

**HUBUNGAN DERAJAT ANEMIA DENGAN LOKASI TUMOR
PADA PASIEN KARSINOMA KOLOREKTAL DI
RSUP DR. M. DJAMIL PADANG PERIODE
JANUARI – DESEMBER 2020**



Skripsi

Diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai Pemenuhan
Salah Satu Syarat untuk Mendapatkan
Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

MIFTAH HABI FARID

NO. BP: 1810313032

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG**

2021

**HUBUNGAN DERAJAT ANEMIA DENGAN LOKASI TUMOR
PADA PASIEN KARSINOMA KOLOREKTAL DI
RSUP DR. M. DJAMIL PADANG PERIODE
JANUARI – DESEMBER 2020**



Pembimbing:

dr. Yulia Kurniawati, SpKN, FANMB
dr. Avit Suchitra, SpB-KBD

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2021**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar dan bukan merupakan plagiat.

NAMA : Miftah Habi Farid
NO. BP : 1810313032

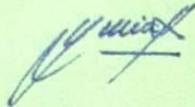
TANDA TANGAN : 
TANGGAL : 29 September 2021



PERSETUJUAN SKRIPSI

Skripsi ini telah didiskusikan dan disetujui oleh:

Pembimbing I



dr. Yulia Kurniawati Sp.KN, FANMB
NIP. 197910012008122002

Pembimbing II



dr. Avit Suchitra Sp.B-KBD
NIP. 198310042008121002

Mengetahui:

Wakil Dekan I,

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



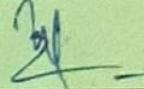
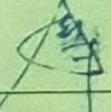
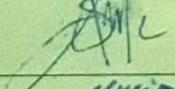
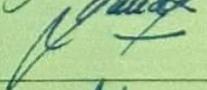
Dr. Efrida, SpPK(K), M.Kes
NIP. 197010021999032002

PENGESAHAN PENGUJI

Skripsi ini telah diuji dan dinilai oleh Tim Penguji Profesi Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Padang, 29 September 2021

Tim Penguji

Nama	Jabatan	Tanda Tangan
dr. Zelly Dia Rofinda, Sp.PK (K)	Ketua Penguji	
Dr. dr. Alvarino, Sp.B, Sp.U	Sekretaris	
Dr. dr. Siti Nurhajjah, M.Si. Med	Anggota 1	
dr. Yulia Kurniawati, Sp.KN, FANMB	Anggota 2	
dr. Avit Suchitra, Sp.B-KBD	Anggota 3	

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alamiin, puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dan Shalawat beserta salam untuk Nabi Muhammad SAW, berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "**Hubungan Derajat Anemia dengan Lokasi Tumor pada Pasien Karsinoma Kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode Januari-Desember 2020**" yang merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Penulis menyadari keberhasilan dalam penyusunan skripsi ini merupakan bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini izinkan penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Afriwardi, S.H, Sp.KO, MA selaku Dekan beserta Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
2. dr. Yulia Kurniawati, Sp.KN, FANMB dan dr. Avit Suchitra, Sp.B-KBD selaku dosen pembimbing yang telah banyak memberikan bimbingan, saran, dan arahan serta telah meluangkan waktu untuk berdiskusi hingga penyusunan skripsi ini berjalan dengan baik.
3. dr. Zelly Dia Rofinda, Sp.PK(K), Dr. dr. Alvarino, Sp.B, Sp.U, dan Dr. dr. Siti Nurhajjah, Msi. Med selaku tim penguji proporsal skripsi yang telah memberikan masukan serta saran demi kesempurnaan skripsi ini.
4. dr. Gestina Aliska, Sp.FK selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memacu semangat penulis untuk lebih giat menuntut ilmu selama masa studi.
5. Seluruh dosen pengajar yang telah memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis, serta semua staf di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah memberikan berbagai bantuan selama masa perkuliahan.
6. Syafrizal dan Lisnayetti selaku ayah dan ibu yang selalu memberikan kasih sayang, nasehat, dan semangat kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
7. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis berharap semoga Allah SWT senantiasa mencurahkan segala rahmat dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah banyak membantu penulis. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Padang, 23 September 2021

Penulis

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN ANEMIA DEGREE AND TUMOR LOCATION OF COLORECTAL CARCINOMA PATIENTS IN RSUP DR. M. DJAMIL PADANG PERIOD JANUARY - DECEMBER 2020

By

Miftah Habi Farid

Colorectal carcinoma is a major cause of cancer-related morbidity and mortality in Indonesia and several other countries. The clinical symptoms of colorectal carcinoma patients are influenced by the location of the tumor. Anemia is one of the common symptoms experienced by patients with colorectal carcinoma. This study aims to discuss the association between the degree of anemia and tumor location.

This type of research is analytical observational with a cross sectional approach which has been taking place from June to August 2021 at the Medical Record Installation of Dr. RSUP. M. Djamil Padang with a total sample of 58 colorectal carcinoma patients and using a simple random sampling technique. This study was conducted by looking at the patient's hemoglobin levels obtained from the results of routine blood laboratory examinations of colorectal carcinoma patients and analyzed by chi-square test.

The results showed that the majority of colorectal carcinoma patients were aged 50 years, as many as 30 people (51.7%). Patients with colorectal carcinoma were found to be mostly male as many as 30 people (51.7%), the main complaint was bloody stools as many as 25 people (43.1%), the location of the tumor in the left colon was 46 people (79.3 %), and suffered from mild anemia as many as 27 people (46.6%). In the right colon, 22 people (37.9%) had severe anemia, while in the left colon, there were 6 (10.3%) mild degrees of anemia. The p value in the chi-square test is 0.034. This shows that the location of the tumor with the degree of anemia in colorectal carcinoma patients has a significant relationship.

The conclusion of this study states that there is a significant relationship between the degree of anemia and the location of the tumor in colorectal carcinoma patients at Dr. M. Djamil Padang period January - December 2020.

Keywords: *anemia, colorectal carcinoma, tumor location*

ABSTRAK

HUBUNGAN DERAJAT ANEMIA DENGAN LOKASI TUMOR PADA PASIEN KARSINOMA KOLOREKTAL DI RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG PERIODE JANUARI - DESEMBER 2020

Oleh

Miftah Habi Farid

Karsinoma kolorektal merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas terkait kanker di Indonesia dan beberapa negara lainnya. Gejala klinis pasien karsinoma kolorektal dipengaruhi lokasi tumor. Anemia merupakan salah satu gejala umum yang dialami pasien karsinoma kolorektal. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antara derajat anemia dan lokasi tumor.

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* yang telah berlangsung dari Juni hingga Agustus 2021 di Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan jumlah sampel sebesar 58 pasien karsinoma kolorektal dan menggunakan teknik pengambilan *simple random sampling*. Penelitian ini dilakukan dengan cara melihat kadar hemoglobin pasien yang didapatkan dari hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin pasien karsinoma kolorektal dan dianalisis dengan uji *chi-square*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien karsinoma kolorektal berusia > 50 tahun, yaitu sebanyak 30 orang (51,7%), berjenis kelamin laki - laki sebanyak 30 orang (51,7%), keluhan utama buang air besar berdarah sebanyak 25 orang (43,1%), lokasi tumor di kolon bagian kiri sebanyak 46 orang (79,3%), dan menderita anemia derajat ringan sebanyak 27 orang (46,6%). Pada kolon kanan lebih banyak terjadi anemia derajat berat sebanyak 22 orang (37,9%) sedangkan pada kolon kiri lebih banyak terjadi anemia derajat ringan sebanyak 6 orang (10,3%). Nilai p pada uji *chi-square* yaitu 0,034. Hal tersebut menunjukkan bahwa lokasi tumor dengan derajat anemia pada pasien karsinoma kolorektal memiliki hubungan yang signifikan.

Kesimpulan dari penelitian ini menyatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara derajat anemia dengan lokasi tumor pada pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari - Desember 2020.

Kata Kunci: anemia, karsinoma kolorektal, lokasi tumor

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	
SAMPUL DALAM	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
PERSETUJUAN SKRIPSI	iii
PENGESAHAN PENGUJI	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRACT	vi
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR ISTILAH	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat bagi Peneliti	4
1.4.2 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan	4
1.4.3 Manfaat bagi Masyarakat	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Karsinoma Kolorektal	5
2.1.1 Definisi Karsinoma Kolorektal	5
2.1.2 Epidemiologi Karsinoma Kolorektal	5
2.1.3 Klasifikasi Karsinoma Kolorektal	7
2.1.4 Lokasi Tumor pada Karsinoma Kolorektal	9
2.1.5 Faktor Resiko Karsinoma Kolorektal	9
2.1.6 Patofisiologi Karsinoma Kolorektal	12
2.1.6 Gejala Klinis Karsinoma Kolorektal	14
2.1.7 Diagnosis Karsinoma Kolorektal	15
2.1.8 Tatalaksana Karsinoma Kolorektal	18
2.1.9 Komplikasi Karsinoma Kolorektal	21
2.1.10 Prognosis Karsinoma Kolorektal	21
2.2 Anemia	23
2.2.1 Definisi Anemia	23
2.2.2 Etiologi Anemia	24
2.2.3 Klasifikasi Anemia	25
2.2.4 Epidemiologi Anemia	26
2.2.5 Diagnosis Anemia	27
2.3 Hubungan Derajat Anemia dengan Lokasi Tumor pada Pasien Karsinoma Kolorektal	28
2.4 Kerangka Teori	31
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	32

3.1 Kerangka Konseptual	32
3.2 Hipotesis Penelitian	32
BAB 4 METODE PENELITIAN	33
4.1 Jenis Penelitian	33
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	33
4.2.1 Lokasi Penelitian	33
4.2.2 Waktu Penelitian	33
4.3 Populasi, Sampel, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel	33
4.3.1 Populasi	33
4.3.2 Sampel	33
4.3.2.1 Kriteria Inklusi	33
4.3.2.2 Kriteria Eksklusi	34
4.3.3 Besar Sampel Penelitian	34
4.3.4 Teknik Pengambil Sampel Penelitian	35
4.4 Variabel Penelitian dan Defenisi Operasional Penelitian	35
4.4.1 Variabel Penelitian	35
4.4.2 Defenisi Operasional	35
4.5 Instrumen Penelitian	36
4.6 Prosedur Pengumpulan Data	36
4.6.1 Jenis Data	36
4.6.2 Alur Penelitian	36
4.7 Cara Pengolahan Data dan Analisis Data	37
4.7.1 Cara Pengolahan Data	37
4.7.2 Analisis Data	37
BAB 5 HASIL PENELITIAN	39
5.1 Karakteristik Pasien Karsinoma Kolorektal	39
5.2 Distribusi Frekuensi Pasien Karsinoma Kolorektal Berdasarkan Derajat Anemia	41
5.3 Distribusi Frekuensi Pasien Karsinoma Kolorektal Berdasarkan Lokasi Tumor	41
5.4 Analisis Hubungan Darajat Anemia dengan Lokasi Tumor pada Pasien Karsinoma Kolorektal	42
BAB 6 PEMBAHASAN	44
6.1 Gambaran Karakteristik Pasien Karsinoma Kolorektal Berdasarkan Usia	44
6.2 Gambaran Karakteristik Pasien Karsinoma Kolorektal Berdasarkan Jenis Kelamin	46
6.3 Gambaran Karakteristik Pasien Karsinoma Kolorektal Berdasarkan Keluhan Utama	47
6.4 Gambaran Kejadian Pasien Karsinoma Kolorektal Berdasarkan Derajat Anemia	48
6.5 Gambaran Kejadian Pasien Karsinoma Kolorektal Berdasarkan Lokasi Tumor	50
6.6 Analisis Hubungan Dearajat Anemia dengan Lokasi Tumor pada Pasien Karsinoma Kolorektal	51
6.7 Keterbatasan Penelitian	53
BAB 7 PENUTUP	54
7.1 Kesimpulan	54
7.2 Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Halaman	
Tabel 2.1	Klasifikasi Karsinoma Kolorektal berdasarkan Astler-Coller	7
Tabel 2.2	Kategori T pada klasifikasi TNM edisi ke-8	8
Tabel 2.3	Kategori N pada klasifikasi TNM edisi ke-8	8
Tabel 2.4	Kategori M pada klasifikasi TNM edisi ke-8	8
Tabel 2.5	Stadium dan prognosis karsinoma kolorektal	22
Tabel 2.6	Batasan kadar hemoglobin anemia berdasarkan usia	23
Tabel 2.7	Klasifikasi Anemia Menurut Etiopatogenesis	24
Tabel 2.8	Klasifikasi Anemia Berdasarkan Morfologi dan Etiologi	25
Tabel 2.9	Klasifikasi Anemia Berdasarkan Derajat Keparahan	26
Tabel 5.1	Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien Kolorektal	40
Tabel 5.2	Distribusi Frekuensi Pasien Karsinoma Kolorektal berdasarkan Derajat Anemia	41
Tabel 5.3	Distribusi Frekuensi Pasien Karsinoma Kolorektal berdasarkan Lokasi Tumor	42
Tabel 5.4	Analisis Hubungan Derajat Anemia dengan Lokasi Tumor pada Pasien Karsinoma Kolorektal	44



DAFTAR GAMBAR

	Halaman	
Gambar 2.1	Distribusi Karsinoma Kolorektal menurut lokasi tumor	9
Gambar 2.2	Perubahan Morfologik dan Molekuler pada Karsinoma Kolorektal Jalur CIN	13
Gambar 2.3	Perubahan Morfologik dan Molekuler pada Karsinoma Kolorektal Jalur <i>Missmatch Repair</i>	13
Gambar 2.4	Kolektomi Laparaskopik	18
Gambar 2.5	Nilai Rata-Rata Relatif <i>Survival</i> Pasien Karsinoma Kolorektal 2002-2011	23
Gambar 2.6	Gambaran Endoskopi Kolon Kanan dan Kiri	30
Gambar 2.7	Kerangka Teori	31
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual	32
Gambar 4.1	Alur Penelitian	40



DAFTAR ISTILAH

APC	: <i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CEA	: <i>Carcinoembryonic Antigen</i>
COVID	: <i>Virus SARS-CoV 2</i>
CT Scan	: <i>Computerized Tomography Scanning</i>
DOC	: <i>Deoxyholic Acid</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
FAP	: <i>Familial Adenomatous Polyposis</i>
FOBT	: <i>Fecal Occult Blood Tests</i>
GLUT1	: <i>Transporter glukosa 1</i>
HNPCC	: <i>Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer</i>
HIF	: <i>Hypoxia Inducible Factor</i>
IBD	: <i>Inflammatory Bowel Disease</i>
ISK	: <i>Infeksi Saluran Kemih</i>
K-RAS	: <i>Kirsten Rat Sarcoma</i>
KGB	: <i>Kelenjar Getah Bening</i>
LSCC	: <i>Left Side Colorectal Carcinoma</i>
LDH5	: <i>Lactat Dehidrogenase 5</i>
MLH1	: <i>MutL Homolog 1</i>
MLH2	: <i>MutL Homolog 2</i>
MMR	: <i>Mismatch Repair Gene</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
RSCC	: <i>Right Side Colorectal Carcinoma</i>
TEM	: <i>Trans Endoscopic Microsurgery</i>
TCF	: <i>Transcription Factor</i>
TIBC	: <i>Total Iron Binding Capacity</i>
TME	: <i>Total Mesorectal Excision</i>
TNF	: <i>Tumor Necrotic Factor</i>
TNM	: <i>Tumor Node Metastasis</i>
TUSG	: <i>Transrectal Ultrasonography</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman	
Lampiran 1	Jadwal Kegiatan	65
Lampiran 2	Rincian Biaya	66
Lampiran 3	Surat Izin Penelitian	67
Lampiran 4	Surat Izin Etik	68
Lampiran 5	Surat Izin Melakukan Penelitian	69
Lampiran 6	Surat Selesai Melakukan Penelitian	70



BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan tersering pada saluran cerna di dunia.¹ Berdasarkan data *Global Burden Cancer (GLOBOCAN)*, *International Agency for Research on Cancer (IARC)* pada tahun 2018, insidensi karsinoma kolorektal adalah sebanyak 1.849.518 kejadian yang merupakan 10,2% dari seluruh kanker di dunia dan lebih sering terjadi pada laki-laki daripada perempuan.² Kejadian karsinoma kolorektal di Indonesia berada di urutan ketiga setelah kanker payudara dan kanker serviks serta menempati urutan ke-5 pada angka kematian.³ Data RSUPN Cipto Mangunkusumo pada tahun 2013 terdapat sebanyak 246 kasus karsinoma kolorektal.⁴ Data dari RS Kanker Dharmais pada tahun 1993-2013 terdapat 2693 kejadian karsinoma kolorektal.⁵ Data rekam medis RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan peningkatan angka kejadian karsinoma kolorektal. Pada tahun 2017 terdapat 110 pasien karsinoma kolorektal.⁶ Pada tahun 2019 insidensi karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang meningkat menjadi 200 orang.⁷

