyusunan karya tulis ilmiah ini dilakukan dengan banyak bimbingan, arahan, bantuan, serta do'a dari berbagai pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu. Penulis dapat mengatasi dan melewati segala rintangan dan hambatan yang ada selama proses penyusunan karya tulis ilmiah ini berkat dukungan dari berbagai pihak-pihak tersebut. Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan penghargaan dan terima kasih kepada:

1. Prof. Fathul Wahid, S.T., M.Sc, Ph.D. selaku Rektor Universitas Islam Indonesia.
2. Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
3. Dr. dr. Utami Mulyaningrum, M.Sc. selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
4. dr. Erlina Marfianti, MSc, Sp.PD selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis selama masa perkuliahan dan selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan bantuan serta masukan dengan sabar dalam membimbing penulis, mengarahkan, serta memberikan masukan selama proses penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini dari awal hingga akhir.
5. Dr. dr. Utami Mulyaningrum, M.Sc selaku Dosen Penguji yang telah sabar dalam memberikan masukan dan perbaikan untuk Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Kedua orangtua penulis, ayahanda Muhamad Taufik dan ibunda Hana Rahmawati yang selalu memberikan kasih sayang, doa, semangat, bimbingan, dan segala bentuk dukungan untuk penulis, serta selalu sabar menghadapi pasang-surut penulis dalam perkuliahan ini.
7. Saudara penulis yaitu Hasna Nuraini Fikirahma, Inara Rabbani Fikirahma dan Muhammad Fahryan Fikirahma, yang selalu mendukung, memberi semangat, dan menemani penulis dalam menyusun dan mengerjakan Karya Tulis Ilmiah ini.
8. Angela Suma, Sherly Mustika, Aulia Khalisa, Najla' Disya dan Dita Eka selaku teman sejawat Penulis yang selalu memberikan dukungan, doa, dan semangat kepada Penulis selama masa perkuliahan dan dalam penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini.
9. Teman sejawat Penulis dan semua pihak yang terlibat dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.
10. Terakhir, saya berterima kasih kepada Husna Nuraini Fikirahma yakni diri saya sendiri atas perjuangan yang sudah dilewati dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini. Terima kasih sudah tetap bertahan sampai tahap ini, terus bangkit dan bersedia berkembang menjadi lebih baik lagi di setiap tantangan dan masalah yang ada. Penulis berharap semoga dengan segala pengalaman yang didapatkan terutama dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini, dapat menjadi

pembelajaran serta pijakan penulis dalam menuntut ilmu di masa depan. Selain itu, penulis berharap semoga tetap menjadi manusia yang berguna bagi banyak orang dan lebih baik lagi.

Penulis yakin dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini masih terdapat banyak kekurangan, maka dari itu Penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar dapat memperbaiki segala kekurangan yang ada. Penulis memohon maaf atas segala kekurangan dan keterbatasan yang terdapat pada penelitian ini. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat memberi manfaat bagi banyak orang.

Aamiin Yarabba 'Alamin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakaatuh.

Yogyakarta, 24 Februari 2026

Husna Nuraini Fikirahma

22711098

# KINERJA DIAGNOSTIK METILASI DNA GEN SDC2 UNTUK DETEKSI DINI KANKER KOLOREKTAL: A SCOPING REVIEW

## Scoping Review

Husna Nuraini Fikirahma<sup>1</sup>, Erlina Marfianti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

Email : [22711098@students.uii.ac.id](mailto:22711098@students.uii.ac.id)

## INTISARI

**Latar Belakang:** Kanker kolorektal (CRC) merupakan penyebab kematian kedua di dunia, dengan prognosis yang sangat bergantung pada stadium saat diagnosis. Metode skrining konvensional seperti kolonoskopi dan uji imunokimia tinja (FIT) memiliki keterbatasan invasifitas, akseptabilitas, dan akurasi. Biomarker epigenetik berbasis metilasi DNA, khususnya gen *SDC2* (Syndecan-2), menawarkan alternatif non-invasif melalui *liquid biopsy* (sampel feses/darah).

**Tujuan:** Mengkaji kinerja diagnostik metilasi DNA gen *SDC2* sebagai biomarker tunggal atau dalam panel untuk deteksi dini kanker kolorektal.

**Metode:** Dilakukan tinjauan pelengkap (*scoping review*) berdasarkan pedoman PRISMA-ScR. Pencarian artikel dilakukan pada database PubMed, SpringerLink, ScienceDirect, Google Scholar, EBSCO, dan Scopus menggunakan kata kunci terkait, dengan rentang publikasi 2015-2025. Kriteria inklusi meliputi studi observasional atau eksperimental pada manusia yang melaporkan sensitivitas dan spesifisitas metilasi *SDC2* untuk deteksi CRC stadium dini (0-II) atau adenoma lanjut.

**Hasil:** Dari 263 artikel yang teridentifikasi, tujuh artikel memenuhi kriteria inklusi. Sebagian besar penelitian (71%) berasal dari China dan Korea Selatan, dengan desain *case-control* yang dominan. Sebagai biomarker tunggal pada sampel feses, metilasi *SDC2* menunjukkan kinerja diagnostik yang sangat baik untuk CRC: sensitivitas 74,8–90,2%, spesifisitas 90,2–99%, dan AUC 0,866–0,933. Kinerja tetap kuat untuk CRC stadium awal (I-II). Namun, sensitivitas untuk mendeteksi adenoma lanjut lebih rendah (31,6–66,7%). Kombinasi *SDC2* dengan biomarker metilasi lain (seperti *SFRP2*, *NDRG4*) atau dengan FIT secara signifikan meningkatkan performa, terutama untuk adenoma (sensitivitas meningkat hingga 82,4%). Kinerja pada sampel darah (*plasma*) cenderung lebih rendah dibandingkan sampel feses.

**Kesimpulan:** Metilasi DNA gen *SDC2* dalam sampel feses merupakan biomarker non-invasif yang sangat akurat dan spesifik untuk deteksi dini kanker kolorektal, bahkan pada stadium awal. Kinerjanya dapat dioptimalkan dengan strategi kombinasi panel biomarker. Temuan ini mendukung potensi *SDC2* sebagai dasar pengembangan tes skrining CRC yang terjangkau dan dapat diterima, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Diperlukan studi validasi lebih lanjut pada populasi yang beragam serta kajian ekonomi kesehatan untuk implementasi klinis.

**Kata Kunci:** Biomarker, Deteksi Dini, Kanker Kolorektal, Metilasi DNA, *SDC2*, *Liquid Biopsy*

# DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF DNA METHYLATION OF THE SDC2 GENE FOR EARLY DETECTION OF COLORECTAL CANCER: A SCOPING REVIEW

*Scoping Review*

Husna Nuraini Fikirahma<sup>1</sup>, Erlina Marfianti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student, Faculty of Medicine, Islamic University of Indonesia

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Islamic University of Indonesia Email: [22711098@students.uii.ac.id](mailto:22711098@students.uii.ac.id)

## ABSTRACT

**Background:** Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of death worldwide, with prognosis highly dependent on the stage at diagnosis. Conventional screening methods such as colonoscopy and fecal immunochemical testing (FIT) have limitations in invasiveness, acceptability, and accuracy. DNA methylation-based epigenetic biomarkers, specifically the SDC2 (Syndecan-2) gene, offer a non-invasive alternative through liquid biopsy (fecal/blood samples).

**Objective:** To assess the diagnostic performance of DNA methylation of the SDC2 gene as a single biomarker or in a panel for the early detection of colorectal cancer.

**Methods:** A scoping review was conducted based on the PRISMA-ScR guidelines. Articles were searched in PubMed, SpringerLink, ScienceDirect, Google Scholar, EBSCO, and Scopus databases using relevant keywords, with publications ranging from 2015 to 2025. Inclusion criteria included observational or experimental human studies reporting the sensitivity and specificity of SDC2 methylation for the detection of early-stage CRC (0-II) or advanced adenoma.

**Results:** Of the 263 identified articles, seven met the inclusion criteria. Most studies (71%) were from China and South Korea, with a predominantly case-control design. As a single biomarker in stool samples, SDC2 methylation demonstrated excellent diagnostic performance for CRC: sensitivity of 74.8–90.2%, specificity of 90.2–99%, and AUC of 0.866–0.933. Performance remained strong for early-stage CRC (I-II). However, sensitivity for detecting advanced adenomas was lower (31.6–66.7%). Combining SDC2 with other methylation biomarkers (such as SFRP2, NDRG4) or with FIT significantly improved performance, especially for adenomas (sensitivity increased to 82.4%). Performance in blood (plasma) samples tended to be lower than in stool samples.

**Conclusion:** DNA methylation of the SDC2 gene in stool samples is a highly accurate and specific non-invasive biomarker for the early detection of colorectal cancer, even at early stages. Its performance can be optimized with a combination biomarker panel strategy. These findings support the potential of SDC2 as a basis for the development of an affordable and acceptable CRC screening test, especially in developing countries like Indonesia. Further validation studies in diverse populations, as well as health economic studies, are needed for clinical implementation.

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

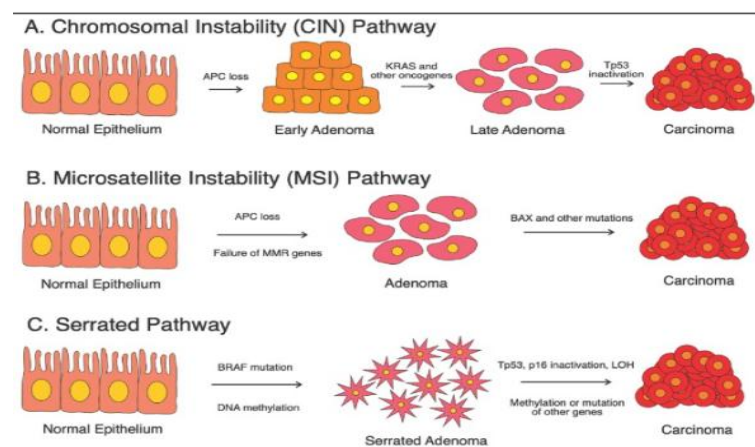
Kanker kolorektal menempati peringkat ketiga di dunia dengan 1,9 juta kasus baru pada tahun 2020, menyumbang 10% dari seluruh kasus kanker global. Angka kematiannya mencapai 935.000 jiwa (9,4% kematian kanker global), menjadikannya penyebab kematian kanker nomor dua secara global (Bray et al., 2024). Di Indonesia, kanker kolorektal termasuk dalam lima besar kanker dengan beban kesehatan tertinggi. Pada 2022, tercatat 408.661 kasus kanker dengan 242.988 kematian, di mana kanker kolorektal berkontribusi signifikan bersama kanker payudara, serviks, dan paru. Tingginya angka kematian ini mencerminkan tantangan besar dalam deteksi dini dan penanganan kanker kolorektal di Tanah Air. Menyadari urgensi ini, pemerintah Indonesia menetapkan kanker kolorektal sebagai salah satu dari lima jenis kanker prioritas (selain payudara, serviks, paru, dan kanker anak) dalam program penanggulangan kanker nasional (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024)

Kanker adalah penyakit yang bermula dari perubahan genetik dan epigenetik yang terjadi pada sel-sel tertentu, beberapa di antaranya dapat menyebar dan bermigrasi ke jaringan lain (Piña-Sánchez et al., 2021). Kanker terjadi ketika terdapat sel-sel abnormal tubuh yang tumbuh atau berproliferasi secara tidak terkendali yang membentuk sekelompok besar penyakit pada hampir semua organ atau jaringan tubuh. Sel-sel abnormal tersebut dapat melampaui batas dan akan menyerang bagian tubuh yang bersebelahan dan/atau ke organ lain yang disebut dengan metastasis dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker (Brown et al., 2023). Kanker kolorektal adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus).

Penyebab pasti dari kanker kolorektal belum diketahui. Tapi diyakini ada beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya kanker kolorektal meliputi hereditas dan faktor lingkungan (Balata & Azzam, 2025). Beberapa sindrom genetik yang meningkatkan kerentanan terhadap kanker jenis ini antara lain *sindrom Lynch* dan *poliposis adenomatosa familial* (Jung et al., 2022). Sedangkan pengaruh lingkungan didapatkan dari gaya hidup dan pola makan. Aspek nutrisi memegang peranan penting dalam patogenesis kanker kolorektal. Konsumsi

berlebihan terhadap protein hewani dan lemak jenuh disertai asupan serat yang rendah berkorelasi dengan peningkatan angka kejadian penyakit ini (Sharif et al., 2022). Selain itu, konsumsi berlebihan daging merah dan olahan yang mengandung karsinogen seperti *heterocyclic amines (HCA)* dan *polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)* akibat proses pemasakan suhu (Sharif et al., 2022). Pola makan dan minuman yang mengandung banyak gula berhubungan positif dengan risiko kanker kolorektal (Cho et al., 2020). Faktor-faktor ini dapat memicu akumulasi perubahan genetik dan epigenetik, termasuk hipermetilasi promoter gen supresor tumor, yang berpotensi menjadi target deteksi dini.

Kanker kolorektal berkembang melalui tiga jalur patologis utama yang melibatkan kelainan genetik dan epigenetik. Pertama, Jalur *Chromosomal Instability (CIN)* terjadi pada 85% kasus kanker kolorektal (Choudhury et al., 2023). Kedua, Jalur *Microsatellite Instability (MSI)* menyumbang 15% kasus kanker kolorektal (Choudhury et al., 2023) Ketiga, *Serrated Pathway* melibatkan mutasi BRAF dan metilasi DNA, yang menginaktivasi gen penekan tumor (misalnya TP53 dan p16) melalui polip bergigi, serta terkait dengan *CpG Island Methylator Phenotype (CIMP)* (Choudhury et al., 2023). Selain itu, lingkungan mikro tumor turut berperan melalui peradangan kronis, peningkatan angiogenesis, dan modifikasi *extracellular matrix (ECM)*, yang bersama-sama mendorong pertumbuhan dan metastasis kanker (Choudhury et al., 2023) (Gambar 1). Mengenai modifikasi epigenetik, yang paling sering dirujuk adalah (a) metilasi DNA, (b) modifikasi histon, dan (c) RNA non-coding (Symonds et al., 2020).



Gambar 1. Patofisiologi Kanker Kolorektal (Choudhury et al., 2023)

Pada pasien dengan kanker kolorektal, gejala bersifat tidak spesifik tergantung dari lokasi tumor di usus dan apakah sudah bermetastasis ke tempat lain atau belum dan muncul secara progresif, tetapi pasien sering tidak menyadarinya. Gejala dan tanda tersebut seperti Buang Air Besar (BAB) yang disertai darah dan lender, lemah lesu serta penurunan berat badan, nyeri perut, susah BAB. mual, muntah dan malaise (Rock et al., 2020). Namun, Kanker kolorektal dini tidak memiliki gejala yang nyata dan memiliki masa inkubasi yang sangat panjang, sering kali melebihi 10 tahun (Constantin et al., 2023). Sebagian besar kanker kolorektal telah mencapai stadium III atau stadium IV pada saat diidentifikasi dan telah bermigrasi ke jaringan lain tingkat kelangsungan hidup lima tahun kanker kolorektal kurang dari 10%. Hal ini menekankan pentingnya skrining terutama bagi kelompok risiko tinggi pada kanker kolorektal (Constantin et al., 2023).

Di Indonesia sendiri diagnosis kanker kolorektal (KKR) dilakukan melalui tiga tahap utama yaitu anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Pada tahap anamnesis, gejala utama yang perlu diwaspadai antara lain perdarahan per anum disertai diare selama minimal 6 minggu (pada semua usia), perdarahan per anum tanpa gejala anal lain (pada usia >60 tahun), serta peningkatan frekuensi buang air besar (BAB) pada kelompok usia di atas 60 tahun. Selanjutnya, pemeriksaan fisik bertujuan mengidentifikasi metastasis dan menilai kondisi sistem organ terkait. Pemeriksaan abdomen meliputi inspeksi (mencari bekas operasi, massa yang menonjol, atau kontur usus abnormal), palpasi (mendeteksi massa, pembesaran hati, asites, atau nyeri tekan), perkusi (menentukan adanya suara redup yang mengindikasikan massa), serta auskultasi (mendengarkan bising usus). Pemeriksaan colok dubur juga dilakukan untuk menilai tonus sfingter ani (kuat/lemah), kondisi ampula rektum (kolaps/kembung/berisi feses), mukosa (kasar/berbenjol/kaku), serta keberadaan tumor (ukuran, perdarahan, batas atas, dan jarak dari garis anorektal). Untuk konfirmasi diagnosis, diperlukan pemeriksaan penunjang seperti endoskopi (sigmoidoskopi atau kolonoskopi total), enema barium dengan kontras ganda, atau *CT colonography*.

Deteksi dini kanker ditujukan untuk mengidentifikasi transformasi ganas pada individu tanpa gejala dengan risiko rata-rata atau risiko tinggi terkena kanker, yang dapat diukur dengan tes skrining, tetapi tidak cukup lanjut untuk

menimbulkan gejala klinis atau terdeteksi selama perawatan klinis biasa (Medina et al., 2023). Deteksi dini pada stadium awal lesi dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas keganasan. Penyakit stadium I memiliki tingkat kelangsungan hidup lima tahun setinggi 90%, tetapi penyakit stadium IV memiliki tingkat kelangsungan hidup kurang dari 10% (Kamel et al., 2022). Sebagian besar kanker kolorektal telah mencapai stadium III atau stadium IV pada saat diidentifikasi dan telah bermigrasi ke jaringan lain, tingkat kelangsungan hidup lima tahun kanker kolorektal kurang dari 10% (Massen et al., 2022).