Anemia merupakan salah satu gejala dini karsinoma kolorektal yang mudah ditegakkan diagnosisnya. Anemia pada penderita karsinoma kolorektal seringkali dikaitkan dengan efek langsung dari keganasan berupa perdarahan kronik selain karena reaksi sistem imun.⁸ Terjadinya anemia pada penderita kanker dapat disebabkan karena aktivasi sistem inflamasi yang ditandai dengan peningkatan beberapa petanda sistem imun seperti interferon (INF), *Tumor Necrosis Factor (TNF)* dan interleukin yang semuanya disebut sitokin dan dapat juga disebabkan oleh sel kanker itu sendiri. Paparan kronik TNF dapat menyebabkan anemia. Massa sel darah merah secara normal ditentukan oleh umur dari sel darah merah itu dan dari kecepatan produksinya. Anemia terjadi karena adanya ketidakseimbangan dari kedua faktor tersebut.⁹

Onset dan gejala dari karsinoma kolorektal bervariasi dan dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain riwayat keluarga, mutasi genetik, usia, dan gaya hidup. Gaya hidup yang tidak sehat dari masyarakat seperti merokok, minum alkohol, obesitas, dan tinggi konsumsi daging merah serta rendah konsumsi serat. Gejala

umum pada karsinoma kolorektal antara lain diare, nyeri abdomen, gangguan pola defekasi, dan perdarahan. Tumor di kolon kiri lebih banyak menimbulkan gejala obstruksi seperti konstipasi. Sebaliknya, pada kolon bagian kanan jarang terdapat gejala obstruksi dan pasien sering mengeluh lemah karena anemia.¹⁰ Pada karsinoma kolorektal, perdarahan merupakan penyebab utama terjadinya anemia.¹¹

Penelitian yang dilakukan Kanellos et al. pada tahun 2004 pada 86 pasien dengan karsinoma kolon kanan menunjukkan bahwa sebanyak 87,2% pasien dalam keadaan anemia saat didiagnosis.¹² Penelitian lain yang dilaksanakan di *Peking Union Medical College Hospital* China pada tahun 2011 terhadap 319 pasien karsinoma kolorektal menjelaskan bahwa terdapat 141 pasien (44,20%) yang mengalami anemia. Dari 141 pasien tersebut, insiden anemia adalah 62,20% pada pasien dengan karsinoma kolon kanan (termasuk sekum), 23,83% pada pasien dengan karsinoma rektal, dan 36,23% pada pasien dengan karsinoma kolon desenden, transversal, atau sigmoid. Dalam penelitian ini juga dijelaskan bahwa lokasi tumor merupakan faktor risiko anemia terkait karsinoma kolorektal dimana derajat anemia yg terjadi pada kolon kanan cenderung lebih berat daripada kolon kiri.¹³

Berdasarkan data dari Riskesdas tahun 2018, prevalensi anemia di Indonesia mengalami peningkatan sebanyak 11,8% dari tahun 2013 hingga 2018.¹⁴ Wanita lebih sering menderita anemia derajat sedang hingga mengancam jiwa pada karsinoma kolorektal lebih dibandingkan pria. Pada pasien karsinoma kolorektal, anemia derajat berat paling sering terjadi pada usia 71-80 tahun (40,0%) paling sering terjadi pada lokasi tumor di rektosigmoid (50,0%). Anemia derajat mengancam jiwa paling sering terjadi pada pasien kanker kolorektal usia 26-34 tahun (42,9%) dan paling sering terjadi pada lokasi kanker di rektum (20,0%).¹⁴ Penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2010 pada 113 pasien karsinoma kolorektal yang juga menderita anemia didapatkan persentase anemia derajat ringan lebih banyak dijumpai pada keganasan di kolon kiri sedangkan anemia derajat sedang hingga berat lebih sering dijumpai pada keganasan di kolon kanan. Pada penelitian ini didapat kesimpulan bahwa terdapat hubungan antara derajat anemia dengan letak tumor pada karsinoma kolorektal.¹⁵

Data dari rekam medis RSUP Dr. M. Djamil Padang tercatat jumlah pasien karsinoma kolorektal disertai anemia sebanyak 9,5% dari seluruh kejadian

karsinoma kolorektal dan menempati keluhan utama terbanyak keempat dari tahun 2002-2017.¹⁶ Tingginya angka kejadian anemia pada pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang disebabkan oleh tingginya insidensi karsinoma kolorektal yang dipengaruhi adanya karakteristik tertentu pada masyarakat Sumatera Barat seperti tingkat konsumsi serat yang rendah sehingga waktu transit di kolon dan paparan karsinogenik meningkat yang menjadi resiko terjadinya karsinoma kolorektal.¹⁷ Oleh karena itu, penting untuk mengetahui hubungan derajat anemia dengan lokasi tumor pasien karsinoma kolorektal agar dapat dideteksi secara dini serta mencegah perberatan derajat anemia pada pasien karsinoma kolorektal sehingga dapat memperbaiki prognosis pasien. Berdasarkan uraian tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai Hubungan Antara Derajat Anemia dengan Lokasi Tumor Pada Kejadian Karsinoma Kolorektal di RSUP. Dr. M. Djamil Padang, Periode Januari - Desember 2020.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan antara derajat anemia dengan lokasi tumor pada karsinoma kolorektal di bagian bedah digestif RSUP Dr. M. Djamil Padang pada periode Januari - Desember 2020?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara derajat anemia dengan lokasi tumor pada karsinoma kolorektal di bagian bedah digestif RSUP Dr. M. Djamil Padang pada periode Januari - Desember 2020.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan usia, jenis kelamin, dan keluhan utama.
2. Mengetahui distribusi frekuensi pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan derajat anemia.
3. Mengetahui distribusi frekuensi pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan lokasi tumor.

4. Mengetahui hubungan derajat anemia dengan lokasi tumor pada karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Penelitian

Sebagai sarana untuk meningkatkan pengetahuan, kemampuan, serta pengalaman penelitian tentang hubungan derajat anemia dengan lokasi tumor pada karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang serta dapat dijadikan rujukan bagi penelitian selanjutnya.

1.4.2 Bagi Klinisi

1. Sebagai salah satu faktor prediktif untuk menentukan lokasi tumor dengan melihat derajat keparahan anemia pada pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Menentukan tatalaksana yang tepat sesuai dengan lokasi tumor pada pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Sebagai acuan bagi dokter untuk menghindari perdarahan selama masa operasi bagi pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan anemia khususnya lokasi tumor pada kolon kanan.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan dan meningkatkan kesadaran masyarakat untuk menerapkan pola hidup sehat sebagai upaya pencegahan serta deteksi dini terutama apabila terdapat gejala anemia pada karsinoma kolorektal.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Karsinoma Kolorektal

2.1.1 Definisi Karsinoma Kolorektal

Karsinoma kolorektal adalah penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel epitelial secara abnormal dan tidak terkendali yang terjadi pada kolon dan rektum. Kolon dan rektum bersama dengan anus membentuk usus besar yang merupakan segmen terakhir dari sistem gastrointestinal. Secara normal, bagian ini berfungsi menyerap air dan elektrolit dari bahan makanan dan mempersiapkan zat sisa yang akan menjadi tinja.¹⁸ Dalam keadaan patologis, massa jinak pada tumor invasif bisa menyebabkan gangguan fungsi normal usus besar dan saluran gastrointestinal.¹⁹ Umumnya karsinoma kolorektal berasal dari dari polip adenoma yang berkembang menjadi adenokarsinoma yaitu tumor ganas yang berasal dari epitel.²⁰ Dengan kemampuan replikasi dan tingkat kelangsungan hidup yang meningkat secara abnormal, sel-sel hiperproliferatif ini menimbulkan adenoma jinak, yang kemudian dapat berkembang menjadi karsinoma dan bermetastasis selama beberapa dekade.²¹

2.1.2 Epidemiologi Karsinoma Kolorektal

Karsinoma kolorektal menjadi penyebab utama kedua kematian akibat kanker di dunia, dan kejadiannya terus meningkat di negara berkembang. Berdasarkan data *Global Burden Cancer (GLOBOCAN)*, *International Agency for Research on Cancer (IARC)* pada tahun 2018, karsinoma kolorektal menjadi kanker terbanyak ketiga dengan angka kejadian sebanyak 1.849.518 kejadian yang merupakan 10,2% dari seluruh kejadian kanker di dunia.² Sekitar 1.096.000 kasus baru kanker kolon dan sekitar 704.000 kasus baru kanker rektum didiagnosis pada tahun 2018 yang secara bersama – sama berpartisipasi terhadap peningkatan sebanyak 1,8 juta kasus baru karsinoma kolorektal.²⁰ Secara global, kejadian karsinoma kolorektal lebih sering terjadi pada pria daripada wanita. Kejadian karsinoma kolorektal pada pria adalah 10,9% dan pada wanita sebanyak 9,5% dari 100.000 kejadian di seluruh dunia. Berdasarkan angka mortalitas, karsinoma kolorektal menempati urutan kedua di dunia dengan 881.000 kematian pada tahun 2018.²²

Kejadian karsinoma kolorektal di Indonesia berada di urutan ketiga setelah kanker payudara dan kanker serviks. Tercatat 30.017 kasus baru karsinoma kolorektal pada tahun 2018 dengan rasio kejadian 1,8 kasus per 1000 orang. Angka kematian 16.034 jiwa membuat karsinoma kolorektal menempati urutan ke-5 kanker dengan angka kematian terbanyak di Indonesia. Penyakit karsinoma kolorektal lebih sering terjadi pada pria daripada wanita ditunjukkan dengan angka 19,1 kejadian pada laki-laki dan 15,6 kejadian pada perempuan per 100.000 populasi di Indonesia.³ Data rekam medis RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan peningkatan angka kejadian karsinoma kolorektal. Pada tahun 2017 terdapat 110 pasien karsinoma kolorektal.⁶ Pada tahun 2019 insidensi karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang meningkat menjadi 200 orang.⁷ Data RSUPN Cipto Mangunkusumo pada tahun 2013 terdapat sebanyak 246 kasus karsinoma kolorektal.⁴ Data lain dari RS Kanker Dharmais pada tahun 1993-2013 terdapat 2693 kejadian karsinoma kolorektal.⁵

Risiko terkena karsinoma kolorektal meningkat mulai usia 40 tahun hingga puncaknya pada usia 50-55 tahun. Dalam sepuluh tahun, risiko karsinoma kolorektal meningkat dua kali lipat dari sebelumnya.²³ Karsinoma kolorektal 3-4 kali lebih sering terjadi di negara maju daripada di negara berkembang, yaitu sebanyak 55% dari seluruh angka kejadian karsinoma kolorektal di dunia.²² Di negara maju, kejadian karsinoma kolorektal meningkat tajam setelah usia 50 tahun. Hanya 3% ditemukan di antara pasien yang berusia kurang dari 40 tahun.²⁴ Di Asia dan Afrika, karsinoma kolorektal juga terjadi pada usia muda dengan kejadian yang lebih tinggi yang dapat mencapai 4-5 kali lipat dari negara maju.²⁵

Terdapat perbedaan pola usia pasien karsinoma kolorektal di Indonesia dibandingkan dengan negara barat. Berdasarkan laporan registrasi kanker nasional, pasien dengan usia lebih muda memiliki kecenderungan lebih tinggi. Data dari Bagian Patologi Anatomi Universitas Indonesia menjelaskan bahwa sebanyak 35,2% pasien karsinoma kolorektal berusia dibawah 40 tahun. Data lain dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menjelaskan insidensi karsinoma kolorektal pada usia dibawah 45 tahun di 4 kota besar di Indonesia yaitu 47,85%, 54,5%, 44,3%, dan 48,2% di Jakarta, Bandung, Makassar, dan Padang.²⁶

2.1.3 Klasifikasi Karsinoma Kolorektal

Berdasarkan data dari *National Research Cancer*, pasien karsinoma kolorektal umumnya diklasifikasikan menurut klasifikasi Astler-Coller yang merupakan modifikasi dari *staging* berdasarkan kriteria Dukes yang juga berlaku di RSUP Dr. M. Djamil Padang.^{7,27}

Tabel 2.1 Klasifikasi Astler-Coller.²⁸

Stadium	Klasifikasi
A	Terbatas pada mukosa.
B1	Tumor meluas sampai muskularis propria.
B2	Tumor menembus serosa, tetapi tidak didapatkan pembesaran limfo noduli.
B3	Tumor menginvasi strukter sekitarnya.
C1	Terbatas pada lapisan muskularis dengan metastase kelenjar regional (N+).
C2	Terbatas pada serosa dengan metastase kelenjar regional (N+).
C3	Tumor menginvasi strukter sekitarnya dengan metastase kelenjar regional (N+)
D	Metastasis jauh

Bedasarkan Panduan Nasional Pedoman Kedokteran (PNKP) pada tahun 2018, penentuan derajat klasifikasi karsinoma kolorektal menggunakan sistem TNM edisi ke-8 yang dipublikasikan pada tahun 2017 yang dibuat oleh *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Sistem ini pertama kali dipergunakan dan disempurnakan oleh UICC (*Union Internationale Contre le Cancere*) pada tahun 1965 dan sejak saat itu dipergunakan luas hingga saat ini . Dapat dilihat pada tabel 2.2, 2.3, dan 2.4 klasifikasi TNM edisi ke-8 dimana kategori T diklasifikasikan sebagai ekstensi tumor primer, kategori N adalah nodul atau pembesaran KGB regional dan kategori M adalah metastasis jauh.²⁹

Tabel 2.2 Kategori T pada klasifikasi TNM edisi ke-8.²⁸

Kategori T	Kriteria
T0	Tidak ada tumor primer.
Tis	Tumor menginvasi mukosa saja (karsinoma in situ).
T1	Tumor menembus mukosa dan meluas sampai submukosa.
T2	Tumor menembus submukosa dan meluas sampai muscularis propria.
T3	Tumor menembus muscularis propria dan meluas sampai subserosa.
T4	Tumor meluas melalui dinding kolon atau rektum dan mengenai organ disekitarnya.

Tabel 2.3 Kategori N pada klasifikasi TNM edisi ke-8.²⁸

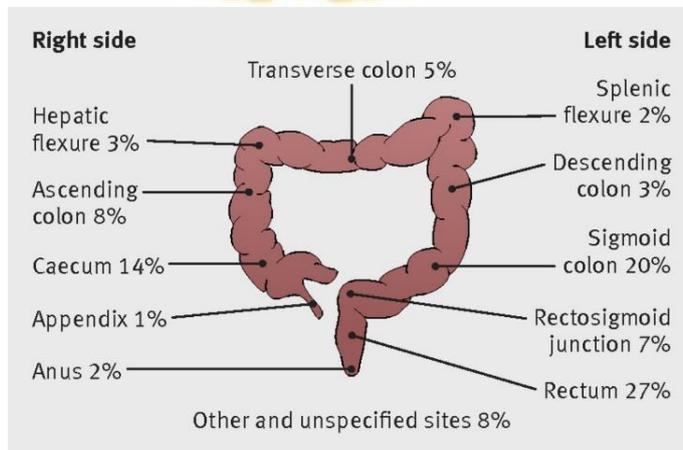
Kategori N	Kriteria
N0	Tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional.
N1a	Metastasis pada satu kelenjar getah bening regional.
N1b	Metastasis pada 2-3 kelenjar getah bening regional.
N1c	Adanya deposit tumor / satelit tanpa adanya metastasis kelenjar getah bening regional.
N2a	Metastasis pada 4-6 kelenjar getah bening regional.
N2b	Metastasis pada tujuh atau lebih kelenjar getah bening regional.

Tabel 2.4 Kategori M pada klasifikasi TNM edisi ke-8.²⁸

	TNM ke-7	TNM ke-8
Metastasis terbatas pada satu organ tanpa metastasis peritoneum.	M1a	M1a
Metastasis pada lebih dari satu organ tanpa metastasis peritoneum.	M1b	M1b
Metastasis ke peritoneum tanpa keterlibatan organ lain.		M1c
Metastasis ke peritoneum dengan keterlibatan organ lain.		

2.1.4 Lokasi Tumor pada Karsinoma Kolorektal

Embriologi kolon berasal dari usus tengah dan usus belakang. Bagian traktus digestivus yang berasal dari usus tengah dimulai dari sebelah distal muara duktus biliaris ke dalam duodenum dan berakhir di dua per tiga proksimal kolon transversum. Bagian traktus digestivus yang embriologinya berasal dari usus tengah mendapatkan perdarahan yang berasal dari arteri mesenterika superior. Sepertiga distal kolon transversum, kolon descendens, kolon sigmoid, rectum dan bagian atas kanalis analis berasal dari usus belakang dan mendapatkan perdarahan dari arteri mesenterika inferior.¹¹



Gambar 2.1 Distribusi karsinoma kolorektal menurut lokasi tumor.³²

Berdasarkan embriologi tersebut kolon dapat dibagi menjadi 2 yaitu kolon kanan yang terdiri dari caecum, kolon ascenden, fleksura hepatica dan 2/3 proksimal kolon transversum serta kolon kiri yang terdiri dari 1/3 distal kolon transversum, fleksura lienalis, kolon descenden, kolon sigmoid dan rectum yang dapat dilihat pada gambar 2.1.³⁰ Berdasarkan klasifikasi dari WHO, tumor pada karsinoma kolorektal lebih sering ditemukan pada kolon sigmoid dan rektum, namun distribusi pada beberapa tahun terakhir ada peningkatan temuan di daerah kanan atau proksimal.³¹

Terdapat perbedaan antara *Right Side Colorectal Carcinoma* (RSCC) dan *Left Side Colorectal Carcinoma* (LSCC) dalam prosedur pembedahan laparoskopik, diameter tumor, diferensiasi, kedalaman invasi (T) dan stadium TNM di antara ketiga kelompok. RSCC memiliki reseksi laparoskopik yang lebih sedikit, ukuran tumor yang lebih besar dan diferensiasi yang buruk. RSCC memiliki stadium tumor yang lebih lanjut, peningkatan ukuran tumor dan diferensiasi yang buruk. Karena lumen usus yang lebih besar, RSCC biasanya menjadi bergejala lebih lambat dari pada LSCC sehingga mengarah pada diagnosis lebih lanjut seperti ukuran tumor lebih besar dan stadium tumor lanjut. Kedua, RSCC terletak jauh dari ambang anus sehingga tidak efektif dengan pemeriksaan rektal jari dan sigmoidoskopi.³³

2.1.5 Faktor Resiko Karsinoma Kolorektal

1. Usia

Kemungkinan diagnosis karsinoma kolorektal meningkat secara progresif setelah usia 40 tahun dan lebih dari 90% kasus karsinoma kolorektal terjadi pada orang berusia 50 tahun atau lebih. Angka kejadian karsinoma kolorektal 50 kali lebih tinggi pada orang berusia 60 hingga 79 tahun dibandingkan dengan orang yang berusia dibawah 40 tahun. Karsinoma kolorektal tampaknya meningkat di antara orang-orang yang lebih muda. Skrining karsinoma kolorektal sangat penting dilakukan pada usia yang tepat.³⁴

2. Genetik / Riwayat Keluarga

Riwayat keluarga berperan terhadap sekitar 20% kasus karsinoma kolorektal. Kondisi yang paling sering diwariskan adalah Familial Adenomatous Polyposis (FAP) dan Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC), dikenal sebagai sindrom Lynch. HNPCC berhubungan dengan mutasi gen yang

terlibat dalam jalur perbaikan DNA, disebut gen MLH1 dan MLH2. FAP disebabkan mutasi tumor supresor gen APC (Antigen Presenting Cell) yang menjadi mutasi tersering pada karsinoma kolorektal.^{35,36} Selain itu, kelainan genetik lain yang dikaitkan dengan karsinoma kolorektal salah satunya yaitu mutasi gen K-RAS dan gen TP53 yang berperan pada 40-50% kejadian karsinoma kolorektal.³⁶

3. Jenis Kelamin

Menurut *National Center of Health Statistics* (NHCS) pada tahun 2019 angka kejadian karsinoma kolorektal di Amerika Serikat 30% lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita. Risiko lebih tinggi pada pria juga terjadi pada karsinoma rektal yang mencapai 60% dan pada karsinoma kolon mencapai 20%.³⁷ Hal ini juga berlaku pada kejadian adenoma dan adenoma tingkat lanjut.³⁸ Perbedaan risiko terkena karsinoma kolorektal menurut jenis kelamin kemungkinan karena adanya perbedaan dalam paparan faktor risiko seperti kebiasaan merokok dan hormonal.³⁹ Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Irfan pada tahun 2017 yang menjelaskan bahwa kejadian karsinoma kolorektal di RSUP DR. M. Djamil Padang lebih banyak ditemukan pada pasien laki – laki dibandingkan pasien wanita dengan perbandingan 7 : 6.⁶

4. Ras / Etnik

Menurut *American Cancer Society* pada tahun 2019, insidensi dan angka mortalitas karsinoma kolorektal di Amerika Serikat tertinggi pada orang kulit hitam, diikuti oleh indian amerika dan penduduk asli alaska, dan terendah pada etnik dari asia dan kepulauan pasifik pada kelompok ras dan etnis yang didefinisikan secara luas.⁴⁰ Data di Indonesia berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Aru Sudoyo pada tahun 2010 menunjukkan distribusi frekuensi suku bangsa dari data pasien karsinoma kolorektal yang dikumpulkan dari 5 rumah sakit di Indonesia yaitu RS Cipto Mangunkusumo, RS Kanker Dharmais, RST Gatot Subroto, RS Hasan Sadikin Bandung, dan RS Dr. Wahidin Makassar. Dari 121 sampel ditemukan sebanyak 52,9% dari suku sunda, 23,1% suku jawa, 20,7% suku makassar, dan 3,3% merupakan suku minangkabau.²⁶

5. Obesitas

Obesitas adalah peningkatan berat badan yang melebihi batas kebutuhan fisik dan skeletal yang diakibatkan karena jumlah lemak yang berlebihan di dalam tubuh.⁴¹ Hal ini juga terjadi akibat ketidakseimbangan kalori yang masuk ke tubuh dengan pembakaran kalori yang terjadi pada tubuh. Terdapat bukti kuat bahwa obesitas berperan dalam mekanisme karsinogenesis kolorektal. Data epidemiologi secara konsisten melaporkan hubungan positif antara obesitas dan karsinoma kolorektal. Selain berpengaruh terhadap kejadian karsinoma kolorektal, obesitas juga dapat berperan dalam kekambuhan karsinoma kolorektal, hasil pengobatan, dan kelangsungan hidup.⁴²

6. Kebiasaan Merokok

International Agency for Research on Cancer (IARC) melaporkan bahwa terdapat cukup bukti untuk menyimpulkan bahwa merokok menyebabkan karsinoma kolorektal. Sekitar 12% kasus karsinoma kolorektal dihubungkan dengan perokok aktif atau mantan perokok. Perokok aktif memiliki resiko 50% lebih tinggi terkena karsinoma kolorektal daripada yang tidak pernah merokok.⁴³ Sebagian besar penelitian menemukan perbedaan dalam hubungan berdasarkan sub tipe anatomi dan molekuler karsinoma kolorektal. Hal itu dijelaskan dengan adanya modifikasi pada gen yang berpengaruh terlibat dalam karsinogenesis kolorektal.⁴⁴ Merokok juga dikaitkan dengan kelangsungan hidup penderita karsinoma kolorektal yang lebih rendah, terutama untuk perokok aktif.⁴⁵

7. Konsumsi alkohol

Hubungan antara konsumsi alkohol dan risiko karsinoma kolorektal bergantung pada dosis. Risiko terkena karsinoma kolorektal sangat tinggi pada konsumsi alkohol dengan frekuensi dan intensitas tinggi, sedangkan pada frekuensi dan intensitas ringan sampai sedang belum ada penjelasan yang konsisten.³⁴ Sebuah meta-analisis literatur dari tahun 1966 hingga 2013 oleh *Department of Public Health Zhejiang University China* menunjukkan risiko relatif keseluruhan (RR) sebesar 1,21 untuk subjek yang mengonsumsi alkohol mencapai 56,5 gram per hari.⁴⁶ Orang yang memiliki setidaknya satu risiko tinggi terhadap karsinoma kolorektal dengan konsumsi > 50 gram alkohol per hari meningkatkan resiko

terkena adenoma maupun karsinoma kolorektal hingga 72% dan pada orang tanpa risiko tinggi sebelumnya dapat mencapai 57%.⁴⁷

8. Diabetes

Studi epidemiologis menunjukkan bahwa diabetes melitus terkait erat dengan insidensi kanker, khususnya kanker gastrointestinal. Sebuah meta-analisis yang terdiri dari 15 studi dan melibatkan total lebih dari 2,5 juta orang pada keseluruhan penelitian tersebut, menunjukkan bahwa diabetes berhubungan dengan peningkatan risiko karsinoma kolorektal sebesar 30%.⁴⁸ Selain itu, diabetes juga secara signifikan berhubungan dengan peningkatan mortalitas karsinoma kolorektal secara umum. Penelitian yang dilakukan oleh *Japan Collaborative Cohort (JACC)* pada tahun 2016 menjelaskan bahwa risiko kematian akibat karsinoma kolorektal meningkat secara signifikan pada pasien dengan diabetes terutama wanita.⁴⁹

9. Hiperlipidemia

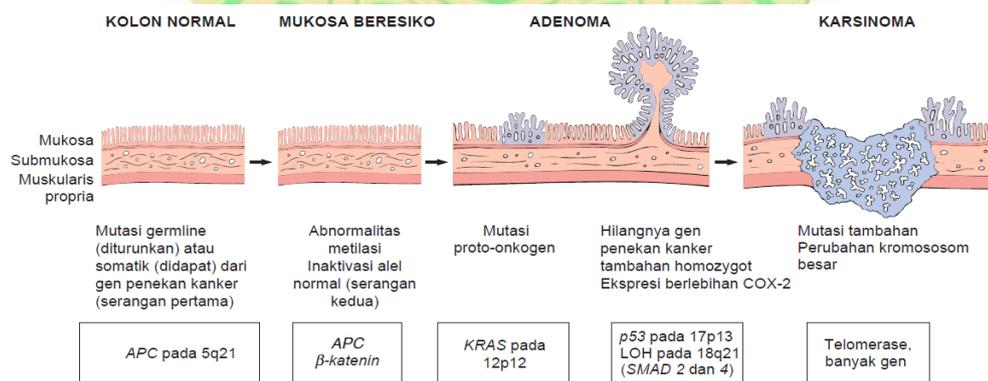
Suatu studi analitik oleh *Arizona Cancer Center, University of Arizona* di Amerika Serikat mengatakan bahwa konsumsi makanan dengan kadar lemak yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan sekresi asam empedu ke dalam saluran cerna dan berhubungan dengan kejadian karsinoma kolorektal. Hal itu dikarenakan peran dari asam empedu *deoxycholic acid (DOC)* yang pada tingkat fisiologis yang tinggi dapat menjadi karsinogen bagi usus besar.⁵⁰ Pasien dengan kebiasaan mengonsumsi makanan yang mengandung lemak tinggi dapat memicu tingginya kadar lipid dalam darah dan dapat dihubungkan dengan meningkatnya populasi karsinoma kolorektal. Penelitian di Puskesmas Mulyorejo pada tahun 2017 menjelaskan hubungan pola makan tinggi lemak dengan kadar kolesterol total serta trigliserida menunjukkan sebagian besar responden yang memiliki kadar kolesterol total tinggi adalah yang memiliki pola makan tinggi lemak dalam kategori sering yaitu sebanyak 60,71%.⁵¹

2.1.6 Patofisiologi Karsinoma Kolorektal

Karsinoma kolorektal timbul melalui interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Karsinoma kolorektal yang sporadik muncul setelah melewati rentang masa yang lebih panjang sebagai akibat faktor lingkungan yang menimbulkan berbagai perubahan genetik yang berkembang menjadi kanker. Kedua jenis karsinoma kolorektal (herediter dan sporadik) tidak muncul secara mendadak melainkan melalui proses yang diidentifikasi pada mukosa kolon dan

rektum.⁵² Terdapat beberapa jalur genetik yang telah dibuktikan berperan dalam karsinogenesis kolorektal. Perbedaannya terdapat pada gen yang terlibat dan mekanisme akumulasi mutasinya. Jalur *Chromosomal Instability* (CIN) atau jalur APC/ β -katenin menjadi yang terbanyak yaitu pada 85% kejadian karsinoma kolorektal menyebabkan akumulasi bertahap dari mutasi multipel pada mukosa kolon bagian kiri dan rektum.¹¹

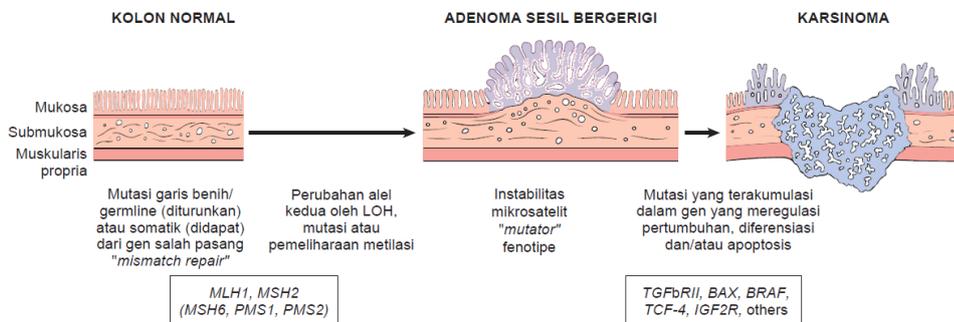
Gambar 2.2 menunjukkan karsinogenesis pada sel epitel kolorektal diawali dengan mutasi pada gen APC pada kromosom 5q21 yang juga berhubungan dengan adenomatosa familial (FAP). Mutasi gen APC menyebabkan hilangnya fungsi APC sebagai komponen yang mengatur β -katenin, komponen penting dari jalur sinyal WNT yang mengatur proliferasi sel. Hal tersebut menyebabkan β -katenin masuk ke inti sel dan mengikat TCF, suatu faktor transkripsi pengaktif gen yang memicu terjadinya siklus sel sehingga terjadi poliferasi secara terus menerus.^{11,53} Selanjutnya mutasi menyebabkan aktivasi onkogen KRAS pada kromosom 12p12 yang menghasilkan pembentukan adenoma. Penelitian juga menjelaskan hilangnya *tumor suppressor gen* p53 pada kromosom 17p13, LOH, dan SMAD4 pada kromosom 18q21 yang juga berperan dalam kontrol siklus sel. Hasilnya adalah terjadi poliferasi sel berlebihan, pencegahan apoptosis, dan transformasi sel menjadi ganas. Hilangnya fungsi p53 dan *tumor suppressor gen* lainnya disebabkan delesi kromosom sehingga jalur patogenesis ini disebut instabilitas kromosom. Selanjutnya pada lesi lanjut ditandai dengan ekspresi telomerase yang meningkat.⁵³



Gambar 2.2 Perubahan morfologik dan molekuler pada jalur *chromosomal instability* karsinoma kolorektal .¹¹

Pada kolon bagian kanan, jalur genetik yang terlibat dalam karsinogenesis adalah jalur *Microsatelite Instability* (MSI) yang merupakan pengulangan urutan

DNA yang dapat ditemukan pada non-coding dan protein pengkode DNA. MSI diartikan juga sebagai suatu keadaan perubahan genetik yang berkaitan dengan deleksi dan insersi yang mengakibatkan meningkatnya kondisi malformasi jaringan yang pada akhirnya menimbulkan karsinoma. Ilustrasinya ada pada gambar 2.3. Keberadaan MSI akan berpengaruh pada inaktivasi dari gen *mismatch mechanism repair* (MMR) atau terjadinya mutasi pada gen MLH1, MSH2, dan PMS2. Inaktivasi dari gen MMR memengaruhi proses dan kinerja sistem perbaikan DNA yang berakibat pada kesalahan replikasi. Kesalahan replikasi ini berdampak secara langsung pada jalur molekular lainnya seperti apoptosis sel dan *tumor suppressor gene*. Implikasinya adalah tumor yang tumbuh terus menerus dan tidak terkontrol.⁵⁴



Gambar 2.3 Perubahan morfologik dan molekuler pada jalur *mismatch repair* karsinoma kolorektal .¹¹

2.1.7 Gejala Klinis Karsinoma Kolorektal

Nyeri abdomen, gangguan pola defekasi, dan perdarahan rektum adalah gejala yang paling umum pada karsinoma kolorektal. Gangguan pola defekasi berupa konstipasi atau penurunan frekuensi buang air besar adalah gejala yang biasa muncul untuk karsinoma kolon kiri yang disebabkan oleh penyempitan lumen usus secara progresif. Gejala lain berupa diare, perubahan bentuk tinja, dan obstruksi usus. Sekitar 10% pasien karsinoma kolorektal di sisi kanan mengalami anemia defisiensi besi. Gejala klinis karsinoma kolorektal pada lokasi tumor di kolon kiri berbeda dengan bagian kanan. Tumor di kolon kiri dan rektum lebih banyak menimbulkan stenosis dan obstruksi karena feses sudah menjadi padat dan menyebabkan perubahan pola defekasi seperti konstipasi. Semakin distal letak tumor maka feses cenderung menipis, berbentuk bulat, atau lebih cair disertai darah atau lendir.⁵⁵ Karsinoma kolon bagian kanan jarang disertai gejala obstruksi dan gangguan buang air besar dikarenakan keadaan feses yang masih cair. Pasien sering

mengeluh lemah karena anemia namun pada pemeriksaan tidak tampak darah makroskopis dan nyeri abdomen kanan setelah makan.^{10,56}

Pada karsinoma rektum gejala yang terjadi adalah pendarahan atau hematokezia dimana darah biasanya bercampur dengan feses atau mukus. Penelitian yang dilakukan oleh *research centre for cancer diagnosis in primary care* di Denmark pada tahun 2015 menjelaskan bahwa adanya darah pada feses merupakan gejala utama yang ditemui pada pasien karsinoma kolorektal. Dalam penelitian ini juga ditemukan bahwa lebih dari 50% pasien menghubungkan gejala ini dengan hemoroid. Hal ini menunjukkan bahwa penting untuk pasien mengetahui gejala keganasan.⁵⁷

2.1.8 Diagnosis Karsinoma Kolorektal

Diagnosis karsinoma kolorektal dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium, radiologi, dan evaluasi histologi.¹⁰