Deteksi dini memegang peran krusial dalam menurunkan angka kematian akibat kanker kolorektal (KKR). Di negara maju, penurunan insiden KKR berhasil dicapai berkat program skrining seperti kolonoskopi yang mampu mendeteksi dan menghilangkan lesi prakanker sebelum berkembang menjadi kanker (Bray et al., 2024). Hal ini menegaskan perlunya langkah pencegahan yang lebih efektif. Skrining menjadi salah satu strategi terpenting dalam deteksi dini, namun aksesnya masih terbatas di negara berpenghasilan rendah akibat biaya tinggi dan kurangnya infrastruktur. Tantangan utama di negara berkembang meliputi kesadaran masyarakat yang rendah, minimnya fasilitas skrining, dan beban ganda penyakit (infeksi dan kanker disebabkan oleh gaya hidup) (Bray et al., 2024).

Di Indonesia sendiri indikasi pemeriksaan dini atau skrining kanker kolorektal diperuntukkan bagi individu risiko sedang dan risiko tinggi (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Risiko sedang adalah individu berusia 50 tahun atau lebih, tidak memiliki riwayat kanker kolorektal atau inflammatory bowel disease bagi dirinya dan keluarga, dan individu yang terdiagnosis adenoma atau kanker kolorektal setelah berusia 60 tahun. Termasuk risiko tinggi adalah individu dengan riwayat polip adenomatosa, reseksi kuratif kanker kolorektal, riwayat keluarga tingkat pertama kanker kolorektal atau adenoma kolorektal, didiagnosis *sindrom hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)* atau *Lynch* atau *familial adenomatous polyposis (FAP)*. Individu dengan risiko tinggi kanker kolorektal perlu menjalani pemeriksaan lebih sering dan dimulai pada usia lebih muda. Metode skrining yang direkomendasikan adalah pemeriksaan colok dubur sekali pada usia lebih dari 50 tahun dan diulang jika ada gejala, pemeriksaan darah samar feses (*gFOBT / FIT*) untuk deteksi kanker kolorektal stadium dini, pemeriksaan endoskopi (sigmoidoskopi fleksibel, kolonoskopi), pemeriksaan radiologi (barium enema dengan kontras ganda dan *CT colonoscopy*) untuk

deteksi lesi kanker lanjut setiap 5 tahun (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Kolonoskopi dianggap sebagai gold standard dalam skrining kanker kolorektal karena kemampuannya memvisualisasikan seluruh bagian usus besar secara langsung serta mengidentifikasi dan mengangkat polip selama prosedur berlangsung (Ali et al., 2022). Metode ini memiliki akurasi tinggi dalam mendeteksi lesi prakanker dan bersifat komprehensif, mencakup area yang tidak terjangkau oleh metode lain seperti sigmoidoskopi atau *CT colonography* (Ali et al., 2022) Keunggulan lainnya adalah kemampuannya untuk melakukan intervensi langsung, seperti biopsi atau polipektomi, sehingga diagnosis dan tindakan terapeutik dapat dilakukan dalam satu prosedur (Ali et al., 2022). Namun, kolonoskopi juga memiliki beberapa kelemahan signifikan. Prosedur ini bersifat invasif dan memerlukan persiapan usus yang ketat, termasuk puasa dan konsumsi cairan pembersih, yang sering menimbulkan ketidaknyamanan bagi pasien (Zgraggen Sandro Tiziano; Barbier Michaela Carla; Marbet Urs Albert, 2022). Selain itu, rasa sakit dan rasa malu selama prosedur dan kekhawatiran akan hasil positif menjadi penghalang utama partisipasi, terutama bagi kelompok rentan seperti masyarakat dengan status sosial ekonomi rendah (Zhu et al., 2021). Dari segi biaya dan sumber daya, kolonoskopi memerlukan infrastruktur yang mahal, tenaga ahli, dan waktu yang lebih lama dibandingkan metode non-invasif seperti *Guaiaac Faecal Occult Blood Test (gFOBT)* dan *faecal immunochemical test (FIT)* (Zgraggen Sandro Tiziano; Barbier Michaela Carla; Marbet Urs Albert, 2022).

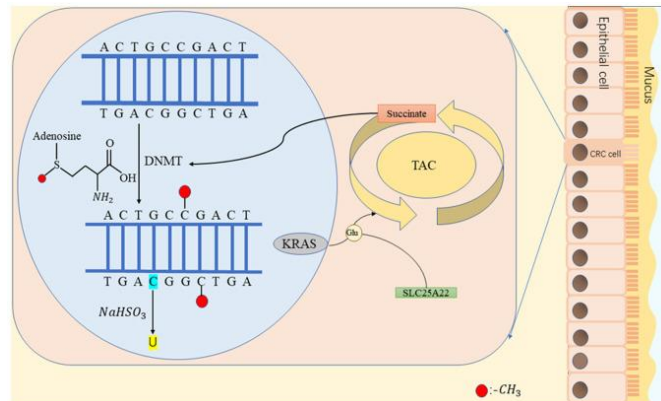
*Guaiaac Faecal Occult Blood Test (gFOBT)* dan *Faecal Immunochemical Test (FIT)* adalah metode non-invasif yang banyak digunakan dalam program skrining populasi terutama di Indonesia. *Guaiaac Faecal Occult Blood Test (gFOBT)* mendeteksi darah dalam feses melalui reaksi kimia, tetapi memiliki sensitivitas rendah dan memerlukan pantangan diet serta pengambilan sampel berulang karena zat aktif peroksida berbasis makanan dapat menyebabkan hasil positif (Zhang et al., 2023). Selain itu terdapat *Fecal Immunochemical Test (FIT)*, yang menggantikan gFOBT menggunakan antibodi spesifik yang mengikat hemoglobin manusia, yang memungkinkan untuk mendeteksi tingkat darah tinja yang sangat rendah (40-300  $\mu\text{g/g}$ ) (Ramírez López, 2022). Sehingga FIT dibandingkan dengan gFOBT lebih unggul sensitivitasnya dengan 78% dan tidak memerlukan restriksi diet dan penghentian NSAID umumnya tidak diperlukan (Zhang et al., 2023).

Namun, *FIT* masih terbatas oleh degradasi hemoglobin dan ketergantungan pada perdarahan tumor, sehingga 25% kasus kanker kolorektal stadium awal terlewatkan (Tepus & Yau, 2020)

Keterbatasan skrining CRC saat ini yang dijelaskan di atas menyebabkan munculnya kebutuhan untuk mengembangkan metode baru yang non-invasif dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Biomarker *DNA methylation* bekerja sebagai deteksi dini kanker kolorektal (KKR) dengan memanfaatkan perubahan pola metilasi pada gen-gen spesifik yang terkait dengan perkembangan kanker. *DNA methylation* adalah modifikasi epigenetik di mana gugus metil ditambahkan ke residu *sitosin* pada daerah *CpG*, seringkali di promoter gen, yang dapat menyebabkan penekanan ekspresi gen (Porcaro et al., 2024). Pada KKR, hipermetilasi promoter gen-gen suppressor tumor (seperti BMP3, NDRG4, SDC2 dan SEPT9) atau hipometilasi pada region genetik lainnya dapat menjadi tanda awal keganasan (Massen et al., 2022). Perubahan metilasi ini dapat dideteksi dalam berbagai sampel biologis seperti jaringan, darah, feses, atau cairan tubuh lainnya, menjadikannya metode *non-invasif* yang potensial untuk skrining kanker (Laugsand et al., 2021). Salah satunya SDC2 adalah sebuah protein yang berperan penting dalam proses perlekatan, pergerakan, dan komunikasi antar sel. Pada penelitian kanker kolorektal, protein ini telah diidentifikasi sebagai biomarker potensial yang menjanjikan (Y. Yang et al., 2023). SDC2 termasuk dalam keluarga protein yang disebut *syndecan*, yaitu proteoglikan yang tertanam di membran sel dengan struktur khas: bagian luar selnya besar dan mengandung rantai gula kompleks (heparan sulfat), sebuah bagian yang menembus membran, dan bagian dalam sel yang pendek (Su et al., 2021). Ketika gen yang mengode protein SDC2 mengalami metilasi abnormal, proses ini diduga dapat mendorong pertumbuhan dan perkembangan kanker kolorektal (Yue et al., 2022).

Konsep dasar penggunaan biomarker SDC2 untuk deteksi dini KKR melibatkan beberapa tahap. Pertama, DNA diekstraksi dari sampel pasien dan diolah dengan *sodium bisulfite*, yang mengubah sitosin tidak termetilasi menjadi urasil, sementara sitosin termetilasi tetap tidak berubah (Wang et al., 2024)(Gambar 2). Selanjutnya, metode seperti *methylation-specific PCR (MSP)*, *sequencing bisulfite*, atau *pyrosequencing* digunakan untuk mengidentifikasi dan mengukur tingkat metilasi pada lokasi *CpG* tertentu seperti pada metode *MSP*

menggunakan primer yang dirancang khusus untuk membedakan antara DNA termetilasi dan tidak termetilasi, sehingga memungkinkan deteksi perubahan metilasi bahkan dalam jumlah DNA yang sangat sedikit (Anghel et al., 2021).



**Gambar 2. Ilustrasi Urutan DNA dan Komponen Terkait Metilasi DNA pada Kanker Kolorektal (Wang et al., 2024)**

Beberapa biomarker *DNA methylation* lain, seperti methylated BMP3 dan NDRG4, telah menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas tinggi dalam mendeteksi KKR dan lesi prakanker. Contohnya, tes *multitarget stool DNA (MT-sDNA)* yang menggabungkan deteksi metilasi BMP3 dan NDRG4 dengan tes *imunokimia fecal (FIT) dengan nama Cologuard* mencapai sensitivitas 92,3% untuk KKR dan 42,4% untuk adenoma lanjut untuk lesi prakanker lanjut dengan spesifisitas 86,6% (Imperiale et al., 2024). Namun, tes yang telah disetujui FDA untuk skrining pada tahun 2014 ini memiliki kelemahan tes Cologuard dideteksi dengan menggunakan beberapa reaksi PCR singleplex, yang jauh lebih mahal (lebih dari \$600) dan rumit. Selain itu, Panel multitarget baru dengan penanda eksfoliasi, termasuk KRAS yang bermutasi dan NDRG4, SDC2, dan TFPI2 yang mengalami hipermetilasi memiliki sensitivitas 50% lebih tinggi untuk adenoma dan 60% lebih tinggi untuk CRC stadium I–III. Selain itu, sensitivitas tes mt-sDNA untuk mendeteksi CRC adalah 90,0% (9/10) di kolon asenden, 60,0% (3/5) di kolon transversum, 75,0% (3/4) di kolon desenden dan 96,8% (30/31) di rectum (C. Yang et al., 2020). Keunggulan utama biomarker *DNA methylation* adalah kemampuannya mendeteksi kanker pada stadium awal, bahkan sebelum gejala klinis muncul. Hal ini karena perubahan metilasi sering terjadi pada tahap awal

karsinogenesis (Anghel et al, 2021). Selain itu, tes berbasis *DNA methylation* seperti plasma *SEPT9* menawarkan alternatif non-invasif melalui sampel darah, yang lebih mudah diterima pasien dibandingkan pengambilan sampel feses. Ada dua uji komersial yang sudah digunakan secara klinis sebagai tes darah. Ini adalah ColoVantage (sensitivitas 90%) dan Epi proColon 2.0 (sensitivitas 66–81% dan spesifisitas 96–99%) (Laugsand et al., 2021). Meskipun sensitivitasnya lebih rendah dibanding mt-sDNA, tes ini memiliki spesifisitas tinggi dan dapat menjadi pilihan bagi pasien yang enggan menjalani tes feses. Namun Tes darah berbasis *SEPT9*, meski mudah, memiliki sensitivitas lebih rendah dan manfaat klinisnya masih diperdebatkan (Vacante et al., 2018)

Di antara berbagai kandidat, gen *SDC2* (Syndecan-2) menonjol sebagai biomarker yang sangat potensial. *SDC2* mengkode protein yang terlibat dalam adhesi dan komunikasi sel. Pada CRC, promotor gen ini sering mengalami hipermetilasi abnormal, sebuah perubahan epigenetik yang dapat dideteksi dalam DNA sel tumor yang terlepas ke dalam feses (Oh et al., 2017). Selain itu, *SDC2* merupakan salah satu DNA yang paling banyak termetilasi pada tumor pasien CRC, terlepas dari stadiumnya. Daerah pengatur 5' *SDC2* berperan sebagai biomarker diagnostik untuk deteksi dini CRC karena daerah ini sering mengalami hipermetilasi pada CRC, sedangkan tidak termetilasi pada kontrol normal yang sehat. Status metilasi abnormal *SDC2* dapat dengan mudah dideteksi dalam DNA yang berasal dari cairan tubuh, seperti serum dan feses, pasien dengan CRC, yang menunjukkan potensinya sebagai biomarker diagnostik molekuler non-invasif untuk deteksi dini CRC (Zhen et al., 2024). Bukti awal sangat menggemblirakan. Penelitian oleh Oh et al. (2017) dan Han et al. (2019) melaporkan sensitivitas metilasi *SDC2* >90% untuk CRC dengan spesifisitas setingginya. Lebih penting lagi, studi terbaru yang lebih komprehensif menunjukkan kinerja yang kuat untuk deteksi dini. Li et al. (2023) menemukan bahwa kombinasi panel metilasi *SDC2/ADHFE1/PPP2R5C* mencapai sensitivitas 82,1% dan AUC 0,928 untuk CRC stadium 0-II, secara signifikan mengungguli FIT (sensitivitas 60,7%). Zhao et al. (2021) juga melaporkan bahwa kombinasi *SDC2* dengan *SFRP2* meningkatkan sensitivitas untuk CRC stadium 0-II menjadi 89,1%. Data ini mengindikasikan bahwa metilasi *SDC2*, baik sebagai biomarker tunggal maupun dalam panel, memiliki akurasi diagnostik yang tinggi untuk mengidentifikasi CRC pada stadium yang paling dapat disembuhkan. Dengan

mendeteksi metilasi SDC2, dimungkinkan untuk mengidentifikasi CRC pada tahap awal, sehingga meningkatkan peluang keberhasilan intervensi (Vedeld et al., 2018)]. Metode ini merupakan alat diagnostik non-invasif yang menjanjikan, menawarkan alternatif praktis dan mudah diakses untuk teknik skrining tradisional, dan memiliki potensi signifikan untuk meningkatkan akurasi dan efektivitas deteksi CRC (Vacante et al., 2018).

Meskipun hasil awal menjanjikan, bukti mengenai kinerja diagnostik metilasi SDC2 masih tersebar dan bervariasi. Belum banyak sintesis komprehensif yang secara khusus mengevaluasi dan membandingkan parameter kinerja utamanya (sensitivitas, spesifisitas) di seluruh penelitian, terutama dengan fokus pada deteksi dini CRC dan lesi prakankernya. Variasi dalam metodologi (jenis sampel, teknik deteksi), karakteristik populasi, dan desain studi dapat mempengaruhi hasil, sehingga memerlukan pemetaan sistematis. Oleh karena itu, *scoping review* ini penting dilakukan untuk mengumpulkan dan menganalisis semua penelitian yang ada secara sistematis, melihat sejauh mana perkembangan riset Gen metilasi SDC2 sekaligus mengidentifikasi area mana yang masih butuh penelitian lebih lanjut. Dengan begitu, bisa diketahui apakah biomarker ini benar-benar siap dipakai dalam skrining rutin, terutama di negara berkembang seperti Indonesia.

## 1.2 Keterkaitan dengan Ayat Al Quran dan Hadist

Penelitian terkait Kinerja Diagnostik Metilasi Dna Gen Sdc2 Dalam Liquid Biopsy Untuk Deteksi Dini Kanker Kolorektal memiliki keterkaitan dengan ajaran Islam yang menekankan pentingnya menjaga kesehatan tubuh kita dengan salah satunya mengonsumsi makan dan minuman yang halal dan thayib bagi tubuh kita yang salah satu faktor resiko terjadinya kanker kolorektal berasal dari konsumsi sehari-hari. Dalam al-Qur'an, Allah mengingatkan manusia untuk makan dan minum dengan tidak berlebihan karena Allah tidak menyukai orang yang berlebihan sebagaimana firman Allah:

وَكُلُوا وَاشْرَبُوا وَلَا تُسْرِفُوا إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ

*"Makan dan minumlah, tetapi jangan berlebihan. Sungguh, Allah tidak menyukai orang yang berlebihan." (Surah Al-A'raf 31)*

Ayat ini memerintahkan umat manusia untuk makan dan minum tanpa berlebihan memiliki kaitan erat dengan penelitian tentang Kinerja Diagnostik Metilasi Dna Gen

Sdc2 Dalam Liquid Biopsy Untuk Deteksi Dini Kanker Kolorektal. Ayat ini mengajarkan prinsip hidup seimbang dan pencegahan penyakit melalui pola makan yang sehat, yang sangat relevan dengan faktor risiko kanker kolorektal seperti konsumsi berlebihan daging merah, lemak jenuh, dan alkohol. Selain itu, penelitian ini selaras dengan hadits Rasulullah

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ

*"Setiap penyakit ada obatnya. Jika obat itu tepat untuk penyakitnya, maka sembuh dengan izin Allah." (HR. Bukhari)*

Dalam konteks ini, biomarker DNA methylation SDC2 menjadi bentuk ikhtiar medis yang selaras dengan ajaran Islam untuk menjaga kesehatan, karena memungkinkan deteksi dini kanker sebelum gejala muncul melalui metode non-invasif seperti tes darah atau feses. Hal ini sejalan dengan hadis Nabi yang menganjurkan berobat, sekaligus mencerminkan prinsip Islam untuk bertawakal setelah berikhtiar. Dengan mendeteksi kanker secara dini melalui biomarker, kita dapat mencegah perkembangan penyakit ke stadium lanjut yang membutuhkan biaya besar, sehingga juga menghindari israf (pemborosan) yang dilarang dalam Islam. Penelitian ini tidak hanya memiliki nilai ilmiah, tetapi juga menjadi wujud konkret dari perintah agama untuk menjaga amanah tubuh yang diberikan Allah dan menerapkan prinsip pencegahan dalam kesehatan. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya berkontribusi pada ilmu pengetahuan, tetapi juga mencerminkan nilai-nilai Islam dalam menjaga kesehatan.