1. Anamnesis

Hal yang perlu ditanyakan saat anamnesis berupa keluhan pada abdomen, keluhan di tempat lain terkait metastasis, serta faktor risiko karsinoma kolorektal diantaranya terjadi pendarahan atau lendir bercampur feses, terdapat tanda obstruksi mekanik usus, riwayat diare lama yang berubah menjadi konstipasi, nyeri abdomen, peningkatan frekuensi defekasi yang bentuknya menyerupai kotoran kambing, anemia, dan penurunan berat badan.^{58,59} Selain itu faktor resiko seperti riwayat polip adenomatosa, riwayat reseksi kuratif karsinoma kolorektal, riwayat keluarga tingkat pertama dengan IBD yang lama, kecurigaan HNPCC atau FAP, bahkan karsinoma merupakan komponen yang penting.²⁹ Anamnesis juga dapat mengarahkan kepada adanya kekambuhan baik lokal maupun metastasis yang dilakukan setiap 3 bulan hingga 2 tahun pertama dan apabila tidak ditemukan kekambuhan dilakukan setiap 6 bulan sampai 5 tahun pertama.³⁵

2. Pemeriksaan Fisik

Pada keadaan lanjut, palpasi dinding abdomen biasanya teraba massa pada fossa iliaka kiri. Massa juga teraba pada kolon terutama sigmoid. Hepatomegali jarang terjadi. Pemeriksaan colok dubur/*rectal toucher* dilakukan untuk menilai keadaan tumor, mobilitas tumor, serta eksistensi dan ukuran tumor dengan menilai

batas atas, bawah, dan sirkuler. Metastasis intraperitoneal dapat teraba pada bagian anterior rektum dimana sesuai dengan posisi anatomis cavum douglas sebagai akibat infiltrasi sel neoplastik.⁵⁵

3. Pemeriksaan Penunjang

a. Biopsi

Sebuah penelitian yang dilakukan Roswell Park Cancer Institute di Amerika Serikat menjelaskan biopsi dapat mendeteksi 92 dari 100 pasien karsinoma kolorektal sehingga memiliki sensitivitas 83,6%.⁶⁰ Stroma desmoplastik atau invasi tumor pada jaringan submukosa biasanya dijadikan sebagai gambaran histologis yang mengindikasikan kejadian karsinoma kolorektal pada biopsi endoskopi. Hasil biopsi endoskopi pada karsinoma kolorektal yaitu adanya stroma desmoplastik sebanyak 86%, nekrosis tumor 75,7%, invasi submukosa 27% dan invasi mukosa normal 22,7%. Adanya nekrosis tumor dan invasi pada mukosa normal merupakan karakteristik untuk kasus karsinoma kolorektal.⁶¹

b. Analisis kadar CEA

Carcinoembryonic Antigen (CEA) merupakan suatu glikoprotein yang terdapat pada permukaan sel yang masuk ke dalam peredaran darah dan digunakan sebagai *marker* serologi untuk memonitor status karsinoma kolorektal dan mendeteksi tingkat rekurensi dini serta adanya metastasis ke hepar.⁴⁰ Kadar CEA dapat berperan sebagai faktor diagnostik maupun faktor prognostik. Pada kasus keganasan seperti karsinoma kolorektal, ditemukan kadar CEA yang meningkat, yaitu diatas 5 ng/ml. Peningkatan kadar CEA dipengaruhi oleh ukuran, ekstensi dan histologi dari karsinoma kolorektal.⁴⁴

c. *Fecal Occult Blood Tests* (FOBT) atau tes darah samar

FOBT dilakukan untuk mengidentifikasi adanya darah yang tidak terlihat pada feses melalui mikroskop. Metode ini memiliki kelebihan yaitu biaya yang relatif terjangkau dan non invasi. FOBT ditujukan bagi pasien asimtomatik sebagai deteksi karsinoma stadium awal dan panduan pemilihan tes lanjutan bagi pasien seperti kolonoskopi.⁶² Sensitivitas dan spesifisitas FOBT untuk karsinoma kolorektal adalah 31% dan 87%.⁶³ Pada pasien dengan resiko tinggi dan bergejala tidak perlu dilakukan FOBT dan segera melakukan pemeriksaan dan penanganan lebih lanjut. Komite Penanggulangan Kanker Nasional merekomendasikan FOBT

setiap 1 tahun bagi individu berusia 50 tahun keatas sebagai upaya skrining terhadap karsinoma kolorektal.^{35,64}

d. Endoskopi

Pemeriksaan endoskopi merupakan prosedur diagnostik utama yang dapat dilakukan dengan sigmoideskopi atau dengan kolonoskopi total. Sigmoideskopi fleksibel memiliki sensitivitas 95% dalam mendeteksi adenoma sehingga dapat mengidentifikasi karsinoma pada stadium awal. Sekitar 40-50% karsinoma kolorektal terletak di segmen kolon kanan dan transversal. Metode ini juga tergolong aman karena tidak ada paparan radiasi dan pada kolonoskopi dapat mengidentifikasi dan melakukan reseksi polip sinkronus. Kelemahan metode pemeriksaan ini adalah sebesar 5-30% pemeriksaan tidak dapat mencapai sekum, selalu membutuhkan sedasi intravena, dan lokalisasi tumor bisa saja tidak akurat.⁶⁵

e. Barium Enema dengan Kontras Ganda

Barium enema kontras ganda memiliki sensitivitas 65-95% dalam mendiagnosis karsinoma kolorektal dan dapat memperlihatkan seluruh segmen kolorektal di hampir semua pasien. Tindakan ini tergolong aman dengan tingkat keberhasilannya tinggi dan tersedia di hampir seluruh rumah sakit. Kelemahan metode ini adalah akurasi rendah untuk mendiagnosis lesi tipe datar, lesi di rektosigmoid dengan divertikulosis, dan di sekum. Selain itu barium enema memiliki sensitivitas rendah untuk mendiagnosis polip dengan ukuran <1cm dan terdapat paparan radiasi.⁶⁵

f. CT Scan dan MRI:

Pemeriksaan CT Scan dan MRI berupa kolonografi dilakukan menggunakan metode rekonstruksi mutiplanar dan 3D *volume rendering* dengan kelebihan berupa sensitivitas tinggi, toleransi pasien baik, dan dapat memberikan informasi keadaan diluar kolon seperti penilaian invasi, metastasis hepar, dan KGB. Tingkat akurasi penentuan stadium dengan menggunakan CT Scan adalah 80% sedangkan MRI adalah 59%. Kekurangan metode pemeriksaan ini yaitu tidak dapat mendiagnosis polip dengan ukuran <10mm dan membutuhkan radiasi yang tinggi.⁶⁶

2.1.9 Tatalaksana Karsinoma Kolorektal

Penatalaksanaan karsinoma kolorektal tergantung pada beberapa faktor. Terapi bedah adalah modalitas utama pada karsinoma stadium dini dengan tujuan kuratif. Kemoterapi merupakan pilihan pertama pada karsinoma stadium lanjut dengan tujuan paliatif. Radioterapi merupakan salah satu modalitas utama terapi pada karsinoma rektum. Terapi biologis dengan antibodi monoklonal juga sudah berkembang dan dapat digunakan sebagai obat tunggal ataupun kombinasi. Penatalaksanaan karsinoma kolorektal dibedakan menjadi penatalaksanaan karsinoma pada kolon dan pada rektum.⁶⁵

1. Terapi Pembedahan

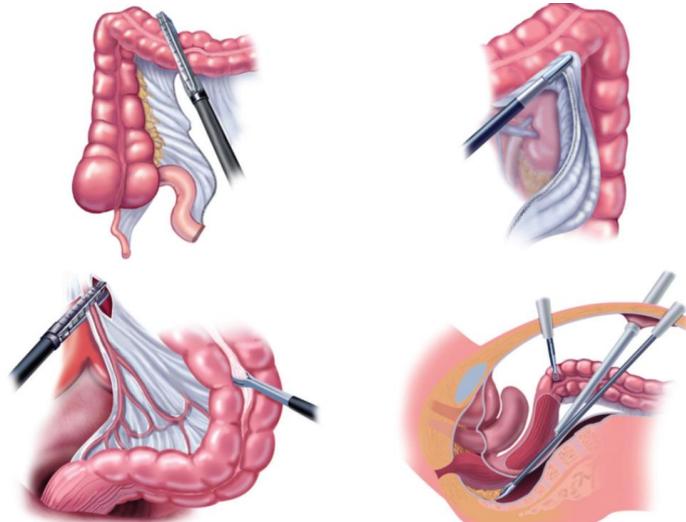
a. Eksisi Lokal atau Polipektomi Sederhana

Eksisi lokal dilakukan untuk polip pada kolon ataupun rektum. Metode ini dilakukan dengan cara mengangkat sebagian tumor dari polip. Kontraindikasinya adalah pada pasien yang mendapatkan terapi koagulan memiliki kecenderungan pendarahan (*bleeding diathesis*), adanya tanda – tanda keganasan invasif seperti lesi keras terfiksasi hingga nekrosis.⁶⁷ Eksisi transanal dilakukan pada rektum dengan syarat kurang dari 30% lingkaran rektum dan ukuran <3cm serta masih dalam keadaan *mobile* atau dapat digerakkan dan tidak terfiksasi. Polip yang diangkat tidak ada invasi limfovaskular dan perineural serta memiliki diferensiasi baik atau sedang.⁶⁵

b. Kolektomi

Kolektomi merupakan prosedur pembedahan untuk mengangkat semua atau sebagian dari kolon. Indikasi kolektomi adalah karsinoma kolon yang masih dapat di reseksi tanpa metastasis jauh. Pelaksanaan kolektomi memperhatikan lokasi tumor, jalan arteri yang berisi KGB, serta kelenjar lainnya. Reseksi dilakukan apabila terdapat KGB yang dicurigai terlibat dan mencegah adanya KGB positif yang tertinggal.⁶⁵ Kolektomi terdiri atas kolektomi terbuka dan kolektomi laparoskopik. Pada kolektomi terbuka, insisi dibuat di abdomen dan bagian kolon yang sakit diangkat. Dua ujung kolon yang terpisah dijahit atau dijepit bersama dalam anastomosis. Kolektomi laparoskopik merupakan pilihan tatalaksana bedah untuk karsinoma kolorektal. Ilustrasi prosedur kolektomi laparoskopik dapat dilihat pada gambar 2.3. Tindakan ini memungkinkan banyak prosedur bedah dengan menggunakan cahaya, kamera, dan instrumen yang dimasukkan melalui sayatan

kecil di abdomen untuk mengangkat kolon atau tumor yang sakit. Prosedur ini lebih baik dibandingkan metode bedah konvensional dari segi berkurangnya nyeri pasca operasi, penggunaan analgetik, perdarahan, dan lama rawatan di rumah sakit.⁶⁸



Gambar 2.3 Prosedur Kolektomi Laparaskopik.⁶⁶

c. *Trans Endoscopic Microsurgery (TEM)*

TEM dilakukan apabila lesi teridentifikasi secara adekuat di rektum untuk memudahkan eksisi tumor pada rektum yang berukuran kecil melalui anus. Kelebihan prosedur ini adalah morbiditas dan mortalitas yang minimal dengan pemulihan pasca operasi yang cepat. Evaluasi penyebaran ke KGB tidak dapat dilakukan sehingga angka kekambuhan tinggi dibandingkan pasien yang melakukan reseksi radikal.⁶⁹

d. *Total Mesorectal Excision (TME)*

TME merupakan prosedur baku untuk karsinoma rektum dengan mengangkat *mesorectum* meliputi pembuluh darah, pembuluh getah bening, jaringan lemak, dan fascia mesorektal dengan cara diseksi hingga 5cm diatas tumor. Metode ini mengurangi kejadian disfungsi seksual dan gangguan berkemih karena menjaga saraf otonom pelvis tetap ada. TME direkomendasikan pada pembedahan transabdominal karsinoma rektum baik laparatomi maupun laparaskopi.⁶⁵

2. Radioterapi

Radioterapi dilakukan untuk memperbaiki hasil terapi dan mengurangi angka kekambuhan lokal pada karsinoma kolorektal yang dilaporkan bervariasi

mencapai 20-70% pada 2 tahun pertama. Selain itu radioterapi juga dapat mengurangi jumlah sel tumor yang *viable* sehingga kemungkinan penyebaran melalui aliran darah pada saat operasi juga berkurang. Teknik radiasi terdiri dari radiasi eksterna pra-operatif dan radiasi eksterna pascaoperatif.⁶⁵ Radiasi eksterna pra-operatif ditujukan untuk mengurangi risiko kekambuhan lokal dan meningkatkan tingkat resektabilitas tumor dengan efek samping yang lebih rendah. Indikasi radiasi pada kasus pascaoperatif adalah pasien yang sebelumnya belum pernah menerima terapi pra-operatif atau kasus resiko tinggi untuk kekambuhan lokal.⁷⁰

3. Kemoterapi

Pertimbangan dilakukan kemoterapi pada karsinoma kolorektal adalah stadium penyakit, resiko kekambuhan, dan *performance status* untuk menentukan jenis terapi berdasarkan terapi adjuvan, neoadjuvan, atau paliatif. Tujuan dilakukan kemoterapi adalah pengurangan ukuran tumor dan menghambat penyebaran tumor. Obat kemoterapi yang sering digunakan untuk mengobati karsinoma kolorektal adalah *5-fluorouracil* (5-FU), *capecitabine* (Xeloda), *irinotecan* (Camptor), *oxaliplatin* (Eloxatin) dan *triuiridine*.⁷¹ Terapi adjuvan direkomendasikan untuk karsinoma kolorektal stadium III dan stadium II yang memiliki risiko tinggi dari segi reseksi KGB, derajat diferensiasi tumor, invasi limfovaskular atau perianal, dan adanya obstruksi atau perforasi. Sebelum terapi perlu dilakukan pemeriksaan darah tepi lengkap, uji fungsi hati, uji fungsi ginjal, dan elektrolit darah untuk pemantauan efek samping.⁶⁵

4. Terapi Biologis (*Targeted Therapy*)

a. Bevacizumab (Terapi anti-angiogenesis)

Bevacizumab adalah antibodi monoklonal rekombinan yang berikatan dengan *Vascular Endothelial Growth Factor A* (VEGF-A) yaitu mediator utama vaskulogenesis dan angiogenesis tumor sehingga menghambat pengikatan VEGF dan reseptornya. Hal itu dapat mengurangi vaskularisasi tumor, normalisasi pembuluh darah, dan menghambat pembuluh darah baru tumor sehingga menghambat pertumbuhan tumor ataupun metastasis.⁷²

b. Cetuximab (Inhibitor EGFR)

Cetuximab merupakan antibodi monoklonal rekombinan yang mengikat reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) yang akan menghambat pertumbuhan sel, induksi apoptosis, dan produksi VEGF sebagai faktor pertumbuhan tumor. Obat dengan jenis inhibitor EGFR lainnya adalah *panitumumab* yang merupakan antibodi monoklonal murni manusia dengan mekanisme kerja yang mirip dengan *cetuximab*.⁷²

c. Aflibercept

Aflibercept adalah protein rekombinan yang berfungsi sebagai perangkap VEGF untuk mencegah aktivasi reseptor VEGF sehingga menghambat angiogenesis tumor. Hal itu menyebabkan pembuluh darah baru pada tumor tidak terbentuk sehingga mengganggu pertumbuhan tumor dan mencegah metastasis.⁷²

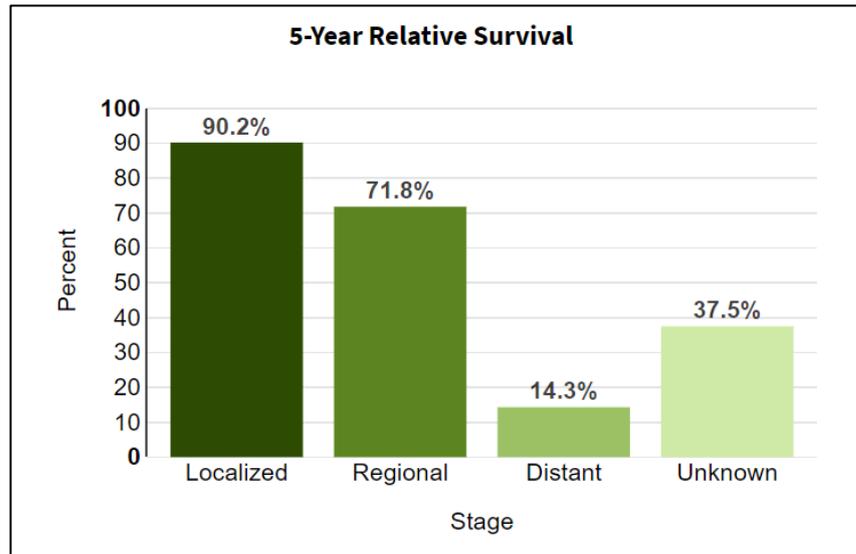
2.1.10 Komplikasi Karsinoma Kolorektal

Menurut *Association of Surgeon of the Netherlands* (ASN), komplikasi merupakan kondisi yang tidak menguntungkan bagi kesehatan pasien, menyebabkan kerusakan ireversibel, dan membutuhkan perubahan dalam pemberian terapi. Tingkat keparahan komplikasi pada karsinoma kolorektal dapat dinilai berdasarkan klasifikasi Clavien-Dindo yang terjadi diperhatikan 30 hari setelah operasi.⁷³ Beberapa komplikasi yang dapat terjadi yaitu perlengketan pada usus (95% kasus), obstruksi usus halus (10%), trombosis vena (2,5%), infeksi terutama pada saluran kemih dan abdomen, sepsis, kebocoran anastomosis, dan iskemia kolon. Pada pasien pascaoperasi juga sering terjadi keadaan hipoalbuminemia yang dapat mempengaruhi fungsi pernafasan. Pada pasien dengan usia semakin lanjut atau stadium yang semakin tinggi, risiko terjadinya komplikasi akan semakin besar.⁷⁴

2.1.11 Prognosis Karsinoma Kolorektal

Berdasarkan data dari *Surveillance, Epidemiology dan End Results Program* (SEER) oleh *National Cancer Institute* pada tahun 2010-2016, rasio kesintasan 5 tahun pada pasien karsinoma kolorektal adalah 64,6%. Prognosis paling baik terjadi pada karsinoma kolorektal jenis terlokalisir (90,2%), diikuti kasus dengan penyebaran nodus limfa regional (71,8%), karsinoma kolorektal yang telah

bermetastasis (14%), dan kasus yang tidak diketahui (37,5%) seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.4 .^{75,76}



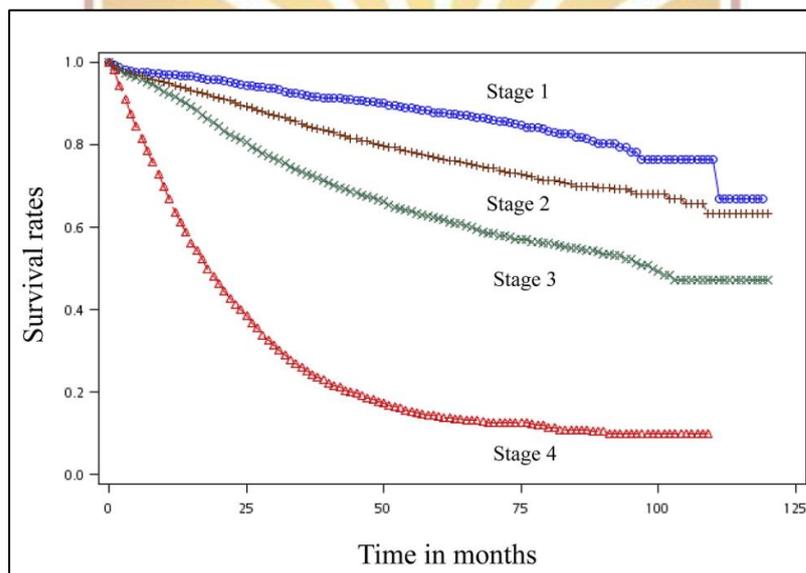
Gambar 2.4 Nilai rata-rata *survival* pasien karsinoma kolorektal 2010-2016.⁷⁶

Hal itu membuktikan bahwa prognosis pada pasien karsinoma kolorektal dapat berhubungan dengan kedalaman penetrasi tumor, penyebaran KGB regional, atau metastasis jauh.⁷⁶ Gabungan variabel ini juga dapat ditentukan dalam sistem *staging* oleh Dukes yang diaplikasikan dalam metode klasifikasi TNM yang dapat dilihat pada tabel 2.5 dibawah. Terdapat tiga kategori dalam pengklasifikasian karsinoma kolorektal dengan klasifikasi TNM ini, yaitu kategori T, kategori N dan kategori M. Kategori T didefinisikan sebagai tumor, kategori N adalah nodul atau pembesaran KGB regional dan kategori M adalah metastasis.³⁰

Tabel 2.5 Stadium dan Prognosis Karsinoma Kolorektal.¹⁰

Dukes	Stadium TNM	Derajat	Deskripsi Histopatologi	Kesintasan 3 tahun (%)	Kesintasan 5 tahun (%)
A	T ₁ N ₀ M ₀	I	Kanker terbatas pada mukosa / submukosa	83	>90
B₁	T ₂ N ₀ M ₀	I	Kanker mencapai lapisan muskularis	-	85
B₂	T ₃ N ₀ M ₀	II	Kanker cenderung masuk atau melewati lapisan serosa	79	70-80
C	T _x N ₁ M ₀	III	Kanker melibatkan KGB regional	56	35-65
D	T _x N _x M ₁	IV	Metastasis	5	5-15

Tingkat rekurensi karsinoma kolorektal biasanya terjadi dalam 4 tahun setelah tatalaksana pembedahan sehingga indikator penyembuhan pasien karsinoma kolorektal dapat dinilai dari harapan hidup rata - rata 5 tahun yang dapat dilihat pada gambar 2.5. Beberapa prediktor prognosis yang buruk setelah operasi karsinoma kolorektal diantaranya penyebaran tumor ke KGB regional, jumlah KGB yang terlibat, penetrasi tumor ke dinding usus, diferensiasi histologik yang buruk, invasi ke vena sehingga memperbesar kemungkinan metastasis ke hati, dan kehilangan kromosom spesifik. Pada pasien karsinoma kolorektal dengan metastasis hati , rata – rata harapan hidup berkisar 6-9 bulan pada pasien dengan hepatomegali, 20-30 bulan pada pasien dengan peningkatan CEA dan gambaran pada CT Scan memperlihatkan terdapat nodul kecil di hati.¹⁰



Gambar 2.5 Nilai rata-rata relatif *survival* pasien karsinoma kolorektal 2002-2011.⁷⁷

2.2 Anemia

2.2.1 Definisi Anemia

Anemia adalah suatu kondisi jumlah sel darah merah lebih rendah dari jumlah normal. Dalam sel darah merah terdapat hemoglobin yang dibutuhkan untuk membawa oksigen sehingga pada keadaan anemia akan terjadi penurunan kapasitas darah untuk membawa oksigen ke jaringan tubuh.⁷⁸ Menurut WHO, anemia didefinisikan sebagai kadar hemoglobin (Hb) dibawah 12,0g/dl pada wanita dan dibawah 13,0 g/dl pada pria. Di Indonesia, kriteria hemoglobin kurang dari 10g/dl sebagai awal dari *work up* anemia bagi pasien yang mengunjungi poliklinik dan

dirawat di rumah sakit. Hal ini menyebabkan gejala kelelahan, lemah, pusing, dan sesak napas. Kadar hemoglobin optimal dibutuhkan untuk memenuhi kebutuhan fisiologis yang bervariasi berdasarkan usia, jenis kelamin, tempat tinggal, kebiasaan merokok, dan status kehamilan.⁷⁹

Tabel 2.6 Batasan kadar hemoglobin anemia berdasarkan usia.^{79,80}

Kelompok	Umur	Hemoglobin (gr/dl)
Anak	6 bulan – 6 tahun	<11
	6 tahun – 14 tahun	<12
	Wanita Dewasa	<12
Dewasa	Laki –laki dewasa	<13
	Ibu hamil	<11

2.2.2 Etiologi Anemia

Anemia merupakan suatu kumpulan gejala yang secara umum dapat disebabkan oleh beberapa hal. Tabel 2.7 menunjukkan jenis anemia berdasarkan etiopatogenesis terjadinya anemia.

Tabel 2.7 Klasifikasi Anemia Menurut Etiopatogenesis¹⁰

Klasifikasi Anemia Menurut Etiopatogenesis	
I	Anemia karna gangguan pembentukan eritrosit dalam sumsum tulang Kekurangan bahan esensial pembentuk eritrosit <ul style="list-style-type: none"> a. Anemia defisiensi besi b. Anemia defisiensi asam folat c. Anemia defisiensi vitamin B12 Gangguan penggunaan (utilisasi) besi <ul style="list-style-type: none"> a. Anemia akibat penyakit kronik b. Anemia sideroblastic Kerusakan sumsum tulang <ul style="list-style-type: none"> a. Anemia aplastik b. Anemia mieloptisik c. Anemia pada keganasan hematologi d. Anemia akibat kekurangan eritropoietin
II	Anemia akibat hemoragi <ul style="list-style-type: none"> a. Anemia pasca perdarahan akut b. Anemia akibat perdarahan kronik
III	Anemia hemolitik <ul style="list-style-type: none"> - Gangguan membrane eritrosit (membranopati) - Gangguan enzim eritrosit - Gangguan hemoglobin (hemoglobinopati) - Thalassemia - Anemia hemolitik autoimun
IV	Anemia dengan penyebab tidak diketahui atau penyebab dengan patofisiologi yang kompleks

Berikut hal – hal yang dapat menyebabkan terjadinya anemia :

1. Penurunan produksi eritrosit yang terjadi karena defisiensi substansi tertentu seperti zat besi, nutrisi (vitamin B12 dan asam folat), penurunan fungsi sumsum tulang, infeksi (HIV), dan gangguan ginjal.
2. Hilangnya sel darah merah karena pendarahan akut ataupun kronis.
3. Peningkatan kerusakan sel darah merah (hemolisis) karena infeksi parasit (malaria), hemoglobinopati (talasemia), intoleransi terhadap obat-obatan tertentu, dan pasien dengan defisiensi G6PD.⁸¹

2.2.3 Klasifikasi Anemia

Anemia dapat diklasifikasikan dari etiopatogenesis, morfologi eritrosit, dan presentasi klinis. Mekanisme terjadinya anemia adalah produksi tidak memadai atau hilangnya eritrosit akibat pendarahan atau hemolisis. Berdasarkan mekanisme tersebut, anemia terbagi atas dua jenis hipogeneratif yaitu ketika produksi sumsum tulang menurun dan regeneratif yaitu ketika sumsum tulang merespons secara tepat massa eritrosit rendah. WHO pada tahun 2014 menetapkan diagnosis anemia berupa konsentrasi Hb kurang dari 11 g/dl (7,45 mmol / L) dan hematokrit kurang dari 33% serta membagi derajat keparahan anemia menjadi anemia derajat ringan, sedang, dan berat.⁸³ Tabel 2.8 menunjukkan klasifikasi anemia yang dilihat berdasarkan derajat keparahan.

Tabel 2.9 Klasifikasi Anemia Berdasarkan Derajat Keparahan⁸⁴

Klasifikasi	Angka Hemoglobin
Ringan	10,0 g/dl – batas normal
Sedang	8,0 g/dl – 9,9 g/dl
Berat	<8,0 g/dl

Anemia juga dapat diklasifikasikan dalam bentuk presentasi klinis sebagai akut (biasanya pendarahan atau hemolisis) dan kronis. Berdasarkan morfologik, anemia dibagi dengan memperhatikan indeks eritrosit atau hapusan darah tepi, yaitu anemia hipokromik mikrositer apabila MCV < 80 fl dan MCH < 27 fl, anemia normokromik normokrom apabila MCV 80-95 fl dan MCH 27-34 fl, dan anemia mikrositer apabila MCV > 95 fl yang dapat dilihat pada tabel 2.9.⁸²

Tabel 2.9 Klasifikasi Anemia Berdasarkan Morfologi dan Etiologi¹⁰

Klasifikasi Anemia Berdasarkan Morfologi dan Etiologi	
I	Anemia hipokromik mikrositer <ul style="list-style-type: none">a. Anemia defisiensi besib. Thalassemia majorc. Anemia akibat penyakit kronikd. Anemia <i>sideroblastik</i>
II	Anemia normokromik normositer <ul style="list-style-type: none">a. Anemia pasca perdarahan akutb. Anemia aplastikc. Anemia hemolitik didapatd. Anemia akibat penyakit kronike. Anemia pada gagal ginjal kronikf. Anemia pada sindrom mielodisplastikg. Anemia pada keganasan hematologik
III	Anemia makrositer <ul style="list-style-type: none">a. Bentuk megaloblastik<ul style="list-style-type: none">- Anemia defisiensi asam folat- Anemia defisiensi B12, termasuk anemia pernisiiosab. Bentuk non-megaloblastik<ul style="list-style-type: none">- Anemia pada penyakit hati kronik- Anemia pada hipotiroidisme- Anemia pada sindrom mielodisplastik

2.2.4 Epidemiologi Anemia

Berdasarkan data dari *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors* (GBD) pada tahun 2010, diperkirakan sekitar sepertiga dari penduduk dunia (32,9%) menderita anemia. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Nicholas Kassebaum pada tahun 2019 berupa peningkatan total kasus anemia dari 1,42 miliar kejadian pada tahun 1990 menjadi 1,74 miliar kejadian pada 2019. Secara global, 54,1% dari seluruh kasus anemia merupakan anemia ringan, 42,5% merupakan anemia sedang, dan 3,4% merupakan anemia berat.⁸⁵ Resiko terkena anemia lebih besar pada wanita dibandingkan pria di hampir semua wilayah geografis dan di sebagian besar kelompok usia.⁸⁶ Angka kejadian anemia juga meningkat di antara orang dewasa di atas 50 tahun dengan bertambahnya usia.⁸⁷

Berdasarkan data dari Riskesdas, prevalensi anemia di Indonesia pada tahun 2013 mencapai 37,1% dan mengalami peningkatan menjadi 48,9% pada kelompok usia 15-24 tahun pada tahun 2018. Anemia derajat sedang hingga mengancam jiwa

pada karsinoma kolorektal lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria. Anemia derajat berat paling sering terjadi pada pasien karsinoma kolorektal dengan usia 71-80 tahun (40,0%) paling sering terjadi pada lokasi tumor di rektosigmoid (50,0%). Anemia derajat mengancam jiwa paling sering terjadi pada pasien kanker kolorektal usia 26-34 tahun (42,9%) dan paling sering terjadi pada lokasi kanker di rektum (20,0%).¹⁴ Di RSUP Dr. M. Djamil Padang tercatat pasien kolorektal dengan anemia sebanyak 9,5% dari seluruh kejadian karsinoma kolorektal dan menempati keluhan utama terbanyak keempat dari tahun 2002-2017.¹⁶

2.2.4 Diagnosis Anemia

Penentuan diagnosa anemia dilakukan dengan anamnesis dan pemeriksaan laboratorium. Pada anamnesis terutama ditanyakan tentang riwayat penyakit keluarga yang mencakup informasi tentang etnik, riwayat anemia, splenektomi, riwayat ikterus, penyakit kandung empedu, terdapat ciri *sickle cell*, atau talasemia. Riwayat nutrisi seperti konsumsi zat besi ditanyakan untuk menentukan penyebab dan potensi kronis anemia. Selain itu daerah tempat tinggal juga perlu ditanyakan seperti daerah tropis yang memiliki insidensi anemia defisiensi besi yang tinggi. Hal utama yang diperhatikan tentang keluhan adalah kecepatan timbulnya penyakit, berat ringannya gejala, dan gejala dominan yang dialami. Pemeriksaan fisik mencakup evaluasi terhadap pucat, ikterus, ptechia, memar, dan organomegali. Tekanan darah, detak jantung, dan frekuensi pernafasan juga perlu dievaluasi.⁸⁸

Pada pemeriksaan penunjang, dilakukan pemeriksaan laboratorium yang terdiri dari pemeriksaan penyaring (*screening test*), pemeriksaan darah seri anemia, pemeriksaan sumsum tulang, dan pemeriksaan khusus yang diperlukan dalam waktu dan kondisi tertentu. *Screening test* dilakukan dengan penghitungan kadar hemoglobin, indeks eritrosit, dan hapusan darah tepi. Tujuannya adalah untuk memastikan dan mengetahui morfologi anemia. Pemeriksaan darah seri anemia mencakup hitung leukosit, trombosit, dan laju endap darah dengan menggunakan alat *automatic hematology analyzer*. Pemeriksaan sumsum tulang memberikan informasi terutama kondisi hematopoiesis pada diagnosis anemia aplastik, megaloblastik, dan kelainan hematologi yang berhubungan dengan eritropoesis. Pemeriksaan khusus dilakukan atas indikasi tertentu seperti pemeriksaan TIBC (*Total Iron Binding Capacity*) pada anemia defisiensi besi.¹⁰

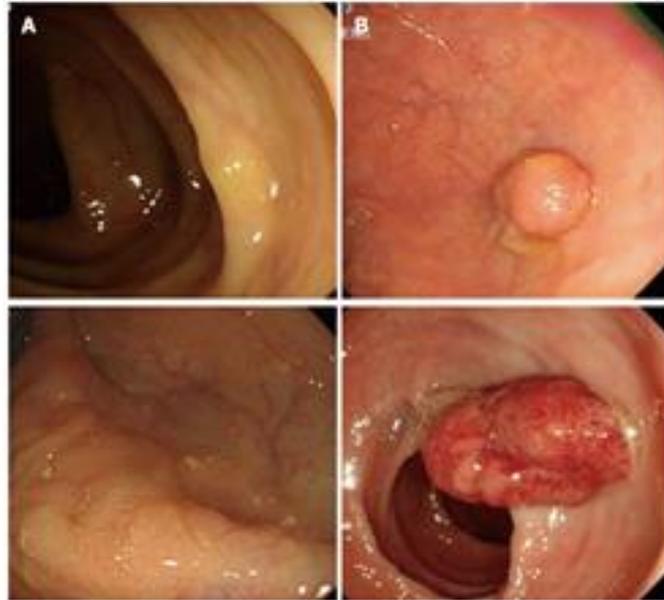
2.3 Hubungan Derajat Anemia dengan Lokasi Tumor pada Karsinoma Kolorektal

Anemia merupakan salah satu gejala dari karsinoma kolorektal. Lokasi terjadinya karsinoma dijelaskan menurut aturan *Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum* dibagi menjadi enam segmen yaitu sekum, kolon asenden, kolon transversal, kolon desenden, kolon sigmoid, dan rektum. Insidensi anemia dilaporkan tinggi pada pasien kanker kolon kanan dengan ukuran besar dan dalam stadium klinis lanjut.⁸⁹ Penelitian yang dilakukan Kanellos et al. pada tahun 2004 pada 86 pasien dengan karsinoma kolon kanan menunjukkan bahwa sebanyak 87,2% pasien dalam keadaan anemia saat didagnosis. Hal ini menunjukkan adanya keterkaitan antara anemia dan kejadian karsinoma kolorektal.¹²