### **1.3 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dibuat rumusan masalah Bagaimana Kinerja Diagnostik Metilasi DNA Gen SDC2 untuk Deteksi Dini Kanker Kolorektal?

### **1.4 Tujuan Penelitian**

Mengetahui Kinerja Diagnostik Metilasi DNA Gen SDC2 untuk Deteksi Dini Kanker Kolorektal

### **1.5 Manfaat**

#### **1.5.1 Bagi Peneliti**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan peneliti terkait Kinerja Diagnostik Metilasi DNA Gen SDC2 untuk Deteksi Dini Kanker Kolorektal. Selain

itu, Melalui proses *scoping review* ini, peneliti memperoleh pemahaman mendalam tentang epigenetika kanker, khususnya peran DNA methylation dalam patogenesis dan diagnosis kanker kolorektal. Pengalaman melakukan tinjauan literatur sistematis ini melatih kemampuan analisis kritis, sintesis informasi ilmiah, serta penulisan akademik yang akan sangat bermanfaat untuk melatih kepenulisan ilmiah

### **1.5.2 Bagi Masyarakat**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terpercaya kepada masyarakat tentang perkembangan terbaru metode deteksi dini kanker kolorektal yang lebih nyaman dan akurat. Dengan memahami kinerja diagnostik metilasi dna gen *sdca2* dalam liquid biopsy untuk deteksi dini kanker kolorektal, melalui darah atau feses, masyarakat memiliki alternatif selain kolonoskopi yang selama ini dianggap menakutkan dan invasif. Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kesadaran akan pentingnya deteksi dini kanker, mendorong partisipasi dalam skrining, dan pada akhirnya menurunkan angka kematian akibat kanker kolorektal melalui diagnosis dan intervensi yang lebih awal.

### **1.5.3 Bagi Pemerintah**

Penelitian ini diharapkan dapat membantu menurunkan angka kejadian kanker kolorektal dengan diadakannya program deteksi dini /skrining yang masif dalam rangka menurunkan angka mortalitas dan morbiditas kanker kolorektal di Indonesia terutama bagi kelompok yang memiliki resiko tinggi terkena kanker kolorektal. Diharapkan pemerintah turut aktif dalam menyediakan teknologi canggih dalam deteksi dini sehingga kanker kolorektal lebih mudah terdeteksi dan tingkat kematian akibat kanker kolorektal berkurang.

## BAB II. METODE PENELITIAN

### 2.1 Kriteria Artikel

Artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang ditetapkan meliputi: (1) artikel penelitian asli (original research article) berbahasa Inggris atau Indonesia yang tersedia dalam bentuk full text gratis atau open access, (2) studi yang dipublikasikan antara tahun 2015-2025 dari berbagai negara, (3) penelitian yang menggunakan metode observasional dan penelitian eksperimental, (4) studi yang melaporkan parameter kinerja diagnostik biomarker metilasi DNA minimal berupa sensitivitas dan spesifisitas, (5) Subjek penelitian yang diikutsertakan mencakup studi pada manusia (in vivo) dengan diagnosis kanker kolorektal stadium awal (I-II) atau individu berisiko tinggi (seperti mutasi genetik atau riwayat keluarga) yang telah dikonfirmasi melalui standar baku histopatologi dan kolonoskopi (6) Sampel penelitian harus berasal dari bahan biologis manusia seperti darah, feses, urin. Kriteria eksklusi ditetapkan untuk mempertahankan fokus penelitian, meliputi : (1) jenis penelitian eksperimental in silico tanpa validasi empiris. Dasar pemilihan artikel dilihat dari judul saat pencarian sesuai kata kunci. Setelah itu seleksi pertama artikel dilihat dari abstrak, lalu kesesuaian dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Jika sudah sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, maka artikel tersebut akan dipilih sebagai sumber penelitian.

### 2.2 Sumber Informasi

Sumber informasi yang digunakan dalam *scoping review* ini berbasis *database* elektronik yang dapat dicari dari beberapa *search engine* tingkat nasional dan internasional. Basis *database* elektronik yang diakses untuk mencari artikel ilmiah internasional meliputi *Pubmed*, *Springer Link*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar* yang dalam proses pencariannya menggunakan kata kunci berbahasa Inggris. Penelusuran di *Google Scholar* dapat menggunakan kata kunci berbahasa Indonesia dan berbahasa Inggris guna mencapai cakupan yang lebih optimal dalam pencarian jurnal. Mudahnya akses yang didapat dan tidak membutuhkan pengeluaran biaya (*open access*) merupakan alasan terpilihnya ke empat *search engine* dalam pencarian *database*.

### 2.3 Strategi Pencarian

Penelitian ini menerapkan metode pencarian artikel secara sistematis melalui berbagai database ilmiah secara daring menggunakan kata kunci yang telah ditentukan. Pencarian artikel dilakukan dalam menggunakan dua bahasa yaitu, Inggris dan Indonesia. Artikel berbahasa Inggris menggunakan kata kunci berupa 'SDC2', 'SDC2 gene', 'DNA methylation', 'epigenetic biomarker', 'methylation signature', 'early detection', 'early diagnosis', 'screening', 'colorectal cancer', 'colorectal neoplasia', 'CRC', 'colorectal adenocarcinoma', 'non-invasive', 'liquid biopsy'. Sementara itu, artikel berbahasa Indonesia menggunakan kata kunci berupa 'SDC2', 'Gen SDC2', 'Metilasi DNA', 'biomarker epigenetik', 'tanda metilasi', 'deteksi dini', 'diagnosis dini', 'skrining', 'kanker kolorektal', 'neoplasia kolorektal', 'CRC', 'adenokarsinoma kolorektal', 'non-invasif', 'biopsi cair'. Berbagai kata kunci tersebut kemudian dikombinasikan menggunakan Boolean operator, yaitu operator logika yang berfungsi untuk menyempitkan atau memperluas pencarian dengan menggabungkan atau mengecualikan istilah tertentu. Penggunaan Boolean operator membantu memfokuskan hasil pencarian sesuai kebutuhan penelitian. Selain itu, terdapat tambahan fitur lainnya yang digunakan untuk membatasi publikasi berdasarkan rentang tahun, yakni 2015-2025

Berikut adalah rincian penelusuran jurnal pada beberapa *search engine* ilmiah:

Tabel 1. Strategi Pencarian

NO	Database	Cara Pencarian Artikel
1.	<i>Pubmed</i>	Kata kunci: ("SDC2" OR "SDC2 gene") ("DNA methylation" OR "epigenetic biomarker" OR "methylation signature") AND ("early detection" OR "early diagnosis" OR "screening") AND ("colorectal cancer" OR "colorectal neoplasia" OR "CRC" OR "colorectal adenocarcinoma") AND ("non-invasive" OR "liquid biopsy") Filter: Years 2015-2025, Full text
2.	<i>Springer Link</i>	Kata kunci: ("SDC2" OR "SDC2 gene") ("DNA methylation" OR "epigenetic biomarker" OR "methylation signature") AND ("early detection" OR "early diagnosis" OR "screening") AND ("colorectal cancer" OR "colorectal neoplasia" OR "CRC" OR "colorectal adenocarcinoma") AND ("non-invasive" OR "liquid biopsy") Filter: Years 2015-2025, English, open acces, article

Tabel 1. Lanjutan

No	Database	Cara Pencarian Artikel
3.	<i>ScienceDirect</i>	Kata kunci: ("SDC2" OR "SDC2 gene") AND "DNA methylation" AND ("early detection" OR screening) AND ("colorectal cancer" OR CRC) AND ("non-invasive" OR "liquid biopsy") Filter: Years 2015-2025, open acces & open archive
4.	<i>Google Scholar</i>	Kata kunci: ("SDC2" OR "SDC2 gene") ("DNA methylation" OR "epigenetic biomarker" OR "methylation signature") AND ("early detection" OR "early diagnosis" OR "screening") AND ("colorectal cancer" OR "colorectal neoplasia" OR "CRC" OR "colorectal adenocarcinoma") AND ("non-invasive" OR "liquid biopsy") Filter: Years 2015-2025, first 200 articles (Haddaway et al., 2015) ("SDC2" OR " Gen SDC2") ("metilasi DNA" ATAU "biomarker epigenetik" ATAU "tanda tangan metilasi") DAN ("deteksi dini" ATAU "diagnosis dini" ATAU "skrining") DAN ("kanker kolorektal" ATAU "neoplasia kolorektal" ATAU "CRC" ATAU "adenokarsinoma kolorektal") DAN ("non-invasif" ATAU "biopsi cair") Filter: Tahun 2015-2025, 200 artikel pertama (Haddaway et al, 2015)
5.	<i>EBSCO</i>	Kata kunci : ("SDC2" OR "SDC2 gene") ("DNA methylation" OR "epigenetic biomarker" OR "methylation signature") AND ("early detection" OR "early diagnosis" OR "screening") AND ("colorectal cancer" OR "colorectal neoplasia" OR "CRC" OR "colorectal adenocarcinoma") AND ("non-invasive" OR "liquid biopsy") Filte: Years 2015-2025, full text , english, indonesia
6.	<i>Scopus</i>	Kata kunci : ("SDC2" OR "SDC2 gene") ("DNA methylation" OR "epigenetic biomarker" OR "methylation signature") AND ("early detection" OR "early diagnosis" OR "screening") AND ("colorectal cancer" OR "colorectal neoplasia" OR "CRC" OR "colorectal adenocarcinoma") AND ("non-invasive" OR "liquid biopsy") Filter: Years 2015-2025, english, indonesian, all open acces

## 2.4 Proses Seleksi Artikel

Proses seleksi artikel diawali dengan melakukan penelusuran sesuai dengan kriteria inklusi yang diinginkan. Proses seleksi artikel pada *scoping review* ini menggunakan metode skrining sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan sebelumnya.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah:

1. Jurnal artikel berbahasa Inggris atau berbahasa Indonesia sesuai database yang ditetapkan
2. Jurnal artikel dengan jenis original article atau research article
3. Jurnal dengan full text gratis atau memiliki open access secara gratis
4. Jurnal artikel menggunakan metode penelitian yang digunakan adalah penelitian observasional dan penelitian eksperimental
5. Jurnal yang dipilih melaporkan kriteria diagnostik Metilasi DNA Gen SDC2 untuk Deteksi Dini Kanker Kolorektal minimal berupa sensitivitas dan spesifisitasnya
6. Jurnal yang dipilih berasal dari berbagai negara dengan rentang waktu penelitian antara tahun 2015 sampai 2025.
7. Subjek penelitian pada jurnal artikel merupakan baik penelitian langsung terhadap manusia (*in vivo*) dengan diagnosis dini kanker kolorektal (stadium awal I-II, adenoma lanjut ) yang dikonfirmasi dengan tes gold standart seperti histopatologi dan kolonoskopi
8. Sampel penelitian berasal dari feses, darah, urin manusia ataupun sampel lainnya

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah:

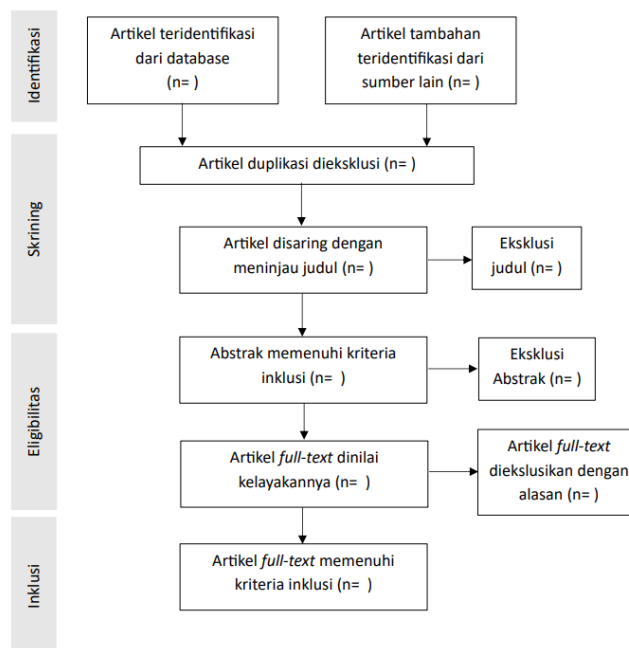
1. Jenis penelitian eksperimental *in silico* tanpa validasi empiris

Analisis Population Concept Context (PCC) yang tertera pada tabel 4. Digunakan untuk mempermudah pencarian artikel menggunakan strategi Boolean operator dengan memadukan kombinasi kata kunci.

Tabel 2. PCC

Population	Concept	Context
Pasien CRC stadium I-II / stadium awal, adenoma lanjut diambil dari sampel plasma, feses, atau sampel biologis lainnya	Mendeteksi Metilasi SDC2, mendeteksi kolorektal	biomarker dalam Kanker yang menyediakan alat skrining DNA metylation

Proses seleksi artikel mengacu pada metode Preferred Reporting Items for Systematic reviews (PRISMA-ScR). Berbagai poin penting yang terdapat dalam ceklis PRISMA-ScR dapat membantu peneliti dalam menentukan artikel yang relevan. Tahapan seleksi artikel dibagi menjadi empat tahapan yaitu identifikasi, skrining, eligibilitas, dan inklusi.



Gambar 3. Diagram *Flow PRISMA-ScR* (Peters et al., 2015)

Tahapan identifikasi merupakan tahap awal pada penelitian *scoping review* dengan melakukan proses penelusuran pada database yang telah ditentukan. Selanjutnya tahapan skrining yaitu tahapan seleksi lebih lanjut meliputi penentuan jumlah artikel setelah seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi serta memastikan tidak terdapat jurnal identik dari berbagai database. Artikel duplikat dari beberapa database kemudian disingkirkan. Untuk memudahkan dalam pemilihan artikel duplikat, peneliti menggunakan software Mendeley. Tahapan eligibilitas berguna untuk menilai karakteristik kelayakan dari jurnal yang telah diseleksi. Tahapan terakhir merupakan tahapan inklusi yaitu hasil akhir seleksi artikel yang akan dianalisis lebih lanjut.

## 2.5 Ekstraksi Data

Ekstraksi data merupakan suatu cara memetakan poin penting dengan pembuatan rangkuman deskriptif terhadap hasil yang disampaikan (Ghalibaf *et al.*, 2019). Proses ini bertujuan untuk mencatat karakteristik penelitian dan informasi penting yang relevan serta mempermudah tahapan analisis jurnal. Hasil ekstraksi data dapat disajikan dalam bentuk tabel atau diagram dengan variabel yang sesuai yang akan ditampilkan secara pemetaan data komprehensif pada software Microsoft Office Excel. Ekstraksi data yang dipaparkan merupakan poin penting berupa judul penelitian, nama peneliti, tahun publikasi, lokasi penelitian, desain penelitian, tujuan penelitian, sampel penelitian, biomarker, metode deteksi, sensitivitas, spesifistas, hasil penelitian, dan kesimpulan.

Tabel 3. Ekstraksi Data

Judul:		
No.	Karakteristik	Keterangan
1.	Judul penelitian	
2.	Penulis	
3.	Tahun Publikasi	
4.	Lokasi penelitian	
5.	Desain penelitian	
6.	Populasi penelitian	
7.	Tujuan Penelitian	
8.	Sampel penelitian	
9.	Biomarker	
10.	Metode deteksi	
11.	Hasil penelitian	
12.	Kesimpulan	

## 2.6 Item Data

Item data merupakan tahapan telaah lebih dalam dari hasil ekstraksi data. Hasil ekstraksi data akan dimasukkan dalam tabel dengan beberapa variabel dan untuk hasil analisis serta sintesi ditelaah dalam bentuk paragraf. Item data atau variabel data berdasarkan hasil ekstraksi pada referensi final meliputi:

1. Judul penelitian
2. Penulis dan tahun publikasi
3. Jenis sampel
4. Lokasi penelitian & subjek penelitian

5. Metode deteksi
6. Biomarker
7. Temuan Penelitian
8. Kesimpulan

Selanjutnya akan dilakukan sintesis data menggunakan metode deskriptif atau naratif sesuai dengan hasil yang didapatkan untuk menjawab tujuan dari *scoping review* ini. Proses kategorisasi untuk item data menggunakan software Microsoft Office Excel. Tabel dapat dibuat sesuai dengan pengelompokan desain penelitian yang masuk dalam item data.

Tabel 4. Item Data

<b>NO</b>	<b>Penulis &amp; Tahun Publikasi</b>	<b>Jenis Sampel</b>	<b>Lokasi &amp; Subjek penelitian</b>	<b>Metode deteksi</b>	<b>Biomarker</b>	<b>Temuan Penelitian</b>	<b>Kesimpulan</b>
1.							
2.							
3.							

## BAB III. HASIL

### 3.1 Hasil Seleksi Sumber Bukti

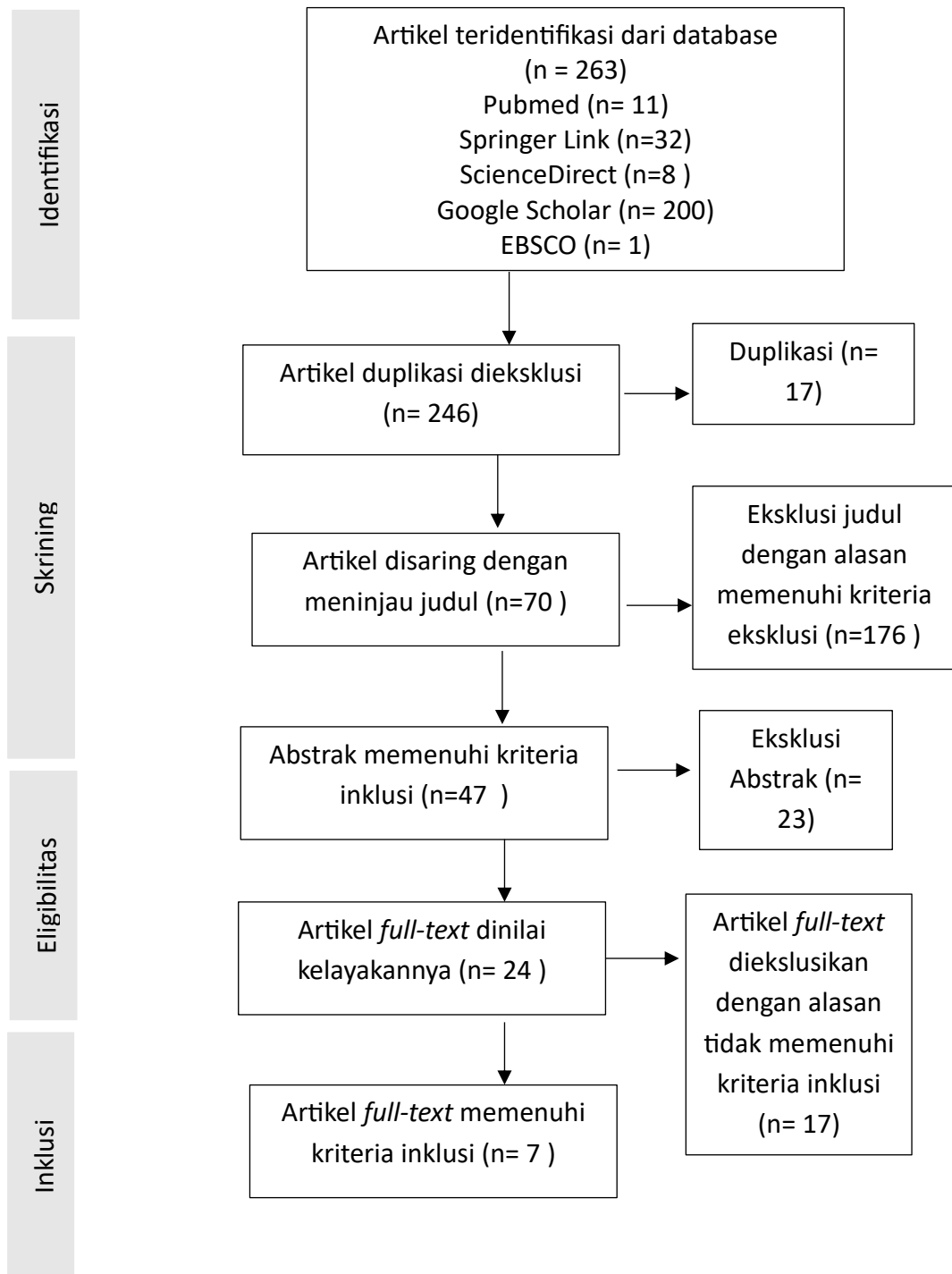
Tabel 5. Hasil sumber bukti

NO	Database	Cara Pencarian Artikel
1.	<i>Pubmed</i>	Kata kunci: ("SDC2" OR "SDC2 gene") ("DNA methylation" OR "epigenetic biomarker" OR "methylation signature") AND ("early detection" OR "early diagnosis" OR "screening") AND ("colorectal cancer" OR "colorectal neoplasia" OR "CRC" OR "colorectal adenocarcinoma") AND ("non-invasive" OR "liquid biopsy") Filter: Years 2015-2025, Full text Didapatkan == 11 artikel
2.	<i>Springer Link</i>	Kata kunci: ("SDC2" OR "SDC2 gene") ("DNA methylation" OR "epigenetic biomarker" OR "methylation signature") AND ("early detection" OR "early diagnosis" OR "screening") AND ("colorectal cancer" OR "colorectal neoplasia" OR "CRC" OR "colorectal adenocarcinoma") AND ("non-invasive" OR "liquid biopsy") Filter: Years 2015-2025, English, open acces, article Didapatkan == 32 artikel
3.	<i>ScienceDirect</i>	Kata kunci: ("SDC2" OR "SDC2 gene") AND "DNA methylation" AND ("early detection" OR screening) AND ("colorectal cancer" OR CRC) AND ("non-invasive" OR "liquid biopsy") Filter: Years 2015-2025, open acces & open archive Didapatkan == 8 artikel
4.	Google Scholar	Kata kunci: ("SDC2" OR "SDC2 gene") ("DNA methylation" OR "epigenetic biomarker" OR "methylation signature") AND ("early detection" OR "early diagnosis" OR "screening") AND ("colorectal cancer" OR "colorectal neoplasia" OR "CRC" OR "colorectal adenocarcinoma") AND ("non-invasive" OR "liquid biopsy") Filter: Years 2015-2025, first 200 articles (Haddaway et al., 2015) ("SDC2" OR "Gen SDC2") ("metilasi DNA" ATAU "biomarker epigenetik" ATAU "tanda tangan metilasi") DAN ("deteksi dini" ATAU "diagnosis dini" ATAU "skrining") DAN ("kanker kolorektal" ATAU "neoplasia kolorektal" ATAU "CRC" ATAU "adenokarsinoma kolorektal") DAN ("non-invasif" ATAU "biopsi cair") Filter: Tahun 2015-2025, 200 artikel pertama (Haddaway et al, 2015) Didapatkan == 200 artikel
5.	EBSCO	Kata kunci : ("SDC2" OR "SDC2 gene") ("DNA methylation" OR "epigenetic biomarker" OR "methylation signature") AND ("early detection" OR "early diagnosis" OR "screening") AND

Tabel 5. Lanjutan

		("colorectal cancer" OR "colorectal neoplasia" OR "CRC" OR "colorectal adenocarcinoma") AND ("non-invasive" OR "liquid biopsy") Filter: Years 2015-2025, full text , english, Indonesia Didapatkan == 1 artikel
6.	Scopus	Kata kunci : ("SDC2" OR "SDC2 gene") ("DNA methylation" OR "epigenetic biomarker" OR "methylation signature") AND ("early detection" OR "early diagnosis" OR "screening") AND ("colorectal cancer" OR "colorectal neoplasia" OR "CRC" OR "colorectal adenocarcinoma") AND ("non-invasive" OR "liquid biopsy") Filter: Years 2015-2025, english, indonesian, all open acces Didapatkan == 11 artikel

Proses seleksi artikel dilakukan menggunakan diagram Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis extension for *Scoping reviews* (PRISMA-ScR). Pada tahap identifikasi, penulis memperoleh 263 artikel melalui pencarian di empat e-database, yaitu PubMed, ScienceDirect, Springer Link, EBSCO, dan Google Scholar. Total sebanyak 263 jurnal artikel dimasukkan pada software Mendeley. Artikel ini kemudian diperiksa menggunakan aplikasi Mendeley untuk mengidentifikasi duplikasi pada tahap skrining, yang menghasilkan 17 artikel duplikat yang dikeluarkan dari daftar. Dengan demikian, tersisa 246 artikel untuk tahap screening. Pada tahap ini, dilakukan skrining judul dan abstrak yang menghasilkan pengecualian terhadap 193 artikel: 73 artikel karena tidak sesuai tema, 88 artikel bukan merupakan artikel asli (original articles), dan 32 artikel karena teks penuh (full text) tidak dapat diakses. Selanjutnya, pada tahap eligibilitas, sebanyak 24 artikel full text ditelaah lebih lanjut. Di antaranya, 17 artikel dieksklusikan berdasarkan full text akibat tidak relevan dengan topik kinerja diganostik biomarker DNA methylation gen SDC2 dalam liquid biopsy untuk deteksi dini kanker kolorektal. Hasil akhir dari proses seleksi ini adalah 7 artikel yang akan digunakan dalam penelitian.



Gambar 4. Diagram flow chart hasil proses seleksi jurnal artikel

### 3.2 Karakteristik Sumber Bukti

Karakteristik sumber bukti dari 7 artikel asli yang dianalisis dalam penelitian ini menunjukkan bahwa seluruh artikel dipublikasikan pada jurnal ilmiah. Berdasarkan distribusi jurnal, dua artikel (28%) diterbitkan di *Clinical Epigenetics*, diikuti oleh masing-masing satu artikel pada *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *Research Square*, *Journal of Cancer*, *Frontiers In Oncology*, *Oncology Letters*. Berdasarkan negara penulis, persentase jurnal yang didapat semua berasal dari Asia (100%), dengan mayoritas penelitian berasal dari China sebanyak 5 jurnal (71%) dan 2 jurnal (29%) berasal dari Korea Selatan. Berdasarkan tahun publikasi, penelitian terbanyak dilakukan pada tahun 2023 (dua artikel), kemudian diikuti masing-masing tahun 2025, 2021, 2020, 2019, 2017 (satu artikel). Dari desain penelitian *case-control* mendominasi (4 dari 7 artikel). Dua studi menggunakan desain *cohort* dan satu lainnya *cross-sectional* dengan topik utama berupa Evaluasi Biomarker Metilasi SDC2 tunggal, kombinasi dengan biomarker gen lain, dan kombinasi dengan biomarker non metilasi untuk deteksi dini Kanker Kolorektal. Dari tujuh artikel yang dianalisis, artikel dengan jumlah sitasi tertinggi berasal dari penelitian yang dilakukan oleh Han YD, et al. (2019), yaitu sebanyak 150 kali sitasi.

Tabel 6. Karakteristik sumber bukti

		Karakteristik Studi	Jumlah artikel
Platform Publikasi Jurnal (n=7)	Journal		7
		<i>Journal of cancer research and clinical oncology</i>	1
		<i>research square</i>	1
		<i>journal of cancer</i>	1
		<i>clinical epigenetics</i>	2
		<i>frontiers in oncology</i>	1
		<i>Oncology Letters</i>	1
Negara penulis (original artikel n=7)	China		5
	Korea Selatan		2
Tahun Publikasi	2025		1
	2023		2
	2021		1
	2020		1
	2019		1
	2017		1

Tabel 6. Lanjutan

Jumlah artikel	<b>0</b>	<b>1</b>
disitasi	116	1
(n=7 original artikel)	150	1
	8	2
	14	2
Tipe artikel / studi	<i>Cross sectional</i>	2
	<i>Case control</i>	4
	<i>Cohort study</i>	1
Topik	Akurasi <i>SDC2</i> tunggal	2
	Kombinasi <i>SDC2</i> dengan biomarker metilasi lain	4
	Kombinasi <i>SDC2</i> dengan penanda non-metilasi ( <i>FIT, CEA</i> , dll.)	1

Tujuh artikel yang digunakan dalam penelitian ini dianalisis untuk mengidentifikasi karakteristik data penting. Data yang dikumpulkan dimasukkan kedalam tabel karakteristik item data. Seluruh data tersebut diekstraksi dan disusun dalam bentuk tabel matriks.

### 3.3 Hasil Setiap Sumber Bukti

Tabel 7. Hasil sumber bukti kinerja diagnostic

N o.	Penulis & tahun	Jenis sampel	Lokasi & subjek penelitian	Metode deteksi	Biom arker	Temuan penelitian	Kesimpulan
1.	Ben Li et al., 2023	Feses	Berdasarkan sebuah studi di <b>China</b> yang melibatkan total <b>363 subjek</b> , dilakukan evaluasi performa diagnostik biomarker <b>SDC2</b> dan panel kombinasi <b>SDC2, ADHFE1, PPP2R5C</b> . Subjek penelitian terdiri dari kelompok kasus dan kontrol. Kelompok kasus mencakup <b>105 pasien kanker kolorektal (CRC)</b> , dengan rincian <b>56 pasien CRC stadium 0-II, 54 pasien dengan adenoma lanjut, dan 47 individu dengan polip hiperplastik atau polip lainnya</b> . Sebagai pembanding, <b>100 subjek tanpa bukti penyakit</b> berperan sebagai kelompok kontrol.	qMSP	SDC2 , ADHF E1,P PP2R 5C	Analisis performa biomarker menunjukkan hasil yang bervariasi. Dalam membedakan CRC secara umum dengan kelompok kontrol, biomarker SDC2 tunggal menunjukkan sensitivitas 81,9%, spesifisitas 99%, dan nilai AUC 0,917 (95% CI: 0,873-0,960). Kombinasi tiga biomarker (SDC2, ADHFE1, PPP2R5C) menghasilkan peningkatan sensitivitas menjadi 84,8% dengan spesifisitas 98% dan AUC 0,930 (95% CI: 0,889-0,970). Untuk CRC stadium awal (stadium 0-II) versus kontrol, SDC2 tunggal memiliki sensitivitas 78,6%, spesifisitas 99%, dan AUC 0,895 (95% CI: 0,828-0,961). Kombinasi tiga biomarker tersebut meningkatkan sensitivitas menjadi 82,1% dengan spesifisitas 97% dan AUC 0,928 (95% CI: 0,876-0,979). Namun, performa biomarker menurun secara signifikan pada lesi prakanker. Untuk adenoma lanjut versus kontrol, SDC2 tunggal hanya mencapai sensitivitas 40,0%, spesifisitas 84,2%, dan AUC 0,626 (95% CI: 0,535–0,717). Kombinasinya pun menunjukkan sensitivitas yang lebih rendah, yaitu 31,6%, meskipun dengan spesifisitas lebih tinggi 92,0% dan AUC serupa 0,632 (95% CI: 0,542–0,723). Pada polip hiperplastik atau polip lainnya versus kontrol, SDC2 tunggal menunjukkan sensitivitas 31,9% dan spesifisitas 87,0% dengan AUC 0,594 (95% CI: 0,494–0,693). Kombinasi biomarker memberikan sensitivitas terendah, 21,3%, namun dengan spesifisitas tertinggi 97% dan AUC 0,591 (95% CI: 0,492–0,690).	Hasil penelitian ini memverifikasi bahwa tingkat metilasi SDC2, ADHFE1, dan PPP2R5C dalam DNA feces meningkat secara signifikan pada pasien kanker kolorektal (CRC). Deteksi gabungan metilasi SDC2/ADHFE1/PP P2R5C merupakan metode diagnostik non-invasif potensial untuk skrining CRC dan lesi prakanker.

Tabel 7. Lanjutan

No	Penulis & tahun	Jenis sampel	Lokasi & subjek penelitian	Metode deteksi	Biomarker	Temuan penelitian	Kesimpulan
2.	Lei Huang et al. (2025)	Plasma darah	Berdasarkan sebuah penelitian di Cina yang melibatkan total 200 subjek, dilakukan analisis performa panel biomarker. Subjek penelitian terdiri dari kelompok kasus dan kelompok kontrol. Kelompok kasus terbagi menjadi tiga kategori, yaitu pasien Kanker Kolorektal (CRC) stadium awal (0-II) sebanyak 30 orang, pasien dengan lesi prakanker sebanyak 34 orang, dan pasien dengan polip sebanyak 58 orang. Sementara itu, kelompok kontrol terdiri dari 78 orang dengan kondisi normal, inflamasi, atau kelainan lainnya.	PCR	SEPT9, SDC2, dan BCAT1	Panel biomarker yang terdiri dari SEPT9, SDC2, dan BCAT1 dievaluasi kemampuannya dalam membedakan kedua kelompok. Pertama, dalam membedakan CRC stadium 0-II dengan kelompok kontrol, panel ini menunjukkan sensitivitas sebesar 70,0% dan spesifisitas 74,1%. Nilai Area Under the Curve (AUC) dari kurva ROC adalah 0,781 dengan interval kepercayaan 95% sebesar 0,679–0,867. Kedua, ketika analisis diperluas untuk mendeteksi Lesi Prakanker dan Kanker Dini secara gabungan (menggabungkan kelompok CRC stadium awal dan lesi prakanker) versus kontrol, performa panel biomarker tersebut mengalami penurunan. Sensitivitas yang tercatat adalah 56,2% dengan spesifisitas 77,9%. Nilai AUC (ROC) untuk perbandingan ini adalah 0,720 (95% CI: 0,641 – 0,792).	Studi ini menunjukkan bahwa uji panel metilasi tiga gen (Septin9, SDC2, dan BCAT1) menunjukkan nilai diagnostik yang menjanjikan untuk skrining CRC stadium awal. Pemeriksaan melalui darah ini, yang memanfaatkan analisis metilasi DNA tumor yang beredar, memiliki keuntungan berupa prosedur non-invasif berbeda dengan biopsi, nyaman, dan sangat spesifik, menunjukkan potensi sebagai alat pelengkap penting dalam skrining CRC
3.	Guodong Zhao et al. (2021)	Feses	Dalam sebuah penelitian di Cina yang melibatkan 420 subjek, dilakukan evaluasi terhadap performa biomarker SDC2 tunggal dan panel kombinasi (SpecColon, yang	qPCR (SpecColon test)	SDC2, SFRP2	Secara keseluruhan, dalam membedakan <b>CRC versus kontrol</b> , biomarker <b>SDC2 tunggal</b> menunjukkan sensitivitas 74.8% (95% CI: 65.5-82.3%) dan spesifisitas yang sangat tinggi sebesar 98.4% (95% CI: 93.7-99.7%), dengan nilai AUC 0.866 (95% CI: 0.815-0.917). Panel <b>SpecColon</b> menunjukkan peningkatan kinerja dengan sensitivitas yang lebih tinggi sebesar 83.8% (95% CI: 75.3-89.9%),	Penelitian ini memverifikasi kelayakan tes SpecColon tinja sebagai strategi deteksi dini kanker kolorektal (CRC) yang baru, berbiaya rendah, dan praktis