Sebuah penelitian yang dilakukan di *Norwegian University of Science and Technology* pada tahun 2012 menyatakan bahwa prevalensi terjadinya anemia meningkat pada lokasi yang semakin proksimal dari rektum. Anemia ditemukan pada 74,7% pasien dengan karsinoma di sekum atau kolon asendens, 57,1% di kolon transversal, 40% di sigmoid, dan 30,5% di rektum.⁸ Penelitian lain yang dilaksanakan di *Peking Union Medical College Hospital* China pada tahun 2011 terhadap 319 pasien karsinoma kolorektal menjelaskan bahwa terdapat 141 pasien (44,20%) yang mengalami anemia. Dari 141 pasien tersebut, insiden anemia adalah 62,20% pada pasien dengan karsinoma kolon kanan (termasuk sekum), 23,83% pada pasien dengan karsinoma rektal, dan 36,23% pada pasien dengan karsinoma kolon desenden, transversal, atau sigmoid. Dalam penelitian ini juga dijelaskan bahwa lokasi tumor merupakan faktor risiko anemia terkait karsinoma kolorektal.¹³

Pada karsinoma kolorektal, perdarahan merupakan penyebab utama terjadinya anemia. Perdarahan traktus digestivus merupakan penyebab paling sering terjadinya anemia defisiensi besi pada laki-laki dewasa dan urutan kedua pada wanita setelah perdarahan menstruasi. Perdarahan traktus digestivus pada pasien karsinoma kolorektal biasanya bersifat semu sehingga tidak disadari dan mulai disadari saat mulai muncul gejala anemia. Pada anemia akibat perdarahan kronik, jumlah perdarahan lebih sedikit namun berlangsung dalam jangka waktu yang lama. Anemia akibat perdarahan kronik jika tetap berlanjut dapat menjadi anemia defisiensi besi. Dalam hal ini, permukaan tumor juga memiliki pengaruh dimana tumor di kolon kanan memiliki karakteristik *flat appearance* yang lebih rata

sedangkan tumor di kolon kiri memiliki karakteristik polipoid sehingga lebih mudah terlihat dan dideteksi. Hal inilah yang dapat menyebabkan perdarahan yang lama pada kolon kanan.⁹⁰



Gambar 2.6 Gambaran Endoskopi Kolon Kanan (A) dan Kiri (B).⁹¹

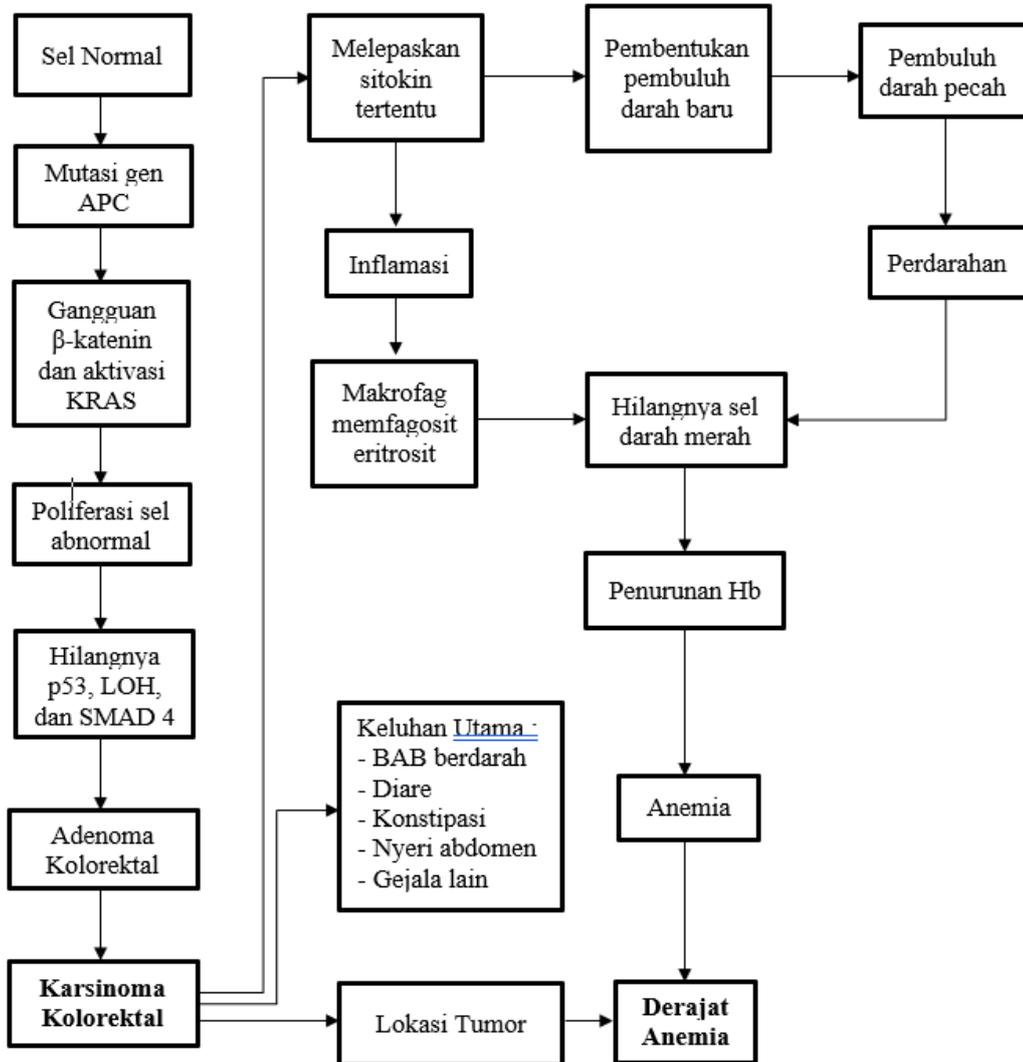
Anemia terlibat dalam penurunan tekanan oksigen dalam lingkungan tumor. Peran anemia dalam mengaktifkan jalur molekuler diatur oleh keadaan hipoksia. Kadar Hb praoperasi berkorelasi dengan ekspresi imunohistokimia HIF1 α dan HIF2 α , LDH5, GLUT1, VEGF, dan BNIP3, serta dengan angiogenesis dan indeks proliferasi sel kanker. Kadar Hb yang rendah (<10 g%) dikaitkan dengan metabolisme anaerobik yang teraktivasi (ekspresi berlebih LDH5) dalam subset tumor yang tidak mengekspresikan HIF1 α . Ekspresi HIF yang berlebihan dikaitkan dengan sejumlah faktor yang berkaitan dengan agresivitas tumor (dinilai sebagai invasi lokal dan metastasis nodal), metabolisme anaerobik dan asidosis intratumoral (LDH5 dan GLUT1), aktivasi gen yang berhubungan dengan nekrosis (BNIP3) dan angiogenesis (VEGF).⁹²

Hipoksia tumor merupakan faktor penting yang berkaitan dengan resistensi tumor terhadap radioterapi dan kemoterapi serta meningkatkan perilaku metastasis. Secara umum diyakini bahwa anemia pasien berkontribusi pada pembentukan kondisi hipoksia intratumoral dengan mengurangi pengiriman oksigen ke jaringan tumor. Transfusi pasien anemia sebelum dimulainya radioterapi adalah praktik standar yang bertujuan untuk memperbaiki oksigenasi sel kanker dan untuk

meningkatkan kemanjuran radioterapi. Upaya untuk meningkatkan oksigenasi tumor dengan meningkatkan jumlah oksigen yang bersirkulasi dapat gagal jika mikrosirkulasi tumor tidak memungkinkan difusi oksigen ke lingkungan tumor. Vaskularisasi yang buruk mencirikan lebih dari setengah tumor manusia, terlepas dari histologi dan diferensiasinya. Ketika kepadatan vaskular yang tinggi terbukti secara mikroskopis, area tumor dengan hipoksia kronis atau intermiten dapat terjadi karena jarak pembuluh yang bervariasi dari tumor sarang, struktur pembuluh darah yang belum matang memungkinkan lumen mudah kollaps dan adanya pembuluh darah buntu.⁹²

Tumor pada karsinoma kolorektal melepaskan bahan kimia tertentu yang merangsang pembentukan pembuluh darah baru terutama di kolon bagian kanan. Saat tumor tumbuh, pembuluh darah akan pecah dan menyebabkan hilangnya sel darah merah. Bahkan jika ada persediaan zat besi yang cukup di dalam darah, peradangan di sekitarnya dapat menyebabkan molekul zat besi menjadi "terperangkap" di dalam sel kekebalan. Saat peradangan berlanjut, ketersediaan zat besi menjadi semakin sedikit, mengakibatkan berkembangnya anemia defisiensi besi. Prevalensi anemia pada kolon bagian kiri lebih sedikit dikarenakan secara fisiologis dominan terjadi penyerapan air dan elektrolit. Selain pengaruh dari inflamasi, ukuran dan jumlah sel tumor juga bermanifestasi dalam anemia dan penurunan ukuran sel darah merah. Hemoglobin darah secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan tumor di kolon bagian kanan dibandingkan bagian kiri dan rektum.⁸⁹

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.7 Kerangka Teori.

BAB 3
KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual.

3.2 Hipotesis Penelitian

H0 : Tidak terdapat hubungan antara derajat anemia dengan lokasi tumor pada pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

H1 : Terdapat hubungan antara derajat anemia dengan lokasi tumor pada pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan menggunakan pendekatan *cross sectional* untuk menganalisis hubungan antara derajat anemia dengan letak tumor pada pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

4.2.1 Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Bagian Bedah Digestif RSUP Dr. M. Djamil Padang.

4.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dari bulan November 2020 - September 2021.

4.3 Populasi, Sampel, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel

4.3.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah pasien dengan hasil diagnosis pasti karsinoma kolorektal periode Januari - Desember 2020 di bagian bedah digestif RSUP Dr. M. Djamil Padang.

4.3.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

4.3.2.1 Kriteria Inklusi

- Pasien karsinoma kolorektal yang dilakukan pemeriksaan laboratorium hemoglobin pertama setelah didagnosis karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
- Pasien karsinoma kolorektal pasca kolonoskopi yang belum mendapatkan terapi.

4.3.2.2 Kriteria Eksklusi

- Pasien karsinoma kolorektal dengan keganasan pada organ lain.
- Pasien karsinoma kolorektal dengan keganasan hematologi.
- Pasien karsinoma kolorektal dengan metastasis.

- Pasien karsinoma kolorektal dengan riwayat anemia karena penyebab lain.
- Pasien karsinoma kolorektal dalam masa kehamilan.
- Pasien karsinoma kolorektal yang memiliki data yang tidak lengkap.

4.3.3 Besar Sampel Penelitian

Perhitungan besar sampel minimal pada penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus analitik komparatif kategorik tidak berpasangan :

$$n = \left(\frac{Z\alpha \sqrt{2PQ} + Z\beta \sqrt{P1Q1+P2Q2}}{P1-P2} \right)^2$$

$$n = \left(\frac{1,96 \sqrt{2 \times 0,35 \times 0,65} + 1,28 \sqrt{(0,5 \times 0,5) + (0,21 \times 0,79)}}{0,3} \right)^2$$

$$n = \left(\frac{1,96 \sqrt{0,455} + 1,28 \sqrt{0,416}}{0,3} \right)^2$$

$$n = 52$$

Keterangan:

- n = Jumlah sampel
- α = Kesalahan tipe satu (5%)
- $Z\alpha$ = Nilai standar alpha (1,96)
- β = Kesalahan tipe dua (10%)
- $Z\beta$ = Nilai standar beta (1,28)
- P1 = Proporsi kelompok karsinoma kolorektal (0,5).⁹³
- P2 = Proporsi kelompok karsinoma kolorektal dengan anemia (0,21).⁹³
- Q1 = 1 – P1 = 0,5
- Q2 = 1 – P2 = 0,79
- P = (P1+P2)/2 = 0,35
- Q = 1 – P = 0,65
- P1 – P2 = Perbedaan proporsi minimal antar kelompok yang dianggap bermakna (0,29)

Berdasarkan perhitungan di atas, maka besar sampel minimal setelah dihitung yaitu sebanyak 52 orang. Besar sampel ditambahkan 10% untuk

menghindari *drop out* sehingga besar sampel akhir setelah dihitung yaitu sebanyak 58 orang.

4.3.4 Teknik Pengambilan Sampel Penelitian

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah menggunakan teknik *simple random sampling*. Teknik *simple random sampling* yaitu pengambilan sampel anggota populasi yang dilakukan secara acak tanpa memperhatikan strata yang ada dalam populasi tersebut.

4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Penelitian

4.4.1 Variabel Penelitian

Dependen (terikat) : Derajat anemia.

Independen (bebas) : Lokasi tumor karsinoma kolorektal.

4.4.2 Definisi Operasional

a. Derajat Anemia

Definisi : Hasil pemeriksaan hemoglobin pada data laboratorium darah rutin saat pasien pertama kali datang ke rumah sakit.

Cara ukur : Observasi data rekam medis.

Alat ukur : Rekam medis

Hasil ukur : 1. Anemia ringan : 10,0 g/dl – batas normal
2. Anemia sedang : 8,0 g/dl – 9,9 g/dl
3. Anemia berat : <8,0 g/dl.⁹⁴

Skala ukur : Ordinal

b. Lokasi Tumor

Definisi : Lokasi karsinoma kolorektal yang tercatat dalam rekam medis pasien dan dibagi berdasarkan klasifikasi dari WHO.

Cara ukur : Observasi data rekam medis.

Alat ukur : Rekam medis

Hasil ukur : 1. Kanan : Kolon asenden, fleksura hepatica, kolon transversum.

2. Kiri : Fleksura lienalis, kolon desenden,
kolon sigmoid, rektum. ³¹

Skala ukur : Nominal

4.5 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien karsinoma kolorektal di Bagian Bedah Digestif RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari - Desember 2020.

4.6 Prosedur Pengumpulan Data

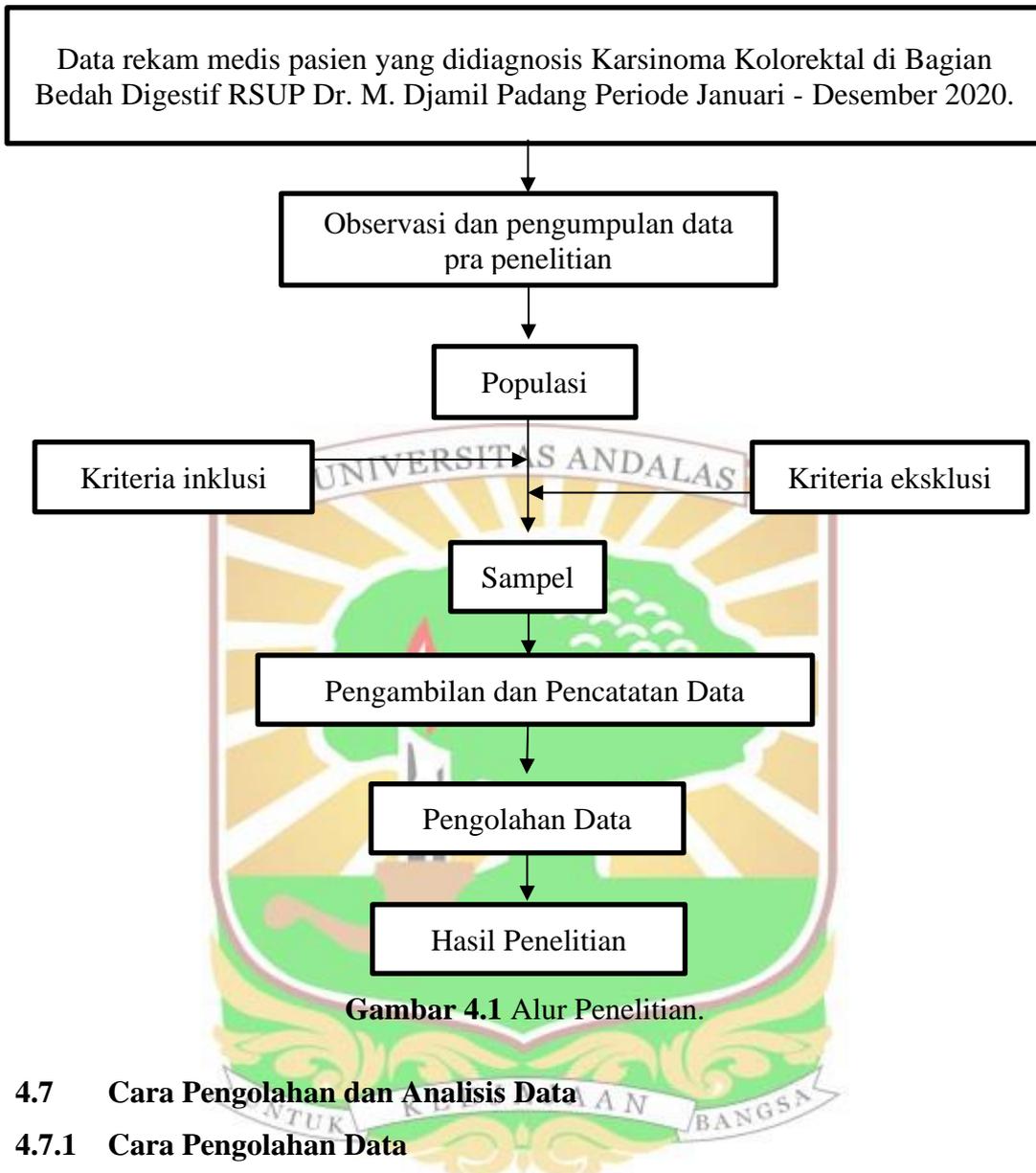
4.6.1 Tahap Persiapan

Pengumpulan data mengenai identitas, usia, jenis kelamin, keluhan utama, lokasi tumor, dan derajat anemia sebelumnya pada pasien dilakukan melalui data sekunder yang diperoleh dari data rekam medik pasien karsinoma kolorektal di bagian Bedah Digestif RSUP. Dr. M. Djamil Padang pada Januari 2020 sampai dengan Desember 2020. Untuk itu, diperlukan izin pencatatan rekam medik dari pihak RSUP. Dr. M. Djamil Padang melalui rekomendasi tertulis dari Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

4.6.2 Tahap Pengambilan Data

Data diambil berdasarkan rekam medis pasien dengan diagnosis pasti karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2020 hingga Desember 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terdapat kriteria eksklusi.