Tabel 7. Lanjutan

No	Penulis & tahun	Jenis sampel	Lokasi dan subjek Penelitian	Metode deteksi	Biomarker	Temuan penelitian	Kesimpulan
.			terdiri dari mSFRP2 & mSDC2). Subjek penelitian terdiri dari 169 pasien Kanker Kolorektal (CRC), termasuk 81 orang pada stadium awal (0-II), 26 pasien dengan adenoma lanjut, 64 pasien dengan polip kecil, dan 161 orang sebagai kelompok kontrol yang sehat tanpa bukti penyakit.			meskipun dengan spesifisitas yang sedikit lebih rendah yaitu 93.5% (95% CI: 87.2-96.9%), dan nilai AUC 0.879 (95% CI: 0.830-0.928). Untuk mendeteksi <b>CRC stadium awal (0-II)</b> , performa SDC2 tunggal bervariasi berdasarkan stadium, dengan sensitivitas 66.7% untuk stadium 0, 75.0% untuk stadium I, dan 81.3% untuk stadium II, dengan spesifisitas tetap tinggi di 98.4%. Sebaliknya, panel SpecColon menunjukkan sensitivitas gabungan yang lebih baik sebesar 89.1% (49/55; 95% CI: 77.1%-95.5%) dengan spesifisitas 93.5%. Namun, kinerja kedua tes menurun drastis pada lesi prakanker. Untuk <b>adenoma lanjut</b> , sensitivitas SDC2 tunggal hanya 46.2% (95% CI: 20.4-73.9%) dan panel SpecColon 53.8% (95% CI: 26.1-79.6%), meskipun keduanya mempertahankan spesifisitas tinggi masing-masing 98.4% dan 93.5%. Pada <b>polip kecil</b> , sensitivitas menjadi sangat rendah, yaitu hanya 13.6% untuk SDC2 tunggal dan 34.1% untuk panel SpecColon, dengan spesifisitas masing-masing 98.4% dan 93.5%.	dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi
4.	Yang C, et al. (2020)	Feses	Sebuah penelitian di Cina dengan total 151 subjek mengevaluasi kinerja tes DNA tinja berbasis metilasi (mt-sDNA) yang menggabungkan biomarker mNDRG4, mSDC2, mTFPI2, dan mutasi KRAS. Subjek penelitian terdiri dari kelompok kasus yang meliputi 50 pasien	Methylaton-Specific Quantitative PCR (qPCR)	KRAS (mutasi), NDRG4 (metilasi), SDC2 (metilasi), TFPI2 (metilasi)	Hasil penelitian menunjukkan bahwa panel mt-sDNA memiliki performa diagnostik yang sangat baik. Dalam membedakan <b>CRC versus kontrol</b> , panel ini mencapai sensitivitas 90.0% dan spesifisitas 94.0%, dengan nilai Area Under the Curve (AUC) sebesar 0.948 (95% CI: 0.98 – 1.00). Kinerja ini tetap tinggi untuk mendeteksi kanker pada stadium yang lebih awal, di mana untuk <b>CRC stadium I-III versus kontrol</b> , panel mt-sDNA mencapai sensitivitas 91.9% (mendeteksi 34 dari 37 kasus) dengan spesifisitas 94.0%. Untuk mendeteksi <b>adenoma lanjut</b> , panel ini	Tes mt-sDNA memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dalam mendiagnosis baik CRC maupun adenoma lanjut dibandingkan dengan FOBT. Dengan mempertimbangkan kemampuan diagnostik molekuler dan aksesibilitasnya

Tabel 7. Lanjutan

No	Penulis & tahun	Jenis sampel	Lokasi & subjek penelitian	Metode deteksi	Biomarker	Temuan penelitian	Kesimpulan
			Kanker Kolorektal (CRC) dari semua stadium (termasuk 37 pasien stadium I-III dan 13 pasien stadium IV) serta 51 pasien dengan adenoma lanjut ( $\geq 1$ cm). Kelompok kontrol terdiri dari 50 orang sehat yang terbukti normal melalui kolonoskopi			menunjukkan sensitivitas 70.6% (mendeteksi 36 dari 51 kasus) dan spesifisitas 94.0%, dengan nilai AUC 0.844 (95% CI: 0.83 – 0.93). Studi ini juga melakukan perbandingan langsung dengan tes darah samar tinja (FOBT). Hasilnya, tes mt-sDNA secara signifikan lebih unggul. Sensitivitas mt-sDNA untuk mendeteksi CRC (90%) jauh lebih tinggi dibandingkan FOBT (42%). Keunggulan yang lebih besar terlihat dalam deteksi adenoma lanjut, di mana sensitivitas mt-sDNA (70.6%) lebih dari tiga kali lipat dibandingkan sensitivitas FOBT yang hanya 19.6%. meskipun dengan spesifisitas yang sedikit lebih rendah yaitu 93.5% (95% CI: 87.2-96.9%), dan nilai AUC 0.879 (95% CI: 0.830-0.928).	yang luas di laboratorium klinis, tes mt-sDNA dapat menjadi tambahan yang berharga untuk pilihan skrining CRC saat ini.
5.	Oh TJ, et al. (2017)	Feses	Berdasarkan sebuah penelitian di Korea Selatan dengan total 93 subjek, dilakukan evaluasi terhadap biomarker mSDC2 tunggal. Kelompok kasus terdiri dari 71 pasien, yang mencakup 50 pasien Kanker Kolorektal (CRC) dengan distribusi stadium I (12 orang), II (17 orang), III (10 orang), dan IV (11 orang), serta 21 pasien dengan adenoma berukuran kecil (kurang dari 1.0 cm). Kelompok kontrol	Linear Target Enrichment-quantitative Methylated-Specific PCR (LTE-qMSP)	SDC2	Hasil penelitian menunjukkan bahwa biomarker mSDC2 tunggal memiliki kinerja diagnostik yang sangat baik untuk mendeteksi kanker. Dalam membedakan <b>CRC dari semua stadium versus kelompok kontrol sehat</b> , mSDC2 mencapai sensitivitas sebesar <b>90.0%</b> (mendeteksi 45 dari 50 kasus) dan spesifisitas <b>90.9%</b> (20 dari 22 kontrol). Nilai Area Under the Curve (AUC) untuk perbandingan ini adalah <b>0.933</b> (95% CI: 0.848 – 0.978). Analisis lebih lanjut berdasarkan stadium menunjukkan sensitivitas yang tetap tinggi pada kanker stadium awal, yaitu <b>83.3%</b> untuk stadium I dan <b>88.2%</b> untuk stadium II, dengan sensitivitas meningkat menjadi 90.0% pada stadium III dan mencapai 100% pada stadium IV, sementara spesifisitas tetap di 90.9%. Namun, kinerja mSDC2 tunggal menurun signifikan untuk mendeteksi lesi prakanker yang lebih kecil.	Dalam studi ini, untuk memvalidasi kemampuan metilasi <i>SDC2</i> dalam mendeteksi pasien CRC dan lesi prakanker menggunakan DNA feses, dikembangkan metode berbasis feses yang sensitif, yaitu <i>SDC2</i> LTE-qMSP. Hasil menunjukkan metilasi <i>SDC2</i> abnormal sering terjadi pada adenoma prakanker dan CRC, tetapi negatif pada mukosa normal. Hasil

Table 7. Lanjutan

No	Penulis & tahun	Jenis sampel	Lokasi & subjek penelitian	Metode deteksi	Biomarker	Temuan penelitian	Kesimpulan
			terdiri dari 22 orang sehat.			Dalam membedakan <b>adenoma kecil (&lt;1 cm) versus kontrol</b> , sensitivitas biomarker ini turun drastis menjadi hanya <b>33.3%</b> (hanya mendeteksi 7 dari 21 kasus), meskipun tetap mempertahankan spesifisitas sebesar <b>90.9%</b> .	metilasi <i>SDC2</i> merupakan biomarker diagnostik potensial baru skrining non-invasif CRC.
6.	Han YD, et al. (2019)	Feses	Berdasarkan sebuah penelitian di Korea Selatan dengan total 585 subjek, dilakukan evaluasi menyeluruh terhadap biomarker mSDC2 tunggal. Komposisi subjek terdiri dari 245 pasien Kanker Kolorektal (CRC) yang mencakup seluruh stadium (0: 3; I: 55; II: 70; III: 96; IV: 21), dengan 128 di antaranya tergolong stadium awal (0-II). Kelompok kasus juga meliputi 44 pasien dengan lesi prakanker, yang terdiri dari 3 orang dengan adenoma lanjut ( $\geq 1.0$ cm) dan 41 orang dengan adenoma non-lanjut (<1.0 cm). Kelompok kontrol terdiri dari 245 orang sehat yang dinyatakan normal melalui kolonoskopi.	Linear Target Enrichment-quantitative Methylated-Specific real-time PCR (LTE-qMSP)	SDC2	Hasil penelitian menunjukkan mSDC2 tunggal memiliki kinerja diagnostik yang sangat baik untuk kanker. Dalam membedakan CRC semua stadium (0-IV) versus kontrol, biomarker ini mencapai sensitivitas dan spesifisitas yang seimbang, masing-masing sebesar 90.2%, dengan nilai Area Under the Curve (AUC) sebesar 0.902 (95% CI: 0.876 – 0.928). Kinerja yang tinggi ini dipertahankan untuk deteksi dini, di mana pada CRC stadium awal (0-II) versus kontrol, sensitivitas secara keseluruhan mencapai 89.1%. Rincian per stadium menunjukkan sensitivitas 100% untuk stadium 0 (3/3), 85.5% untuk stadium I (47/55), dan 91.4% untuk stadium II (64/70), dengan spesifisitas tetap 90.2%. Namun, kinerja mSDC2 menurun tajam untuk mendeteksi lesi prakanker. Untuk adenoma lanjut ( $\geq 1$ cm) versus kontrol, sensitivitas tercatat 66.7% (2/3), sementara untuk adenoma non-lanjut (<1 cm), sensitivitas turun drastis menjadi hanya 24.4% (10/41), dengan spesifisitas tetap di 90.2%. Demikian pula, dalam mendeteksi polip hiperplastik atau jenis polip lainnya versus kontrol, mSDC2 hanya mencapai sensitivitas 26.3%. Hasil ini menggarisbawahi meskipun mSDC2 sangat efektif untuk mendeteksi kanker kolorektal, termasuk pada stadium awal, namun utilitasnya untuk skrining lesi prakanker, terutama yang berukuran kecil, masih sangat terbatas.	Penelitian ini menunjukkan bahwa tes <i>SDC2</i> LTE-qMSP berbasis DNA tinja memiliki nilai diagnostik yang tinggi untuk deteksi dini kanker kolorektal (CRC). Hasil kami menyiratkan bahwa tes metilasi <i>SDC2</i> merupakan tes diagnostik potensial baru untuk CRC menggunakan sampel tinja secara non-invasif. Studi kohort prospektif lebih lanjut akan diperlukan untuk menentukan kegunaan klinis tes ini untuk skrining CRC berbasis populasi.

Tabel 7. Lanjutan

No	Penulis & tahun	Jenis sampel	Lokasi & subjek penelitian	Metode deteksi	Biomarker	Temuan penelitian	Kesimpulan
7.	Zeng et al., 2023	Feses (untuk SDC2 dan FIT) dan Daerah (untuk Tumor Marker)	Dalam sebuah penelitian di Cina dengan total 533 subjek, dilakukan perbandingan strategi diagnostik untuk mendeteksi kanker kolorektal (CRC) dan lesi prakanker. Kelompok kasus terdiri dari 173 orang, yang meliputi 150 pasien CRC (67 stadium awal/0-II, 79 stadium lanjut/III-IV, dan 4 stadium tidak diketahui) serta 23 pasien dengan lesi prakanker lanjut. Kelompok kontrol berjumlah 360 orang, terdiri dari 85 individu dengan kondisi non-adenoma lanjut dan polip umum, serta 275 orang dengan lesi jinak atau status sehat.	Methylaton-Specific PCR (MSP)	SDC2, FIT (Hemoglobin & Transferrin) dan CEA	Penelitian ini mengevaluasi beberapa pendekatan. Pertama, untuk deteksi <b>Gabungan CRC dan lesi prakanker lanjut versus kontrol</b> , biomarker <b>SDC2 tunggal</b> menunjukkan sensitivitas 75.3% dan spesifisitas 81.4% dengan AUC 0.784. <b>FIT tunggal</b> menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi, yakni 90.2%, namun spesifisitas lebih rendah di 62.8% dengan AUC 0.765. Kombinasi paling optimal dicapai oleh <b>model regresi yang menggabungkan SDC2, FIT, dan penanda CEA</b> , yang menghasilkan sensitivitas 70.0%, spesifisitas sangat tinggi 96.3%, dan nilai AUC terbaik sebesar 0.905. Kedua, untuk deteksi <b>Kanker stadium awal (0-II) dan lesi prakanker lanjut versus kontrol</b> , <b>SDC2 tunggal</b> menunjukkan sensitivitas 69.9%, spesifisitas 81.4%, dan AUC 0.756. Sementara itu, <b>model kombinasi SDC2 + FIT + CEA</b> kembali menunjukkan profil yang mengutamakan spesifisitas tinggi, dengan sensitivitas 66.2%, spesifisitas 96.3%, dan AUC 0.891. Ketiga, analisis spesifik untuk <b>Adenoma Lanjut versus kontrol</b> mengungkapkan keterbatasan SDC2 tunggal, yang hanya mendeteksi 41.2% kasus (7 dari 17). Namun, ketika <b>SDC2 dikombinasikan dengan FIT</b> , sensitivitas untuk mendeteksi adenoma lanjut ini meningkat secara dramatis menjadi <b>82.4%</b> (14 dari 17). Temuan ini menyoroti keunggulan signifikan dari pendekatan multimodal atau panel biomarker dibandingkan penggunaan penanda tunggal, terutama dalam mendeteksi lesi prakanker yang menjadi target penting dalam skrining pencegahan kanker.	SDC2 feces bermanfaat untuk skrining dini CRC dan APL. Kombinasi SDC2 dengan FIT (Hb dan TF) dapat meningkatkan tingkat deteksi positif CRC dan APL stadium awal dan lanjut. Selain itu, kombinasi SDC2 feces dan FIT dengan CEA serum telah menunjukkan efikasi deteksi yang tinggi. Penggunaan kombinasi metode ini dapat menjadi pendekatan baru untuk skrining dini CRC dan APL, tetapi efektivitasnya memerlukan validasi lebih lanjut pada populasi sampel yang besar.

### 3.4 Sintesis Hasil

Analisis terhadap populasi dan subjek penelitian dilakukan seleuruhnya di Asia terutama wilayah dilakukan di Asia Timur, yakni China (Ben Li et al., 2023; Lei Huang et al., 2025; Guodong Zhao et al., 2021; Yang et al., 2020; Zeng et al., 2023) dan Korea Selatan (Oh et al., 2017; Han et al., 2019). Perbandingan yang jelas terlihat antara studi berbasis feses dan berbasis darah/plasma. Enam studi berbasis feses secara konsisten melaporkan performa SDC2 yang tinggi, dengan sensitivitas untuk CRC berkisar 74.8% - 90.2% dan AUC antara 0.866 - 0.948. Satu-satunya studi berbasis plasma darah (Lei Huang et al., 2025) menunjukkan angka yang lebih rendah dengan sensitivitas 70.0% dan AUC 0.781. Perbedaan ini secara kuat mendukung keunggulan biologis sampel feses dibandingkan *circulating tumor DNA* (ctDNA) dalam darah. Di samping itu, kecanggihan metode deteksi berperan penting. Metode LTE-qMSP (Linear Target Enrichment-qMSP) yang digunakan Oh et al. (2017) dan Han et al. (2019) menghasilkan sensitivitas tertinggi untuk CRC (90.0% dan 90.2%). Sementara itu, metode qMSP atau qPCR konvensional (seperti pada Ben Li et al., 2023 dan Guodong Zhao et al., 2021) tetap menunjukkan hasil yang sangat baik, membuktikan bahwa SDC2 adalah biomarker yang baik dan dapat dideteksi dengan berbagai platform laboratorium yang tersedia luas.

Untuk deteksi kanker kolorektal (CRC), bukti dari ketujuh penelitian yang menggunakan sampel feses menunjukkan konsistensi luar biasa. Metilasi SDC2 sebagai biomarker tunggal mencatat sensitivitas tinggi berkisar antara 74.8% hingga 90.2% , dengan performa tertinggi pada studi Oh et al. (2017) dan Han et al. (2019). Yang lebih mengesankan adalah spesifisitas yang secara konsisten sangat unggul, antara 90.2% hingga 99%. Akurasi diagnostik keseluruhan, yang diwakili oleh nilai Area Under the Curve (AUC), seluruhnya berada dalam kategori Baik hingga Sangat Baik (0.866 - 0.948). Confidence interval yang sempit dan seluruhnya berada jauh di atas ambang acak (0.5) seperti pada AUC 0.902 (95% CI: 0.876–0.928) dari Han et al. (2019) hal ini mengonfirmasi bahwa estimasi kinerja ini presisi dan sangat dapat diandalkan. Selain itu, kinerja yang kuat ini tetap terjaga dengan baik untuk kanker stadium dini (0-II), di mana sensitivitas berkisar antara 78.6% hingga 91.4% dan AUC antara 0.756 hingga 0.928, yang secara langsung memenuhi tujuan utama skrining

untuk mengidentifikasi kanker pada tahap paling dapat diobati. Temuan ini diperkuat oleh penelitian Lei Huang et al. (2025) yang menggunakan sampel darah, meskipun dengan angka yang lebih rendah (sensitivitas 70%, AUC 0.781), tetap mengkonfirmasi keberadaan sinyal SDC2 pada pasien CRC stadium awal.