4.6.2 Alur Penelitian



4.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data

4.7.1 Cara Pengolahan Data

Data yang telah didapatkan diolah dengan melakukan *editing*, *coding*, *data entry*, dan *cleaning* menggunakan program *Statistical Package for the Sosial Science* (SPSS).

- *Editing*

Proses editing bertujuan untuk memeriksa kelengkapan dan kejelasan data yang dikumpulkan, sehingga bila ada data yang tidak tepat atau belum lengkap dapat langsung diperbaiki dan dilengkapi. Proses ini dilakukan ditempat pengambilan sampel.

- **Coding**

Proses *coding* merupakan proses pemberian kode atau tanda berupa simbol pada masing - masing data yang diperoleh dengan menggunakan kode atau nomor tertentu. Proses *coding* bertujuan untuk mempercepat dalam memasukkan data dan mempermudah dalam menganalisis data.

- **Entry Data**

Proses *entry data* merupakan proses pemasukkan data yang telah selesai dilakukan proses *coding* ke dalam *software* komputer. Proses *entry data* bertujuan agar data yang diperoleh dapat dianalisis. Proses ini menggunakan *software Statistical Package for the Sosial Science (SPSS)*.

- **Cleaning**

Proses *cleaning* merupakan kegiatan pengecekan kembali data yang sudah dimasukkan, untuk mengetahui adanya kesalahan kode, ketidaklengkapan data, dan sebagainya, kemudian dikoreksi sehingga nilai yang ada sesuai dengan hasil pengumpulan data dan dapat diolah serta dianalisis dengan tepat dan benar.

4.7.2 Analisis Data

Data akan disajikan dalam bentuk tabel dengan menggunakan analisis univariat dan bivariat.

- **Analisis Univariat**

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui gambaran distribusi frekuensi masing-masing variabel. Penyajian data disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan diagram batang. Data yang akan dianalisis pada penelitian ini yaitu karakteristik usia, jenis kelamin, dan keluhan utama serta distribusi frekuensi pasien karsinoma kolorektal berdasarkan derajat anemia dan lokasi tumor.

- **Analisis Bivariat**

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara dua variabel yaitu variabel dependen (derajat anemia) dan variabel independen (lokasi tumor karsinoma kolorektal) yang disajikan dalam narasi dan tabel. Analisis yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji *Chi-Square*.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian analitik di RSUP Dr. M. Djamil Padang ini ditemukan pasien karsinoma kolorektal pada tahun 2020 adalah sebanyak 166 orang. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi adalah sebanyak 58 orang. Berdasarkan penelitian ini, maka dapat diperoleh hasil sebagai berikut :

5.1 Karakteristik Pasien Karsinoma Kolorektal

Karakteristik pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari - Desember 2021 berdasarkan usia dan jenis kelamin dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 5.1.1.1 Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien Kolorektal.

Karakteristik	Frekuensi (%) (n=58)
Usia	
< 40 tahun	8 (13,8)
40-50 tahun	20 (34,5)
51-60 tahun	18 (31)
>60 tahun	12 (20,7)
Rata – rata	52
Max - Min	25-87
Jenis Kelamin	
Laki - laki	30 (51,7)
Perempuan	28 (48,3)

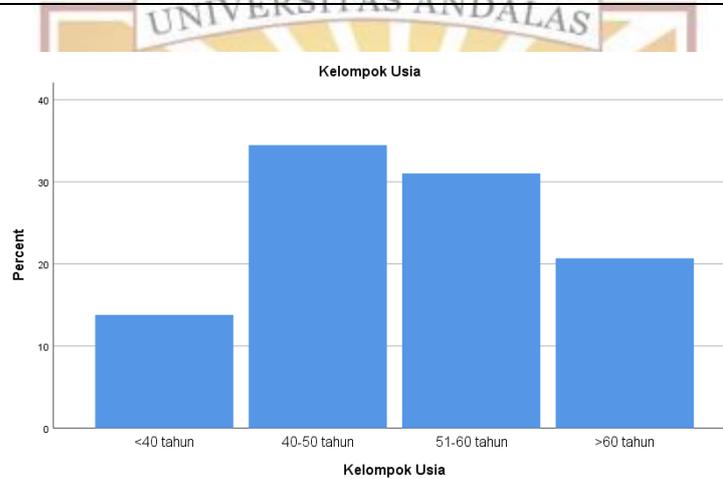
Pada tabel 5.1.1 di atas dapat dilihat bahwa pada penelitian ini sebagian besar pasien karsinoma kolorektal adalah berusia ≥ 50 tahun (51,7%). Rata - rata usia pasien adalah 52 tahun dan paling banyak pada kelompok usia 40-50 tahun. Usia paling muda pada sampel penelitian ini adalah 25 tahun dan yang paling tua adalah 87 tahun. Pasien karsinoma kolorektal laki-laki sedikit lebih banyak daripada pasien karsinoma kolorektal perempuan.

Rasio jumlah pasien karsinoma kolorektal dengan jenis kelamin laki-laki dan perempuan tidak terlalu besar yaitu laki-laki sebanyak 30 orang (51,7%) dan perempuan sebanyak 28 orang (48,3%). Pada tabel 5.1.1.2 dapat dilihat proporsi pasien karsinoma kolorektal jenis kelamin laki-laki paling banyak diatas usia 50

tahun (30%), sedangkan pada pasien perempuan yang paling banyak adalah usia 40-50 tahun (20%).

Tabel 5.1.1.2 Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien Kolorektal.

Usia	Jenis Kelamin	
	Laki - Laki	Perempuan
	f (%) (n=58)	f (%) (n=58)
< 40 tahun	4 (6)	4 (6)
40-50 tahun	8 (13)	12 (20)
51-60 tahun	9 (15)	9 (15)
>60 tahun	9 (15)	3 (5)



Gambar 5.1 Distribusi Kelompok Usia

Karakteristik pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari - Desember 2020 berdasarkan keluhan utama dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.1.2 Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien Kolorektal berdasarkan Keluhan Utama

Keluhan Utama	Kolon kiri	Kolon kanan
	f (%) (n=58)	f (%) (n=58)
BAB Berdarah	22 (41,4)	3 (3,4)
Nyeri Abdomen	11 (31)	7 (12)
Konstipasi	5 (13,8)	2 (3,4)
Diare	2 (5,2)	-
Gejala lain	6 (8,6)	-

Pada tabel 5.1.2 di atas dapat dilihat bahwa pada penelitian ini sebagian besar pasien karsinoma kolorektal pada kolon bagian kiri mengalami gejala buang air besar berdarah sebanyak 22 orang (41,4%), diikuti oleh nyeri abdomen sebanyak 11 orang (31%). Pada kolon bagian kanan, keluhan utama terbanyak yang dialami pasien karsinoma kolorektal adalah nyeri abdomen sebanyak 7 orang (12%).

5.2 Distribusi Frekuensi Pasien Karsinoma Kolorektal berdasarkan Derajat Anemia

Distribusi frekuensi pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari - Desember 2020 berdasarkan derajat anemia dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.2 Distribusi Frekuensi Pasien Karsinoma Kolorektal dengan Anemia di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan Derajat Anemia.

Derajat Anemia	Frekuensi (%) (n=58)
Ringan	27 (46,6)
Sedang	18 (31)
Berat	13 (22,4)

Dari tabel 5.2 dapat dilihat bahwa pasien karsinoma kolorektal yang menjadi subyek penelitian termasuk dalam kategori anemia ringan sebanyak 27 orang (46,6%), anemia sedang sebanyak 18 orang (31,0%), dan anemia berat sebanyak 13 orang (22,4%). Pada penelitian ini didapatkan bahwa mayoritas pasien karsinoma kolorektal mengalami anemia derajat ringan.

5.3 Distribusi Frekuensi Pasien Karsinoma Kolorektal berdasarkan Lokasi Tumor

Karakteristik pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari - Desember 2020 berdasarkan lokasi tumor dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.3.1 Distribusi Frekuensi Pasien Karsinoma Kolorektal dengan Anemia di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan lokasi tumor.

Lokasi Tumor	Frekuensi (%) (n=58)
Kanan	12 (20,7)
Kiri	46 (79,3)

Tabel 5.3.2 Distribusi Frekuensi Pasien Karsinoma Kolorektal dengan Anemia di RSUP Dr. M. Djamil Padang berdasarkan lokasi tumor.

Lokasi Tumor	Frekuensi (%) (n=58)
Colon Ascenden	8 (13,8)
Fleksura Hepatica	1 (1,7)
Colon Transversum	2 (3,4)
Colon Descenden	1 (1,7)
Colon Sigmoid	7 (12,1)
Rektum	39 (67,2)

Dari tabel 5.3.1 dan tabel 5.3.2 dapat dilihat bahwa pasien karsinoma kolorektal yang lokasi tumor berada di sisi kanan adalah sebesar 20,7% dan pasien kanker kolorektal dengan lokasi tumor di sisi kiri sebesar 79,3%. Pada penelitian ini didapatkan hasil berupa karsinoma kolorektal lebih banyak terjadi di kolon bagian kiri daripada bagian kanan, dengan lokasi spesifik terbanyak yaitu di rektum (63,8%).

5.4 Analisis Hubungan Derajat Anemia dengan Lokasi Tumor pada Pasien Karsinoma Kolorektal

Hasil analisis hubungan antara derajat anemia lokasi tumor pada pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari - Desember 2020 dapat dilihat pada tabel berikut:

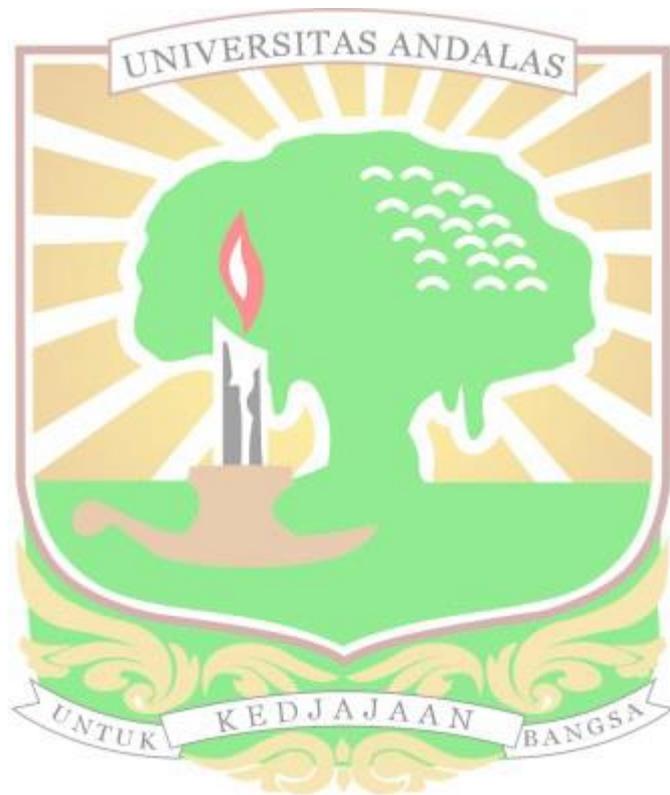
Tabel 5.4 Analisis Hubungan Derajat Anemia dengan Lokasi Tumor pada Pasien Karsinoma Kolorektal.

Lokasi Tumor	Kategori			ρ
	Anemia Ringan	Anemia Sedang	Anemia Berat	
	f (%) (n=58)	f (%) (n=58)	f (%) (n=58)	
Kolon kiri	22 (37,9)	17 (29,3)	7 (12,1)	0,034
Kolon kanan	4 (6,9)	2 (3,4)	6 (10,3)	

Berdasarkan tabel 5.4 di atas, hasil penelitian didapatkan pasien karsinoma kolorektal yang mengalami anemia di kolon bagian kiri, yaitu anemia derajat ringan sebanyak 22 orang (37,9%), anemia derajat sedang sebanyak 17 orang (29,3%) dan anemia derajat berat sebanyak 7 orang (12,1%). Pada pasien karsinoma kolorektal dengan lokasi tumor di kolon bagian kanan didapatkan hasil berupa anemia derajat ringan sebanyak 4 orang (6,9%), anemia derajat sedang sebanyak 2 orang (3,4%)

dan terdapat 6 orang (10,3%) yang mengalami anemia derajat berat. Anemia derajat ringan lebih banyak dijumpai pada tumor di kolon kiri sedangkan anemia derajat berat lebih sering dijumpai pada lokasi tumor di kolon kanan.

Hasil analisis hubungan derajat anemia dengan lokasi tumor pada pasien karsinoma kolorektal dianalisis secara bivariat melalui komputerisasi. Hasil analisis bivariat diambil dari nilai uji *Chi-Square*. Berdasarkan hasil analisis dengan uji *Chi-Square* didapatkan nilai signifikansi $p = 0,034$ yang artinya $p < 0,05$. Maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara derajat anemia dengan lokasi tumor pada pasien karsinoma kolorektal di penelitian ini.



BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Gambaran Karakteristik Pasien berdasarkan Usia

Pada penelitian ini didapatkan pasien karsinoma kolorektal lebih banyak pada usia ≥ 50 tahun, yaitu sebanyak 30 orang (51,7%) dan pasien karsinoma kolorektal yang di bawah 50 tahun yaitu sebanyak 20 orang (48,3%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di *Kailuan General Hospital, China* pada tahun 2020 yang menjelaskan bahwa faktor risiko utama untuk terjadinya karsinoma kolorektal adalah usia tua dengan risiko lebih tinggi pada kelompok usia yang lebih dari 50 tahun (58,78%) daripada kelompok usia yang kurang dari 50 tahun (41,22%).⁹⁵ Penelitian lain yang dilakukan oleh Keum *et al* dari *Harvard Medical School* tahun 2019 juga mendapatkan hasil yang serupa dimana pasien karsinoma kolorektal lebih banyak yang berusia ≥ 50 tahun yaitu sebanyak 240 kejadian dari 100.000 jiwa dan pasien karsinoma kolorektal yang berusia < 50 tahun adalah sebanyak 15 kejadian dari 100.000 jiwa dengan usia dengan insidensi terbanyak adalah 65-79 tahun.⁹⁶

Pada penelitian ini juga didapatkan kelompok usia paling banyak adalah usia 40-50 tahun yaitu sebanyak 20 orang (34,5%). Hasil ini memiliki kemiripan dengan penelitian yang dilakukan oleh Guo *et al* tahun 2019 yang mendapatkan bahwa usia rata - rata pasien karsinoma kolorektal adalah 40-59 tahun yaitu sebesar 35,37% dan diikuti oleh kelompok usia ≥ 60 tahun yaitu sebesar 23,41%.⁹⁵ Usia rata-rata pasien pada penelitian ini adalah 52 tahun. Pada penelitian yang dilaksanakan di RS Prof. Dr. R. D. Kandou dan *Siloam Hospital* Manado tahun 2016-2017 didapatkan hasil yang mirip dengan penelitian ini yaitu usia rata - rata pasien karsinoma kolorektal adalah 53 tahun.⁹⁷ Penelitian yang dilakukan di RSUP H. Adam Malik Medan pada tahun 2015 juga memiliki hasil yang tidak jauh berbeda yaitu usia rata - rata pasien karsinoma kolorektal adalah 56,5 tahun.⁹⁸

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Millan *et al* pada tahun 2015, sekitar 60% pasien karsinoma kolorektal berusia >50 tahun pada saat diagnosis. Banyak dari pasien yang berusia lebih tua memiliki masalah kelemahan dan komorbiditas sehingga rentan terjadi penurunan sistem imun. Komorbiditas seperti

obesitas dan diabetes memiliki kemungkinan interaksi dengan gen alel yang berujung pada peningkatan insidensi karsinoma kolorektal. Selain itu, kerentanan terhadap pengobatan juga memiliki pengaruh dimana pemilihan terapi dengan tujuan memaksimalkan efektivitas dan menghindari komplikasi.⁹⁹