Namun, kinerja yang berbeda terlihat untuk deteksi lesi prakanker. Sensitivitas SDC2 tunggal untuk adenoma lanjut lebih rendah dan sangat bervariasi antar studi, yaitu 31.6% hingga 66.7%, dengan AUC yang umumnya berada dalam kategori Cukup hingga Buruk (0.626 - 0.844) Rentang confidence interval yang lebar, seperti 95% CI: 0.535–0.717 pada Ben Li et al. (2023), mencerminkan ketidakpastian dan heterogenitas dalam kemampuan deteksi untuk lesi ini. Strategi kombinasi biomarker muncul sebagai solusi yang sangat efektif untuk mengatasi keterbatasan ini. Data dari hampir semua studi menunjukkan bahwa panel multi-marker secara konsisten meningkatkan performa baik CRC maupun khususnya untuk adenoma lanjut. Sebagai contoh, panel SDC2+SFRP2 (SpecColon) meningkatkan sensitivitas untuk adenoma lanjut dari 46.2% menjadi 53.8% (Zhao et al., 2021), sementara panel NDRG4+SDC2+TFPI2+KRAS (mt-sDNA) mencapai sensitivitas 70.6% (Yang et al., 2020). Yang paling menarik, kombinasi dengan modalitas berbeda, yakni FIT (Fecal Immunochemical Test), menunjukkan kombinasi yang luar biasa. Zeng et al. (2023) melaporkan peningkatan dramatis deteksi adenoma lanjut dari 41.2% (SDC2 saja) menjadi 82.4% (SDC2+FIT), menawarkan paradigma skrining baru yang menggabungkan keunggulan deteksi molekuler dan deteksi perdarahan.

Dalam perbandingan langsung dengan standar skrining non-invasif, keunggulan pendekatan berbasis DNA menjadi jelas. Panel mt-sDNA (Yang et al., 2020) secara signifikan lebih sensitif daripada FOBT untuk CRC (90% vs 42%) dan khususnya untuk adenoma lanjut (70.6% vs 19.6%). Sementara itu, perbandingan dengan FIT (Zeng et al., 2023) menunjukkan profil trade-off yang menarik: FIT memiliki sensitivitas CRC yang sangat tinggi (90.2%) namun dengan spesifisitas yang jauh lebih rendah (62.8%) dibandingkan SDC2. Analisis ini juga mengungkap pengaruh faktor teknis Secara keseluruhan, sintesis dari ketujuh jurnal ini dengan kuat memvalidasi metilasi SDC2 sebagai biomarker inti yang sangat akurat dan andal untuk deteksi dini kanker kolorektal. Keunggulan utamanya terletak pada spesifisitasnya yang sangat tinggi dan

kinerja yang tetap kuat pada stadium awal. Tantangan deteksi adenoma lanjut telah berhasil diidentifikasi, sekaligus jalan keluar yang potensial telah ditunjukkan melalui strategi kombinasi, baik dengan biomarker DNA lain maupun dengan FIT. Oleh karena itu, SDC2 tidak hanya berpotensi sebagai tes skrining tunggal yang sangat baik, tetapi lebih penting lagi, berperan sebagai komponen kunci dalam pengembangan tes skrining generasi berikutnya yang bertujuan untuk menyatukan diagnosis dini kanker dan pencegahan kanker kolorektal melalui identifikasi lesi prakanker yang lebih komprehensif.

Tabel 8. Ringkasan Sintesis Hasil

<b>Aspek Analisis</b>	<b>Temuan Kunci</b>	<b>Simpulan</b>
<b>Wilayah Studi Utama</b>	Asia Timur (China dan Korea Selatan)	-
<b>Jenis Sampel &amp; Performa</b>	Sampel Feses: Sensitivitas CRC 74.8% - 90.2%, AUC 0.866 - 0.948. Spesifisitas 90.2% - 99%. Sampel Darah/Plasma (ctDNA): Sensitivitas lebih rendah (70.0%, AUC 0.781).	Sampel feses menunjukkan keunggulan biologis dibanding ctDNA dalam darah untuk deteksi SDC2.
<b>Pengaruh Metode Deteksi</b>	LTE-qMSP (Oh et al., 2017; Han et al., 2019): Hasilkan sensitivitas tertinggi (90.0% dan 90.2%). qMSP/qPCR konvensional (contoh: Ben Li et al., 2023; Guodong Zhao et al., 2021): Tetap menunjukkan hasil sangat baik.	SDC2 adalah biomarker yang baik dan dapat dideteksi dengan berbagai platform laboratorium yang tersedia luas.
<b>Konsistensi untuk CRC</b>	Performa sangat konsisten dan tinggi di seluruh 7 studi berbasis feses. Nilai AUC dalam kategori Baik hingga Sangat Baik. Confidence Interval (CI) sempit dan jauh diatas 0.5 (contoh: AUC 0.902, 95% CI: 0.876–0.928).	Mengonfirmasi estimasi kinerja yang presisi dan sangat andal.
<b>Kinerja pada Stadium Awal</b>	Sensitivitas untuk CRC stadium 0-II: 78.6% hingga 91.4%, AUC: 0.756 hingga 0.928.	Memenuhi tujuan utama skrining untuk mendeteksi kanker pada tahap yang paling dapat diobati.
<b>Kinerja untuk Adenoma Lanjut (Lesi Pra Kanker)</b>	Sensitivitas lebih rendah dan sangat bervariasi: 31.6% hingga 66.7%. AUC umumnya Cukup hingga Buruk (0.626 - 0.844). Confidence Interval lebar (contoh: 95% CI: 0.535–0.717).	Mencerminkan ketidakpastian dan heterogenitas dalam kemampuan deteksi untuk lesi prakanker.

Tabel 8. Lanjutan

<b>kombinasi dengan Panel Biomarker DNA Lain</b>	<b>Panel SDC2 + SFRP2 (SpecColon): Meningkatkan sensitivitas adenoma lanjut dari 46.2% (SDC2 tunggal) menjadi 53.8%.</b>	<b>Kombinasi biomarker DNA dapat meningkatkan sensitivitas untuk lesi prakanker.</b>
	Panel NDRG4 + SDC2 + TFPI2 + KRAS (mt-sDNA): Mencapai sensitivitas 70.6% untuk adenoma lanjut.	
<b>Kombinasi dengan Modalitas Berbeda</b>	Kombinasi SDC2 + FIT: Meningkatkan sensitivitas adenoma lanjut secara dramatis dari 41.2% (SDC2 saja) menjadi 82.4%.	Menawarkan paradigma skrining baru yang menggabungkan keunggulan deteksi molekuler (DNA) dan deteksi perdarahan (FIT).
<b>Perbandingan dengan Standar Skrining yang ada</b>	Panel mt-sDNA vs. FOBT: • Sensitivitas CRC: 90% vs. 42% • Sensitivitas Adenoma Lanjut: 70.6% vs. 19.6%	Metilasi DNA lebih sensitif daripada FOBT tradisional.
	SDC2 vs. FIT: • FIT: Sensitivitas CRC tinggi (90.2%) tetapi spesifisitas rendah (62.8%). • SDC2: Spesifisitas sangat tinggi, sensitivitas lebih rendah untuk adenoma. • Kombinasi SDC2+FIT: Menggabungkan keunggulan kedua tes.	Kombinasi dapat mengoptimalkan keseimbangan antara sensitivitas dan spesifisitas.

## **BAB IV PEMBAHASAN**

### **4.1 Temuan Hasil**

#### **4.1.1 Urgensi Deteksi Dini**

Meskipun terdapat kemajuan signifikan dalam beberapa tahun terakhir dalam pengelolaan kanker kolorektal, termasuk teknik pembedahan, pengobatan kemoterapi neoadjuvan, dan strategi terapi obat baru, banyak individu mengembangkan kanker kolorektal stadium lanjut atau metastatik, yang mengakibatkan prognosis yang buruk. Kurangnya kesadaran akan pemeriksaan medis rutin dan kurangnya gejala yang jelas pada stadium awal kanker kolorektal membuat skrining kanker menjadi lebih sulit dan menantang. Tingkat kelangsungan hidup relatif lima tahun bagi orang yang kanker kolorektalnya diobati pada stadium awal lebih dari 90% (Han et al., 2019). Skrining yang efektif dapat mengurangi angka kematian akibat kanker kolorektal. Oleh karena itu, menemukan biomarker yang lebih akurat untuk identifikasi awal dan terapi terfokus pada kanker kolorektal sangat penting (Jing, 2025). Dalam konteks alat deteksi dini suatu penyakit, sensitivitas dan spesifisitas merupakan dua ukuran akurasi diagnostik yang fundamental. Sensitivitas adalah kemampuan alat untuk secara benar mengidentifikasi individu yang benar-benar sakit (true positive rate), sehingga sangat penting untuk memastikan kasus positif tidak terlewatkan atau minim false negative sehingga risiko ada pasien yang terlewat (dinyatakan sehat padahal sakit) menjadi sangat kecil (Shreffler et al, 2023).

Sebaliknya, spesifisitas adalah kemampuan alat untuk secara tepat mengenali orang yang benar-benar sehat. Ini akan memastikan bahwa orang sehat tidak salah dikategorikan sebagai sakit, sehingga meminimalkan kekeliruan diagnosis yang bisa menyebabkan kecemasan atau pengobatan yang tidak perlu (Shreffler et al, 2023). Untuk menilai kinerja alat secara keseluruhan digunakanlah nilai AUC atau Area Under the Curve. AUC adalah angka ringkasan yang menggambarkan seberapa baik sebuah alat membedakan antara individu yang sakit dan yang sehat di berbagai kondisi (Shreffler et al, 2023). Nilai AUC berkisar antara 0,5 hingga 1. Sebuah alat dengan AUC dengan hasil 1 berarti alat tersebut memiliki kemampuan diskriminasi yang sempurna. Sebaliknya, jika AUC-nya 0,5, itu tandanya alat tersebut memiliki kemampuan diskriminasi yang buruk. Nilai AUC 0,5-0,7 dianggap diskriminasi buruk,

0,7-0,8 dapat diterima, 0,8-0,9 sangat baik, dan di atas 0,9 luar biasa (Shreffler et al, 2023).

#### **4.1.2 Kinerja SDC2 pada lesi pra kanker dan kanker di Setiap Stadiumnya**

Hasil analisis dari tujuh artikel yang dianalisis menunjukkan bahwa kinerja diagnostic yang tinggi pada gen metilasi SDC2 untuk deteksi kanker kolorektal. Dalam seluruh studi menunjukkan SDC2 tunggal memiliki sensitivitas (74.8% - 90.2%) dan spesifisitas (90.2% - 99%) yang tinggi dan konsisten untuk mendeteksi kanker kolorektal. Nilai spesifisitas tinggi pada gen metilasi SDC2 menjadi keunggulan terutama pada kanker kolorektal. Didapatkan > 90 % pada hampir semua studi menunjukkan nilai spesifisitas SDC2 secara konsisten tinggi. Ini berarti hasil tes positif sangat mungkin menunjukkan adanya sel kanker, sehingga dapat mengurangi pemeriksaan lain yang kurang perlu. Sedangkan pada kanker kolorektal stadium I-II dalam mengevaluasi validitas suatu biomarker untuk skrining, tidak terdapat ambang absolut untuk sensitivitas atau spesifisitas. Namun, kinerja tersebut harus dinilai secara kontekstual terhadap tujuan klinis dan standar yang telah mapan. Untuk skrining kanker kolorektal non-invasif, *Food and Drug Administration (FDA)* Amerika Serikat pada tahun 2014 telah menyetujui tes DNA feses multi-marker (*Cologuard*) dengan sensitivitas 92.3% untuk kanker kolorektal dan 42.4% untuk adenoma lanjut, serta spesifisitas 86,6% (Kisiel et al., 2020). Berdasarkan hasil penelitian pada studi ini (Ben Li 2023, Zhao 2021, Oh 2017, Han 2019) menunjukkan bahwa metilasi *SDC2* tunggal mampu mencapai performa yang sangat kompetitif. Sensitivitasnya untuk kanker kolorektal paling tinggi hingga 90.2% pada peneliti Han YD, et al.,2019 mendekati standar tersebut, Pada kanker kolorektal stadium I-II memiliki sensitivitas paling tinggi hingga 91,4% (Han et al.,2019).

Sementara spesifisitasnya rata-rata bernilai >90%, bahkan mencapai 99% pada studi ini (Ben Li 2023, Zhao 2021, Oh 2017, Han 2019) pada kanker kolorektal dan pada kanker kolorektal stadium I-II rata-rata bernilai >97% bahkan mencapai 99% pada studi ini (Ben Li et al., 2023). Hasil nilai spesifisitas ini penting dikarenakan dapat meminimalkan hasil positif palsu dan prosedur tindak lanjut yang tidak perlu. Selain itu, bukti kuat menunjukkan bahwa akurasi diagnostik *metilasi SDC2* untuk mendeteksi kanker kolorektal bersifat konsisten dan tidak menunjukkan perbedaan

yang bermakna secara statistik di antara berbagai stadium kanker kolorektal I hingga IV ( $P = 0,679$ , uji Chi-square) pada penelitian Han YD, et al. (2019). Konsistensi ini menunjukkan bahwa begitu transformasi ganas terjadi dan promotor *SDC2* termetilasi, sinyal epigenetik tersebut dapat dideteksi dengan andal terlepas dari tingkat penyebaran penyakit, menjadikannya alat yang berharga untuk deteksi dini sekaligus diagnosis kanker kolorektal pada berbagai tahap (Ma et al., 2022).

Analisis nilai *Area Under the Curve* (AUC) mengonfirmasi temuan dari sensitivitas dan spesifisitas. Untuk deteksi kanker kolorektal secara keseluruhan, *SDC2* tunggal menunjukkan akurasi diagnostik keseluruhan yang konsisten berada dalam kategori 'Baik', dengan AUC berkisar antara 0.866 hingga 0.933 (Oh et al., 2017; Han et al., 2019; Zhao et al., 2021). Pelaporan AUC beserta *confidence interval* (CI) merupakan praktik standar yang diwajibkan oleh pedoman pelaporan seperti *TRIPOD* untuk memastikan transparansi dan presisi estimasi (Collins et al., 2015). Rentang 95% *confidence interval* (95% CI) Serta seluruhnya berada di atas ambang 0.85 menunjukkan bahwa kinerja *gen metilasi SDC2* ini presisi dan dapat diandalkan.

Kinerja yang lebih rendah ditunjukkan pada lesi prakanker pada adenoma lanjut. Sensitivitas deteksi terhadap adenoma lanjut secara konsisten jauh lebih rendah dibandingkan terhadap karsinoma invasif, dengan rentang yang luas mulai dari (31,6% - 75,8%) mengindikasikan bahwa lebih dari setengah lesi prakanker yang ada dapat terlewatkan oleh tes ini. Sebaliknya, spesifisitasnya sangat tinggi dan stabil, berkisar antara (84,2%-98,4%) yang berarti jika tes memberikan hasil positif, kemungkinan besar benar adanya adanya lesi (tingkat positif palsu sangat rendah). Profil "sensitivitas rendah-spesifisitas tinggi" ini tercermin dalam nilai *Area Under the Curve* (AUC) yang umumnya sedang hingga rendah (0,626 - 0,844), menandakan akurasi diagnostik keseluruhan yang terbatas untuk membedakan adenoma lanjut dari individu sehat.

Hal ini dikarenakan secara biologis lesi prakanker mungkin memiliki tingkat dan pola metilasi yang belum selengkap kanker invasive. Rendahnya sensitivitas tes metilasi *SDC2* untuk adenoma kolorektal dibandingkan karsinoma invasif dapat dijelaskan oleh beberapa faktor biologis.. Pertama, lesi prakanker seperti adenoma

melepaskan jumlah DNA abnormal yang jauh lebih sedikit (*tumor DNA burden*) ke dalam lumen usus dibandingkan tumor kanker (beban DNA tumor (*tumor DNA burden*) yang lebih rendah dari lesi prakanker. Lesi yang lebih kecil seperti adenoma melepaskan jumlah sel dan DNA abnormal yang jauh lebih sedikit ke dalam lumen usus (atau sirkulasi darah), sehingga menghasilkan fraksi DNA termetilasi yang sangat rendah di antara latar belakang DNA normal yang melimpah, sebagaimana dijelaskan dalam prinsip deteksi *liquid biopsy* (Wan et al., n.d.). Kedua, proses metilasi promotor gen sering kali bersifat progresif dan akumulatif, sehingga kepadatan metilasi pada lesi prakanker umumnya belum mencapai tingkat setinggi pada karsinoma invasif (Müller & Györffy, 2022).

#### **4.1.3 Keunggulan SDC2 Dibanding Deteksi Lain**

Keunggulan utama tes berbasis metilasi DNA ini tidak hanya terletak pada sensitivitas yang lebih tinggi, tetapi juga pada spesifisitas yang jauh lebih baik. FOBT konvensional, khususnya *guaiac FOBT (gFOBT)*, terkenal memiliki tingkat positif palsu yang tinggi karena sangat rentan terhadap pengaruh diet (seperti konsumsi daging merah dan sayuran tertentu) serta obat-obatan tertentu (B. Li et al., 2023). Hasil positif palsu ini mengakibatkan banyak individu yang sehat menjalani prosedur kolonoskopi yang sebenarnya tidak diperlukan. Hal ini memberatkan sistem kesehatan, meningkatkan biaya, dan menyebabkan kecemasan yang tidak perlu pada pasien (Carethers, 2019). Sebaliknya, tes metilasi DNA seperti SDC2, yang mendeteksi perubahan epigenetik spesifik kanker, tidak dipengaruhi oleh faktor makanan atau obat, sehingga menghasilkan spesifisitas yang sangat tinggi. Dengan spesifisitas yang tinggi, implementasi tes ini dalam skrining populasi berpotensi secara substansial mengurangi jumlah kolonoskopi yang dilakukan pada orang sehat (kolonoskopi negatif yang tidak perlu), sehingga mengoptimalkan alokasi sumber daya kesehatan yang terbatas dan meningkatkan efisiensi serta efektivitas biaya program deteksi dini kanker kolorektal secara keseluruhan (Jing, 2025) Selain itu pada biomarker serum tumor pada Li et al. (2023) melaporkan bahwa tingkat positif (positivity rate) CEA, CA199, dan CA724 pada pasien kanker kolorektal masing-masing hanya 30.4%, 21.6%, dan 19.6%. Angka ini menunjukkan bahwa sebagian besar kasus kanker kolorektal, terutama pada stadium awal, tidak akan terdeteksi jika

mengandalkan penanda tumor serum saja. Sensitivitas yang rendah ini membuat *CEA*, *CA199*, dan *CA724* tidak memadai sebagai alat skrining populasi untuk deteksi dini. Nilai utamanya lebih pada pemantauan respons terapi dan kekambuhan pada pasien yang telah didiagnosis.

#### **4.1.4 Strategi kombinasi untuk meningkatkan deteksi lesi prakanker**

Meskipun sensitivitas tes metilasi *SDC2* untuk adenoma lanjut masih bervariasi dan umumnya moderat, hal ini dapat diatasi dengan berbagai strategi kombinasi yang melibatkan metilasi *SDC2* telah dikembangkan. Pendekatan pertama adalah melalui panel biomarker DNA lain, seperti penggabungan *SDC2* dengan *SFRP2* yang terbukti dapat meningkatkan sensitivitas untuk adenoma. Lebih lanjut, penerapan panel multi-target (*mt-sDNA*) yang mengintegrasikan beberapa biomarker DNA mampu mencapai sensitivitas hingga 70.6% untuk deteksi adenoma. Strategi kedua adalah menggabungkan *SDC2* dengan modalitas berbeda, yaitu tes imunokimia feses (*FIT*). Kombinasi ini memanfaatkan keunggulan masing-masing metode, di mana *SDC2* mendeteksi perubahan molekuler epigenetik sementara *FIT* mendeteksi perdarahan samar. Hasilnya, kombinasi *SDC2* dan *FIT* secara signifikan meningkatkan sensitivitas deteksi adenoma dari 41.2% (menggunakan *FIT* saja) menjadi 82.4% (Zeng et al., 2023). Pendekatan ketiga adalah mengintegrasikan beberapa biomarker ke dalam model prediktif. Sebagai contoh, integrasi metilasi *SDC2*, nilai *FIT*, dan kadar *CEA* dalam sebuah model regresi logistik berhasil mencapai nilai *AUC* (*Area Under the Curve*) yang sangat tinggi, yaitu 0.905, untuk deteksi kanker kolorektal dan lesi lanjut. Strategi kombinasi ini menunjukkan bahwa pendekatan multimodal dan multi-target dapat secara substansial meningkatkan akurasi diagnostik, terutama untuk lesi prakanker yang sulit dideteksi.

#### **4.1.5 Populasi dan Subjek Penelitian**

Penelitian tentang tes DNA *SDC2* untuk deteksi dini kanker usus besar paling banyak dilakukan di China dan Korea Selatan dibandingkan negara Asia lainnya karena beberapa alasan utama. Kedua negara ini memiliki jumlah penderita kanker

usus besar yang sangat tinggi. Di China, gaya hidup masyarakat berubah drastis dalam beberapa dekade terakhir dengan faktor risiko gaya hidup seperti merokok, konsumsi alkohol tinggi, dan diet rendah serat serta populasi yang semakin menua, sehingga angka kejadian kanker usus besar melonjak tajam (Kong et al., 2025). Sementara itu, Korea Selatan mencatat salah satu angka kejadian kanker usus besar tertinggi di Asia, menjadikannya prioritas utama penelitian kesehatan nasional (Qin et al., 2025). Kondisi ini menciptakan kebutuhan mendesak akan metode skrining yang efektif dan bisa dilakukan secara massal.

Infrastruktur penelitian dan dukungan regulasi di kedua negara sangat maju. Pemerintah China dan Korea Selatan menginvestasikan dana besar untuk penelitian biomedis, dan sistem kesehatan mereka memiliki pencatatan pasien kanker yang baik sehingga memudahkan rekrutmen peserta studi. Di China, penelitian di Wuhan berhasil melibatkan lebih dari 100.000 orang untuk uji coba tes DNA tinja dan membuktikan program ini menguntungkan secara ekonomi (Y. Li et al., 2024). Keunggulan teknologi deteksi DNA menjadi faktor pembeda. Korea Selatan memiliki perusahaan diagnostik canggih seperti Genomictree, Inc. yang mengembangkan teknologi khusus untuk mendeteksi gen *SDC2* dan aktif mempublikasikan hasil uji klinisnya di jurnal internasional (Kim et al., 2025). Sementara China unggul dalam kapasitas produksi reagen diagnostik dalam jumlah besar dengan biaya murah, yang sangat cocok untuk program skrining massal.

Faktor genetik populasi Asia memerlukan validasi sendiri. Pola metilasi gen bisa berbeda antara satu populasi dengan populasi lain, sehingga peneliti Asia perlu membuktikan bahwa tes yang dikembangkan di Barat juga akurat untuk orang Asia (Lohsiriwat et al., 2024). China dan Korea Selatan telah memulai riset ini jauh lebih awal dan dengan skala lebih besar dibanding negara Asia lainnya. Selain itu, pertimbangan ekonomi skrining sangat menguntungkan. Di negara berpenduduk besar seperti China, melakukan kolonoskopi untuk semua orang akan sangat mahal dan tidak mungkin dilakukan. Tes berbasis *SDC2* yang hanya memerlukan sampel tinja jauh lebih murah dan bisa digunakan untuk skrining awal. Jika hasilnya positif, baru dilakukan kolonoskopi. Strategi ini terbukti sangat hemat biaya dalam studi di Wuhan (Y. Li et al., 2024).

#### 4.1.6 Jenis Sampel

Pada jenis sampel didapatkan nilai kinerja yang lebih tinggi pada feses dibanding pada sampel plasma darah yang memiliki kinerja lebih rendah seperti studi Lei Huang et al. 2025. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa DNA tumor dalam sirkulasi (*ctDNA*) jumlahnya lebih sedikit dan lebih terfragmentasi dibandingkan DNA tumor yang dikeluarkan langsung ke dalam lumen usus dan terkumpul di feses. Selain itu, Pengelupasan sel tumor ini ke dalam feses secara logis terjadi lebih awal daripada invasi vaskular ke dalam darah selama perkembangan kanker kolorektal (Tivey et al., 2022). Feses mengandung sejumlah besar asam nukleat yang dihasilkan oleh apoptosis sel dinding usus. Dibandingkan dengan sel dinding usus normal, sel tumor dengan *DNA* yang berubah berproliferasi lebih cepat dan memiliki kemampuan yang berkurang untuk melekat pada membran basal, sehingga lebih cepat terlepas ke lumen usus. Sel tumor resisten terhadap apoptosis, tidak seperti sel normal, di mana pemecahan dan degradasi *DNA* terjadi, dan lingkungan basa usus kondusif untuk pelestarian *DNA* (Carethers, 2019). Setelah *DNA* tumor terlepas, kemungkinan besar akan tetap utuh daripada *DNA* normal (Dickinson et al. 2015 ). Dengan demikian, pengukuran metilasi *DNA* abnormal dalam sampel feses sangat ideal untuk deteksi dini kanker kolorektal Ini memberikan justifikasi biologis mengapa sampel feses lebih unggul untuk deteksi lesi kolorektal.

#### 4.1.7 Metode deteksi

Pada jenis teknologi dan alat deteksi terdapat berbagai macam berupa *qMSP*, *LTE-qMSP*, dan *qPCR*. Pada metode deteksi *PCR* yaitu *DNA* yang dicerna oleh enzim restriksi yang sensitif terhadap metilasi. Matriks feses mengandung sel epitel yang terkelupas, makanan, bakteri, dan berbagai penghambat *PCR* (Roperch et al., 2015). Oleh karena itu, spesimen feses sulit untuk amplifikasi *PCR*. Biasanya, feses mengandung campuran sel seperti sel epitel yang terkelupas dari mukosa usus besar dan lainnya, dan pada pasien kanker kolorektal, sebagian kecil sel neoplastik terlepas dari lesi tumor (Han et al., 2019). Selain itu, *DNA* yang berasal dari bakteri dan makanan cenderung meningkatkan heterogenitas *DNA* yang berasal dari feses

(Roperch et al., 2015). Keberadaan berbagai faktor pengganggu/kontaminasi dalam feses dapat menghambat reaktivitas *PCR*.

Selain itu, terdapat MSP, dengan mengolah fragmen *DNA* dengan bisulfit, mendeminasi sitosin yang tidak termetilasi menjadi urasil, dan membuat primer untuk *DNA* yang telah diubah (Jing, 2025). Sehingga metode dengan teknik *enrichment* (seperti *LTE-qMSP* pada Oh 2017 dan Han 2019) cenderung menghasilkan sensitivitas yang lebih tinggi (~90%). Metode *LTE-qMSP* (*Linear Target Enrichment-quantitative Methylation-Specific PCR*) menawarkan pendekatan yang lebih sensitif dan khusus dibandingkan *PCR* konvensional untuk mendeteksi metilasi gen *SDC2* dalam *DNA* feses. Prosedur dua langkah ini dimulai dengan pengayaan target linier yang secara selektif mengumpulkan fragmen *DNA SDC2* yang telah termetilasi, dilanjutkan dengan amplifikasi dan deteksi kuantitatif melalui *PCR* real time (Han et al., 2019). Keunggulan utama *LTE-qMSP* terletak pada sensitivitasnya yang sangat tinggi (Oh et al., 2017).

#### **4.2 Keterbatasan Review**

Berdasarkan analisis yang telah dilakukan pada tujuh artikel dalam studi ini, terdapat beberapa keterbatasan yang perlu diakui dalam *scoping review* ini. Pertama, cakupan database dan bahasa artikel terbatas, di mana pencarian hanya dilakukan pada database elektronik tertentu (PubMed, SpringerLink, ScienceDirect, Google Scholar, EBSCO, Scopus) dan artikel yang dianalisis seluruhnya berbahasa Inggris atau Indonesia, sehingga berpotensi melewatkan publikasi penting dalam bahasa lain atau di repositori yang tidak diakses. Kedua, sebagian besar penelitian yang termasuk (5 dari 7 studi) berasal dari China dan Korea Selatan, sehingga temuan ini mungkin kurang mewakili variasi genetik, epidemiologi, dan praktik klinis populasi lain, termasuk Indonesia, yang dapat mempengaruhi generalisasi hasil. Ketiga, terdapat heterogenitas metodologis yang tinggi antar studi, baik dalam desain penelitian (*case-control*, *cross-sectional*), metode deteksi metilasi (*qMSP*, *LTE-qMSP*, *PCR* konvensional), definisi "deteksi dini" (stadium 0-II, adenoma lanjut), dan teknik pengambilan serta pengolahan sampel, sehingga menyulitkan perbandingan langsung dan sintesis kuantitatif yang ketat. Keempat, fokus analisis yang lebih

banyak pada performa diagnostik (sensitivitas, spesifisitas, AUC) tanpa mengeksplorasi secara mendalam aspek penerapan klinis seperti biaya, ketersediaan alat, kemudahan prosedur, atau penerimaan pasien dan tenaga kesehatan, yang merupakan faktor krusial untuk adopsi dalam program skrining nasional seperti di Indonesia. Kelima, *scoping review* ini tidak melakukan penilaian kritis terhadap risiko bias (quality appraisal) pada setiap studi yang disertakan, sehingga tingkat keandalan bukti dari masing-masing temuan belum terukur. Keenam, rentang waktu publikasi (2017-2025) dan jumlah studi yang relatif kecil (n=7) mengindikasikan bahwa bidang penelitian ini masih berkembang, dan kesimpulan yang ditarik mungkin perlu diperbarui seiring dengan publikasi data baru yang lebih komprehensif. Keterbatasan-keterbatasan ini menyoroti perlunya penelitian lebih lanjut, khususnya studi prospektif berskala besar di berbagai populasi, termasuk Indonesia, serta kajian sistematis yang menyertakan meta-analisis untuk memberikan estimasi kinerja diagnostik yang lebih kuat dan relevan dengan konteks lokal.

### 4.3 Implikasi

Temuan *scoping review* ini memiliki beberapa implikasi penting, baik untuk praktik klinis, kebijakan kesehatan, maupun arah penelitian ke depan. Pertama, untuk praktik klinis dan skrining populasi, tingginya spesifisitas dan performa yang konsisten dari metilasi SDC2, terutama pada sampel feses, mendukung potensinya sebagai tes skrining non-invasif yang dapat melengkapi atau menjadi alternatif bagi FIT. Spesifisitas yang sangat tinggi (>90% pada hampir semua studi) berarti tes ini dapat secara signifikan mengurangi angka positif palsu dibandingkan FIT, yang pada gilirannya akan menurunkan beban kolonoskopi konfirmasi yang tidak perlu, menghemat sumber daya, dan mengurangi kecemasan pasien. Kedua, implikasi untuk kebijakan kesehatan di Indonesia, di mana akses terhadap kolonoskopi masih terbatas dan partisipasi skrining rendah. Pengembangan tes berbasis metilasi SDC2 yang sederhana dan akurat, baik sebagai panel tunggal atau dikombinasikan dengan FIT dalam model algoritmik, dapat menjadi strategi skrining bertingkat yang efektif dan terjangkau. Ini selaras dengan Rencana Kanker Nasional 2024-2034 yang memprioritaskan kanker kolorektal. Ketiga, implikasi untuk penelitian dan

pengembangan, sintesis ini mengidentifikasi area kritis yang memerlukan penelitian lebih lanjut: (a) perlunya studi validasi eksternal dan implementasi di populasi Indonesia untuk menilai kinerja dan penerimaan tes dalam konteks lokal; (b) eksplorasi optimalisasi kombinasi biomarker (baik dengan gen metilasi lain seperti NDRG4/SFRP2 atau dengan FIT) untuk meningkatkan sensitivitas deteksi adenoma lanjut tanpa mengorbankan spesifisitas; dan (c) kajian ekonomi kesehatan untuk menilai cost-effectiveness tes ini dibandingkan modalitas skrining yang ada di sistem kesehatan Indonesia. Secara keseluruhan, bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa metilasi SDC2 bukan hanya sebuah biomarker yang menjanjikan di tingkat laboratorium, tetapi telah memiliki landasan bukti yang cukup kuat untuk dipertimbangkan dalam pengembangan protokol skrining kanker kolorektal yang lebih akurat, dapat diterima, dan berkelanjutan, khususnya di negara berpenghasilan menengah seperti Indonesia.

## BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Simpulan

Berdasarkan analisis tujuh penelitian, metilasi DNA gen SDC2 dalam sampel feses merupakan biomarker yang sangat efektif untuk deteksi dini kanker kolorektal (CRC). Sebagai penanda tunggal, SDC2 menunjukkan performa tinggi dengan sensitivitas 74,8–90,2% dan spesifisitas 90,2–99%, termasuk untuk stadium awal kanker. Namun, sensitivitasnya untuk mendeteksi lesi prakanker (adenoma) masih terbatas (31,6–66,7%). Kinerja diagnostik dapat ditingkatkan secara signifikan dengan mengombinasikan SDC2 dengan biomarker lain (seperti SFRP2 atau FIT), menghasilkan akurasi yang sangat tinggi (AUC hingga 0,905) dan sensitivitas yang lebih baik untuk adenoma. Temuan ini mendukung potensi SDC2 sebagai dasar pengembangan tes skrining non-invasif yang akurat, terutama di negara berkembang seperti Indonesia.

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil dan pembahasan *scoping review* ini, berikut adalah saran untuk peneliti selanjutnya:

1. Membutuhkan penelitian dengan metode dan standar yang terstandarisasi. Perlu studi dengan metode deteksi metilasi (seperti qMSP, ddPCR, atau NGS) dan protokol ekstraksi DNA yang seragam. Hal ini penting untuk meminimalkan heterogenitas hasil, memungkinkan hasil analisis yang lebih kuat, dan memberikan rekomendasi klinis yang lebih jelas.
2. Memerlukan validasi pada populasi dan etnis yang beragam. Sebagian besar studi berasal dari Asia Timur (China dan Korea). Penelitian di masa depan perlu memvalidasi kinerja biomarker metilasi SDC2 pada populasi dengan latar belakang etnis dan geografis yang berbeda (termasuk Indonesia), mengingat pola metilasi DNA dapat dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan.
3. Perlu fokus dan desain khusus untuk deteksi lesi prakanker (adenoma). Dikarenakan sensitivitas SDC2 tunggal untuk adenoma lanjut masih bervariasi dan umumnya moderat, diperlukan penelitian yang secara khusus dirancang untuk

mengidentifikasi panel biomarker metilasi baru atau kombinasi dengan penanda lain (biomarker protein, mikroRNA, dll.) yang secara signifikan dapat meningkatkan sensitivitas deteksi adenoma tanpa mengorbankan spesifisitas yang tinggi.

4. Membutuhkan studi perbandingan langsung dan analisis cost-effectiveness. Diperlukan penelitian yang secara langsung membandingkan kinerja tes berbasis metilasi SDC2 (tunggal atau dalam panel) dengan standar skrining terkini (seperti FIT dan kolonoskopi) dalam satu populasi studi yang sama. Selain itu, analisis terkait efektivitas biaya sangat penting untuk menilai kelayakan implementasi tes ini, khususnya dalam konteks sistem kesehatan di negara berkembang seperti Indonesia.
5. Membutuhkan studi longitudinal (kohort prospektif) untuk menilai nilai prediktif dan kegunaan klinis sebenarnya, diperlukan studi kohort prospektif berskala besar. Studi ini akan mengikuti individu berisiko selama beberapa tahun untuk menilai kemampuan tes SDC2 dalam memprediksi perkembangan adenoma menjadi kanker, serta dampaknya pada angka kejadian (insidensi) dan kematian (mortalitas) kanker kolorektal.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ali, Omar, Gupta, Sunnia, Brain, Kate, Lifford, Kate J, Paranjothy, Shantini, & Dolwani, Sunil. (2022). Acceptability of alternative technologies compared with faecal immunochemical test and/or colonoscopy in colorectal cancer screening: A systematic review. *Journal of Medical Screening*, 30(1), 14–27. <https://doi.org/10.1177/09691413221109999>
- Anghel, S.-A., Ioniță-Mîndrican, C.-B., Luca, I., & Pop, A. (2021). Promising Epigenetic Biomarkers for the Early Detection of Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Cancers*, 13, 4965. <https://doi.org/10.3390/cancers13194965>
- Balata, G., & Azzam, H. (2025). Synopsis of colorectal cancer: prevalence, symptoms, screening, staging, risk factors, and treatment. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 37. <https://doi.org/10.1186/s43162-024-00397-3>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142–1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>
- Carethers, J. M. (2019). Fecal DNA Testing for Colorectal Cancer Screening. *Annual Review of Medicine*, 24(4). <https://doi.org/10.1146/annurev-med-103018>
- Cho, H., Budhathoki, S., Kanehara, R., Goto, A., Yamaji, T., Kakugawa, Y., Saito, Y., Matsuda, T., Iwasaki, M., & Tsugane, S. (2020). Association between dietary sugar intake and colorectal adenoma among cancer screening examinees in Japan. *Cancer Science*, 111(10), 3862–3872. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/cas.14596>

- Choudhury, H., Pandey, M., Saravanan, V., Mun, A. T. Y., Bhattamisra, S. K., Parikh, A., Garg, S., & Gorain, B. (2023). Recent progress of targeted nanocarriers in diagnostic, therapeutic, and theranostic applications in colorectal cancer. *Biomaterials Advances*, 153, 213556. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2023.213556>
- Collins, G. S., Reitsma, J. B., Altman, D. G., & Moons, K. G. M. (2015). Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. *BMC Medicine*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0241-z>
- Constantin, V. D., Silaghi, A., Epistatu, D., Dumitriu, A. S., Paunica, S., Bălan, D. G., & Socea, B. (2023). Diagnosis and management of colon cancer patients presenting in advanced stages of complications. *Journal of Mind and Medical Sciences*, 10(1), 51–65. <https://doi.org/10.22543/2392-7674.1388>
- Haddaway, N. R., Collins, A. M., Coughlin, D., & Kirk, S. (2015). The Role of Google Scholar in Evidence Reviews and Its Applicability to Grey Literature Searching. *PLOS ONE*, 10(9), e0138237-. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138237>
- Han, Y. D., Oh, T. J., Chung, T. H., Jang, H. W., Kim, Y. N., An, S., & Kim, N. K. (2019a). Early detection of colorectal cancer based on presence of methylated syndecan-2 (SDC2) in stool DNA. *Clinical Epigenetics*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0642-0>
- Han, Y. D., Oh, T. J., Chung, T. H., Jang, H. W., Kim, Y. N., An, S., & Kim, N. K. (2019b). Early detection of colorectal cancer based on presence of methylated syndecan-2 (SDC2) in stool DNA. *Clinical Epigenetics*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0642-0>
- Imperiale, T. F., Porter, K., Zella, J., Gagrut, Z. D., Olson, M. C., Statz, S., Garces, J., Lavin, P. T., Aguilar, H., Brinberg, D., Berkelhammer, C., Kisiel, J. B., & Limburg, P. J. (2024). Next-Generation Multitarget Stool DNA Test for Colorectal Cancer Screening. *New England Journal of Medicine*, 390(11), 984–993. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310336>

- Jing, Z. (2025). Meta-analysis on the diagnostic value of Syndecan 2 methylation in stool for the detection of colorectal cancer. *American Journal of Translational Research*, 17(6), 4421–4432. <https://doi.org/10.62347/lbqg7510>
- Jung, Y. S., Song, H., Tran, M. T. X., Park, B., & Moon, C. M. (2022). Association between A Family History of Colorectal Cancer and the Risk of Colorectal Cancer: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of Personalized Medicine*, 12(10). <https://doi.org/10.3390/jpm12101566>
- Kamel, F., Eltarhoni, K., Nisar, P., & Soloviev, M. (2022). Colorectal Cancer Diagnosis: The Obstacles We Face in Determining a Non-Invasive Test and Current Advances in Biomarker Detection. *Cancers*, 14(8). <https://doi.org/10.3390/cancers14081889>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor HK.01.07/MENKES/406/2018 tentang pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana kanker kolorektal. In *Kementarian Kesehatan RI*.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2024). Rencana Kanker Nasional 2024-2034 Strategi Indonesia dalam Upaya Melawan Kanker. In *Kementarian Kesehatan Republik Indonesia*. [https://www.iccp-portal.org/sites/default/files/plans/Rencana Kanker Nasional 2024-2034.pdf](https://www.iccp-portal.org/sites/default/files/plans/Rencana%20Kanker%20Nasional%202024-2034.pdf)
- Kisiel, J. B., Eckmann, J. D., & Limburg, P. J. (2020). Multitarget Stool DNA for Average Risk Colorectal Cancer Screening: Major Achievements and Future Directions. In *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* (Vol. 30, Number 3, pp. 553–568). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2020.02.008>
- Kong, X., Wu, Q., Zhang, Z., Yu, Z., Niu, F., Wang, X., & Zou, H. (2025). Effectiveness of single-target fecal DNA methylation test in regional mass screening for colorectal cancer and precancerous lesions in China. *Gastroenterology Report*, 13. <https://doi.org/10.1093/gastro/goaf029>

- Laugsand, E. A., Brenne, S. S., & Skorpen, F. (2021). DNA methylation markers detected in blood, stool, urine, and tissue in colorectal cancer: a systematic review of paired samples. *International Journal of Colorectal Disease*, 36(2), 239–251. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03757-x>
- Li, B., Liu, S., Gao, Y., Zheng, L., & Lu, Y. (2023). Combined detection of SDC2/ADHFE1/PPP2R5C methylation in stool DNA for colorectal cancer screening. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(12), 10241–10253. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04943-4>
- Li, Y., Wang, Y., Zhuo, D., Peng, J., Jiang, R., Wu, H., Wang, S., Liu, S., Zhao, L., Wang, J., Mao, B., Zhu, S., & Tao, H. (2024). Cost-benefit analysis of a colorectal cancer screening program using fecal DNA testing as initial screening: a hospital-based study in Wuhan, China. *Chinese Journal of Public Health*, 40(5), 535–539. <https://doi.org/10.11847/zgggws1143317>
- Lohsiriwat, V., Mongkhonsupphawan, A., & Ovarthaiyapong, P. (2024). Diagnostic Accuracy of Multitarget Stool DNA Test for Colorectal Cancer Screening and Detecting in Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 25(10), 3661–3665. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2024.25.10.3661>
- Ma, L., Qin, G., Gai, F., Jiang, Y., Huang, Z., Yang, H., Yao, S., Du, S., & Cao, Y. (2022). A novel method for early detection of colorectal cancer based on detection of methylation of two fragments of syndecan-2 (SDC2) in stool DNA. *BMC Gastroenterology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02264-3>
- Massen, M., Lommen, K., Wouters, K. A. D., Vandersmissen, J., van Criekinge, W., Herman, J. G., Melotte, V., Schouten, L. J., van Engeland, M., & Smits, K. M. (2022). Technical considerations in PCR-based assay design for diagnostic DNA methylation cancer biomarkers. *Clinical Epigenetics*, 14(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01273-z>
- Medina, J. E., Dracopoli, N. C., Bach, P. B., Lau, A., Scharpf, R. B., Meijer, G. A., Andersen, C. L., & Velculescu, V. E. (2023). Cell-free DNA approaches for cancer

- early detection and interception. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 11(9), e006013. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-006013>
- Müller, D., & Gyórfy, B. (2022). DNA methylation-based diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in colorectal cancer. In *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer* (Vol. 1877, Number 3). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188722>
- Oh, T. J., Oh, H. II, Seo, Y. Y., Jeong, D., Kim, C., Kang, H. W., Han, Y. D., Chung, H. C., Kim, N. K., & An, S. (2017). Feasibility of quantifying SDC2 methylation in stool DNA for early detection of colorectal cancer. *Clinical Epigenetics*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0426-3>
- Peters, M. D. J., Godfrey, C. M., Khalil, H., McInerney, P., Parker, D., & Soares, C. B. (2015). Guidance for conducting systematic scoping reviews. *JB I Evidence Implementation*, 13(3). [https://journals.lww.com/ijebh/fulltext/2015/09000/guidance\\_for\\_conducting\\_systematic\\_scoping\\_reviews.5.aspx](https://journals.lww.com/ijebh/fulltext/2015/09000/guidance_for_conducting_systematic_scoping_reviews.5.aspx)
- Piña-Sánchez, Patricia, Chávez-González, Antonieta, Ruiz-Tachiquín, Martha, Vadillo, Eduardo, Monroy-García, Alberto, Montesinos, Juan José, Grajales, Rocío, Gutiérrez de la Barrera, Marcos, & Mayani, Hector. (2021). Cancer Biology, Epidemiology, and Treatment in the 21st Century: Current Status and Future Challenges From a Biomedical Perspective. *Cancer Control*, 28, 10732748211038736. <https://doi.org/10.1177/10732748211038735>
- Porcaro, F., Voccola, S., Cardinale, G., Porcaro, P., & Vito, P. (2024). DNA Methylation Biomarkers in Stool Samples: Enhancing Colorectal Cancer Screening Strategies. *Oncology Reviews, Volume 18-2024*. <https://doi.org/10.3389/or.2024.1408529>
- Qin, B., Niu, H., Qiu, L., Zhou, H., & Lyu, P. (2025). Fecal methylated syndecan-2 (SDC2) testing for early screening of colorectal cancerous and precancerous lesions: A real-world retrospective study in China. *Cancer Pathogenesis and Therapy*, 3(1), 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2024.02.002>

- Ramírez López, L. X. , M. D. Á. L. . , L. S. L. M. . , R. O. B. . , & C. S. K. D. . (. (2022). Técnicas de diagnóstico para detección de sangre oculta en heces como biomarcador de cáncer colorrectal. . *Ciencia Y Salud Virtual*, *12*(2), 102–112.
- Rock, C. L., Thomson, C., Gansler, T., Gapstur, S. M., McCullough, M. L., Patel, A. V, Andrews, K. S., Bandera, E. V, Spees, C. K., Robien, K., Hartman, S., Sullivan, K., Grant, B. L., Hamilton, K. K., Kushi, L. H., Caan, B. J., Kibbe, D., Black, J. D., Wiedt, T. L., ... Doyle, C. (2020). American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *70*(4), 245–271. <https://doi.org/https://doi.org/10.3322/caac.21591>
- Roperch, J. P., Benzekri, K., Mansour, H., & Incitti, R. (2015). Improved amplification efficiency on stool samples by addition of spermidine and its use for non-invasive detection of colorectal cancer. *BMC Biotechnology*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/s12896-015-0148-6>
- Sharif, R., Mohammad, N. M. A., Jia Xin, Y., Abdul Hamid, N. H., Shahar, S., & Ali, R. A. R. (2022). Dietary Risk Factors and Odds of Colorectal Adenoma in Malaysia: A Case Control Study. *Nutrition and Cancer*, *74*(8), 2757–2768. <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.2022167>
- Su, W. C., Kao, W. Y., Chang, T. K., Tsai, H. L., Huang, C. W., Chen, Y. C., Li, C. C., Hsieh, Y. C., Yeh, H. J., Chang, C. C., & Wang, J. Y. (2021). Stool DNA test targeting methylated syndecan-2 (SDC2) as a noninvasive screening method for colorectal cancer. *Bioscience Reports*, *41*(1). <https://doi.org/10.1042/BSR20201930>
- Symonds, E. L., Pedersen, S. K., Murray, D., Byrne, S. E., Roy, A., Karapetis, C., Hollington, P., Rabbitt, P., Jones, F. S., LaPointe, L., Segelov, E., & Young, G. P. (2020). Circulating epigenetic biomarkers for detection of recurrent colorectal cancer. *Cancer*, *126*(7), 1460–1469. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cncr.32695>
- Tepus, M., & Yau, T. O. (2020). Non-Invasive Colorectal Cancer Screening: An Overview. *Gastrointestinal Tumors*, *7*(3), 62–73. <https://doi.org/10.1159/000507701>

- Tivey, A., Church, M., Rothwell, D., Dive, C., & Cook, N. (2022). Circulating tumour DNA — looking beyond the blood. In *Nature Reviews Clinical Oncology* (Vol. 19, Number 9, pp. 600–612). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00660-y>
- Vacante, M., Borzì, A. M., Basile, F., & Biondi, A. (2018). Biomarkers in colorectal cancer: Current clinical utility and future perspectives. In *World Journal of Clinical Cases* (Vol. 6, Number 15, pp. 869–881). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i15.869>
- Vedeld, H. M., Goel, A., & Lind, G. E. (2018). Epigenetic biomarkers in gastrointestinal cancers: The current state and clinical perspectives. In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 51, pp. 36–49). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.004>
- Wan, J. C. M., Massie, C., Garcia-Corbacho, J., Mouliere, F., Brenton, J. D., Caldas, C., Pacey, S., Baird, R., & Rosenfeld, N. (n.d.). *Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA*.
- Wang, Y., Wang, C., Zhong, R., Wang, L., & Sun, L. (2024). Research progress of DNA methylation in colorectal cancer (Review). In *Molecular Medicine Reports* (Vol. 30, Number 3). Spandidos Publications. <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13278>
- Yang, C., Wu, W., Yang, Y., Yang, X., Sun, J., Zhang, W., Liu, K., Ying, H., Jiang, S., Yu, X., Shi, Y., Zhou, Y., Zhu, S., Xu, Y., Ding, Y., Xie, L., Cai, B., Xin, X., Chen, P., ... Wu, Y. (2020). Multitarget stool DNA test compared with fecal occult blood test for colorectal cancer screening. *Oncology Letters*, 20(2), 1193–1200. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11674>
- Yang, Y., Cao, Y. L., Wang, W. H., Sen Shi, S., Zhang, Y. Y., Lv, B. B., Yang, W. W., Li, M., & Wei, D. (2023). Syndecan-2 modulates the YAP pathway in epithelial-to-mesenchymal transition-related migration, invasion, and drug resistance in colorectal cancer. *Heliyon*, 9(10). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20183>

- Yue, C., Zhang, Y., Wang, Y., Zhang, Z., Zhang, M., Wang, H., Chen, W., Shang, Z., Xin, Y., Zhang, X., & Zhang, Y. (2022). The Application Value of Syndecan-2 Gene Methylation for Colorectal Cancer Diagnosis: A Clinical Study and Meta-Analyses. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.753545>
- Zraggen Sandro Tiziano; Barbier Michaela Carla; Marbet Urs Albert, A. S. (2022). Colorectal cancer surveillance by colonoscopy in a prospective, population-based long-term Swiss screening study – outcomes, adherence, and costs. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 60(05), 761–778. <https://doi.org/10.1055/a-1796-2471>
- Zhang, Y., Wang, Y., Zhang, B., Li, P., & Zhao, Y. (2023). Methods and biomarkers for early detection, prediction, and diagnosis of colorectal cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 163, 114786. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114786>
- Zhen, L., Tang, X., Xu, Z., Huang, Y., Qian, X., Lin, H., Li, C., Cui, R., Fang, H., Yang, H., Qiu, J., Fang, Z., Peng, X., Jin, Y., Nie, J., Guo, S., Wang, Y., Zhong, M., Gu, H., & Xu, H. (2024). Early Diagnosis of Colorectal Cancer Based on Bisulfite-free Site-specific Methylation Identification PCR Strategy: High-Sensitivity, Accuracy, and Primary Medical Accessibility. *Advanced Science*, 11(33). <https://doi.org/10.1002/advs.202401137>
- Zhu, X., Parks, P. D., Weiser, E., Jacobson, D. J., Limburg, P. J., & Finney Rutten, L. J. (2021). Barriers to utilization of three colorectal cancer screening options – Data from a national survey. *Preventive Medicine Reports*, 24. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101508>