Usia dapat menjadi predisposisi kanker melalui beberapa mekanisme yaitu akumulasi jaringan sel pada tahap akhir karsinogenesis, perubahan dalam homeostasis khususnya perubahan dalam sistem kekebalan tubuh, dan ketidakstabilan telomer yang menghubungkan penuaan dan peningkatan risiko kanker. Peningkatan kerentanan terhadap efek promotor tumor ditemukan pada manusia tua. Progresi dari karsinoma dimulai dari ketidakstabilan genetik yang menyebabkan mutasi pada siklus sel di tingkat gen dan menyebabkan ekspresi dari gen yang tidak dapat mati, ekspresi beberapa onkogen, serta inaktivasi dari anti-onkogen (p53).¹⁰⁰

Karsinoma kolorektal lebih banyak terdeteksi saat usia tua disebabkan karena perkembangan dari awal hingga timbul manifestasi klinis membutuhkan waktu yang cukup lama. Perkembangan karsinoma kolorektal menjadi lebih cepat setelah usia 50 tahun terjadi akibat sistem imun manusia pada usia tua sudah mengalami penurunan. Keadaan lansia yang cenderung bersifat multipatologi juga dapat menjadi faktor pemberat perkembangan karsinoma kolorektal. Namun di era globalisasi ini, kejadian karsinoma kolorektal juga sudah mulai meningkat pada usia yang lebih muda akibat perubahan gaya hidup dan pola makan yang tidak sehat.¹⁰¹

6.2 Gambaran Karakteristik Pasien berdasarkan Jenis Kelamin

Pada penelitian ini didapatkan pasien karsinoma kolorektal laki - laki yaitu sebanyak 30 orang (51,7%) sedikit lebih banyak daripada perempuan yaitu sebanyak 28 orang (48,3%). Pada laki-laki, usia terbanyak terkena karsinoma kolorektal adalah usia diatas 50 tahun yaitu sebanyak 18 orang (30%) dan pada perempuan adalah usia 40-50 tahun sebanyak 12 orang (20%). Hasil penelitian ini memiliki kemiripan dengan penelitian yang dilakukan oleh Peedikayil *et al* tahun 2009 di India yang menyatakan bahwa insiden karsinoma kolorektal lebih tinggi pada laki - laki daripada perempuan yaitu 377,2 : 304,3 per 100.000 orang/tahun, dengan nilai $p < 0,001$.¹⁰² Penelitian lain yang dilakukan oleh Wan *et al* tahun 2019

juga mendapatkan hasil serupa dimana terdapat 113 orang (51,3%) pasien karsinoma kolorektal yang berjenis kelamin laki - laki dan 107 orang (48,6%) yang berjenis kelamin perempuan dengan perbedaan yang tidak signifikan.⁹⁵

Dalam penelitian Lesko *et al* tahun 2020 menyatakan bahwa laki - laki lebih sering terpapar faktor-faktor risiko untuk pengembangan karsinoma kolorektal seperti merokok, konsumsi alkohol dan status hormon laki - laki juga berkontribusi dalam beberapa cara untuk karsinogenesis karsinoma kolorektal.¹⁰³ Pada penelitian yang dilakukan oleh Yang *et al* tahun 2020 juga mendapatkan hasil yang serupa dimana laki - laki lebih banyak daripada perempuan pada pasien karsinoma kolorektal. Penelitian tersebut dilakukan terhadap 609 pasien karsinoma kolorektal dimana didapatkan 370 orang adalah laki - laki dan 239 orang perempuan. Penelitian tersebut menyatakan bahwa hormon seks merupakan dasar yang paling kuat untuk membuktikan pengaruh jenis kelamin terhadap kejadian karsinoma kolorektal. Perbedaan rasio estrogen / testosteron (rasio E/T) memiliki pengaruh yang berlawanan terhadap kejadian karsinoma kolorektal pada laki - laki dan perempuan. Rasio E/T yang tinggi melindungi risiko terjadinya karsinoma kolorektal pada perempuan, tetapi akan menjadi sebaliknya pada laki - laki.¹⁰⁴

Penelitian lain di Korea Selatan yang dilakukan oleh Kim *et al* tahun 2014 menyatakan bahwa perempuan usia muda kemungkinan memiliki insiden karsinoma kolorektal yang lebih rendah daripada laki - laki. Hal itu disebabkan karena hormon estrogen pada perempuan dapat memberikan berbagai macam efek proteksi melalui reseptor estrogen, ER α dan ER β . ER β dikaitkan sebagai anti-proliferasi dan apoptosis. Rasio ER α /ER β berperan penting dalam perlindungan terhadap karsinogenesis karsinoma kolorektal. Pada perempuan usia tua, estrogen memiliki fungsi protektif terhadap karsinogenesis karsinoma.⁹¹

Perempuan pada usia menopause mengalami penurunan sintesis hormon estrogen yang biasanya terjadi pada usia 40 tahun. Penurunan estrogen ini berhubungan dengan berkurangnya efek proteksi estrogen terhadap karsinogenesis sehingga insidensi karsinoma kolorektal pada perempuan usia tua meningkat seperti yang ditemukan pada penelitian ini.⁹¹ Tingginya insidensi pada perempuan terutama di Sumatera Barat juga dapat dipengaruhi oleh pola diet tinggi lemak dan kolesterol serta rendah serat yang berhubungan dengan obesitas dan hiperlipidemia.

Obesitas dan hiperlipidemia adalah faktor resiko terjadinya karsinoma kolorektal melalui disregulasi adipositokin yang menyebabkan inisiasi karsinogenesis dan proliferasi sel abnormal.¹⁷

6.3 Gambaran Karakteristik Pasien Berdasarkan Keluhan Utama

Pada penelitian ini didapatkan keluhan utama yang paling banyak dialami oleh pasien karsinoma kolorektal adalah buang air besar berdarah yaitu sebanyak 43% dari seluruh pasien yang diteliti. Terdapat perbedaan antara kolon kanan dan kiri mengenai keluhan utama yang paling sering dialami. Karsinoma di kolon bagian kiri menunjukkan keluhan utama terbanyak adalah buang air besar berdarah sebanyak 48% pasien. Hal yang berbeda ditemukan pada karsinoma kolorektal bagian kanan yaitu keluhan utama terbanyak adalah nyeri abdomen (58,3%).

Hasil ini didukung oleh penelitian di RSUP Adam Malik Medan bahwa keluhan utama yang sering terjadi adalah buang air besar berdarah sebanyak 26 kasus (32,1%), diikuti dengan keluhan nyeri abdomen sebanyak 25 orang (30,9%), keluhan sulit buang air besar sebanyak 16 orang (19,8%), dan keluhan diare sebanyak 4 orang (4,9%) dan yang paling sedikit adalah dengan keluhan nyeri saat buang air besar sebanyak 2 orang (2,5%).¹⁰⁵ Penelitian lain yang dilakukan oleh Baran *et al* pada tahun 2018 juga menunjukkan bahwa keluhan utama terbanyak adalah perdarahan pada rektum (89%) dan nyeri abdomen (58%).⁹⁰

Perbedaan lokasi tumor ini akan menimbulkan keluhan atau gejala yang berbeda pada pasien. Tumor di kolon proksimal akan menunjukkan gejala berupa nyeri abdomen, anemia, dan teraba masa di abdomen. Sementara di bagian rektum atau kolon distal biasanya akan timbul gejala perdarahan per-anum dan juga perubahan pola defekasi seperti konstipasi. Perdarahan per-anum dan konstipasi kemungkinan besar disebabkan oleh tumor yang berada di bagian distal. Hal ini terjadi karena tumor di bagian distal sering menimbulkan stenosis dan obstruksi karena feses menjadi padat. Akibatnya terjadinya perubahan pola defekasi seperti konstipasi dan tenesmus yaitu keinginan buang air besar sering dan perasaan tidak nyaman saat buang air besar.¹⁰²

Feses yang padat dapat bergesekan dengan tumor dan akan mengakibatkan terjadinya perdarahan sehingga menimbulkan gejala perdarahan per anum. Feses yang terhambat ini kemudian dapat menyebabkan nyeri akibat dinding usus besar

berusaha mendorong feces keluar. Hal ini sama dengan yang didapatkan pada penelitian ini bahwa buang air besar berdarah adalah gejala terbanyak yang diderita oleh pasien karsinoma kolorektal diikuti nyeri abdomen. Anemia pada pasien karsinoma kolorektal kemungkinan besar disebabkan oleh tumor dibagian proksimal atau kolon bagian kanan. Tumor di kolon kanan dapat menyebabkan sakit perut yang tidak jelas, tetapi tidak muncul dengan obstruksi atau perubahan kebiasaan buang air besar dikarenakan karakter feces yang lebih cair dan diameter kolon lebih besar. Gejala lain seperti kelemahan, penurunan berat badan, atau anemia akibat kehilangan darah kronis dapat menyertai karsinoma kolorektal sisi kanan.¹⁰²

Karsinoma kolorektal pada fase lanjut akan timbul gejala berdasarkan penyebaran tumor. Invasi luas tumor kedalam kavum pelvis akan menimbulkan nyeri pada daerah lumbosakral, iskialgia dan neuralgia daerah obturatoria, invasi ke mukosa vagina dan vesika urinaria akan menimbulkan perdarahan per vaginam atau hematuria, bila parah dapat timbul fistel rektovaginal, fistel rektovesikal, tumor yang semakin besar dapat menyebabkan obstruksi pada ureter bilateral, uretra, saluran limfatik dan vena iliaka yang kemudian akan menimbulkan anuria, uremia, retensi urin dan udem pada tungkai, *scrotal* dan labial. Tumor yang mengalami perforasi menimbulkan peritonitis akut dan abses abdomen. Metastasis jauh seperti ke hati menimbulkan hepatomegali, ikterus dan asites. Metastasis ke paru menimbulkan batuk, nafas cepat dan hemoptisis, dan metastasis ke otak dapat menyebabkan koma.¹⁰⁶

6.4 Gambaran Kejadian Karsinoma Kolorektal berdasarkan Derajat Anemia

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa kejadian anemia terbanyak pada pasien karsinoma kolorektal secara keseluruhan adalah anemia derajat ringan sebanyak 26 kasus (44,8%), diikuti anemia sedang pada 19 pasien (32,8%) dan anemia berat sebanyak 13 pasien (22,4%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Aisyah pada tahun 2013 di RSUD dr. Soedarso Pontianak mendapatkan bahwa lebih dari 90% pasien karsinoma kolorektal mengalami anemia sebelum dilakukan terapi dan anemia derajat ringan merupakan anemia terbanyak yang dialami pasien dengan persentase 48,6%.¹⁰⁷ Penelitian lain yang

dilakukan oleh Aini pada tahun 2011 di RSUD Kariadi Semarang juga menunjukkan hal yang sama bahwa derajat anemia terbanyak yang dialami pasien adalah anemia derajat ringan sebanyak 79 kasus (69%).¹⁵

Hasil pada penelitian ini juga serupa dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Beale *et al* dimana 69% pasien kanker kolorektal mengalami anemia.¹⁰⁸ Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Chao Hung Ho *et al* mendapatkan hasil 51% pasien kanker kolorektal dalam kondisi anemia.¹⁰⁹ Pada penelitian ini didapatkan data bahwa anemia derajat berat lebih banyak dijumpai pada keganasan di kolon kanan. Kanellos *et al* secara khusus meneliti tentang anemia sebagai gejala karsinoma kolon kanan. Dari penelitian tersebut diperoleh data sebanyak 87.2% pasien keganasan di kolon kanan menderita anemia derajat berat tanpa ada perbedaan bermakna untuk kedua jenis kelamin.¹²

Anemia pada pasien keganasan secara umum memang sering terjadi terkait dengan penyebab dan mekanisme yang kompleks dan multifaktor. Pada keganasan kolorektal sebagaimana keganasan saluran cerna yang lain, anemia yang terjadi dikaitkan dengan perdarahan akut ataupun kronik. Kehilangan darah berakibat pada defisiensi zat besi yang mengarah pada anemia defisiensi besi. Zat besi memiliki keterlibatan dalam energi seluler dan proses pertumbuhan sehingga kadar zat besi yang tinggi ditemukan dalam sel kanker dan digunakan untuk meningkatkan sinyal onkogenik. Selain itu, ferritin yang berfungsi untuk penyimpanan dan mencegah kelebihan zat besi pada karsinoma mengalami degradasi oleh autofagosom sehingga cadangan besi sel berkurang.⁹²

Pendarahan dari tumor di kolon proksimal (kanan) lebih banyak dan lebih mungkin tersembunyi daripada perdarahan dari sisi kiri. Pendarahan tersembunyi menyebabkan gejala anemia yang perlahan-lahan memburuk. Gejala-gejala ini jauh lebih tidak mengkhawatirkan daripada perdarahan yang lebih sering terlihat pada kanker distal. Hal ini dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis keganasan, dan mungkin sampai tingkat tertentu menjelaskan mengapa pasien dengan tumor proksimal lebih sering mengalami anemia.¹¹⁰

6.5 Gambaran Kejadian Karsinoma Kolorektal berdasarkan Lokasi Tumor

Pada penelitian ini, lokasi tumor lebih banyak ditemukan di kolon bagian kiri dengan lokasi terbanyak yaitu rektum (67,2%). Hal ini sesuai dengan data Unit Endoskopi Divisi Gastroenterologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM pada tahun 2005 dimana lokasi terbanyak karsinoma kolorektal ada di rektum (51.5%).⁴ Selain itu, penelitian yang dilakukan di RSUP Kariadi Semarang pada tahun 2011 yang menunjukkan lokasi tumor berada di rektum pada 60% pasien karsinoma kolorektal.¹⁵

Lokasi tumor merupakan faktor yang penting untuk kejadian karsinoma kolorektal karena berkaitan dengan gejala klinis yang dialami oleh pasien. Lokasi tumor juga berdampak terhadap prognosis kanker kolorektal. Divisi Gastroenterologi FKUI menjelaskan bahwa tumor yang berada di kolon bagian kanan memiliki 5-year survival rate lebih buruk daripada yang berada bagian kiri karena pada kolon bagian kanan lebih sering terdiagnosis di periode stadium lanjut. Selain itu, nyeri pada kolon kiri lebih nyata daripada kolon kanan.⁴

Secara embriologis, kolon kanan usus besar muncul dari *midgut* sedangkan kolon kiri muncul dari *hindgut*. Kolon transversum terdiri dari bagian-bagian dari kedua struktur. Diperkirakan bahwa lebih banyak kolon transversum berasal dari *midgut* daripada dari *hindgut*. Tumor pada kolon kiri bersifat polipoid tingginya lebih dari satu setengah diameternya. Sebaliknya, tumor pada kolon kanan dengan permukaan rata yang tingginya kurang dari satu setengah diameternya. Tumor sisi kanan menunjukkan karakteristik adenokarsinoma mucinous dan tumor sisi kiri menunjukkan adenokarsinoma tubular, vili, dan tipikal.⁴

Karsinoma kolorektal pada kolon kiri memiliki morfologi polipoid sehingga lebih mudah untuk mendeteksinya dengan kolonoskopi pada tahap awal karsinogenesis berbeda dengan sisi kanan yang memiliki morfologi datar dan sulit dideteksi. Pasien karsinoma kolorektal sisi kanan cenderung memiliki tumor stadium lanjut dan lebih besar yang seringkali berdiferensiasi buruk. Selain bentuk morfologinya, susunan genom karsinoma kolorektal sisi kanan dan kiri sangat berbeda satu sama lain. Pasien karsinoma kolorektal sisi kanan cenderung memiliki lebih banyak tumor dengan ketidakstabilan mikrosatelit (tinggi MSI), sedangkan

pasien karsinoma kolorektal sisi kiri cenderung memiliki tumor dengan ketidakstabilan kromosom (tinggi CIN).⁹⁰

Insidensi karsinoma kolorektal di sisi kiri lebih sering terjadi daripada karsinoma kolorektal di sisi kanan. Tumor sisi kanan lebih mungkin berkembang pada pasien yang memiliki kecenderungan genetik untuk kanker kolorektal, termasuk mereka dengan sindrom Lynch atau ketidakstabilan mikrosatelit. Lebih mudah untuk mendeteksi tumor pada karsinoma kolorektal di kolon kiri daripada di kolon kanan karena adenoma berukuran kecil pada kolon kiri di tahap awal dengan skrining kolonoskopi. Tumor karsinoma kolorektal sisi kanan masih dapat dideteksi pada tahap awal, tetapi dengan jauh lebih sulit daripada tumor di kolon kiri karena morfologi datar (*flat like morphology*). Oleh karena itu, tumor pada karsinoma kolorektal sisi kanan biasanya terdeteksi pada stadium yang lebih lanjut daripada tumor pada kolon kiri karena memiliki karakteristik ukuran lebih besar.¹⁰²

Lokasi tumor juga berpengaruh terhadap prognosis pasien kedepannya, seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Firmansyah pada tahun 2017 bahwa pasien dengan tumor yang berada di kolon kanan memiliki prognosis yang lebih buruk. Pada karsinoma kolorektal stadium III dan IV menunjukkan kelangsungan hidup pasien karsinoma kolorektal sisi kanan yang lebih buruk, sedangkan pada pasien stadium I dan II menunjukkan kelangsungan hidup lebih baik daripada pasien LCRC. Dalam hal metastasis, tumor di distal rektum lebih sering diawali di paru-paru dibanding dengan tumor di kolon proksimal yang lebih sering diawali di hepar. Perbedaan pola metastasis ini terjadi karena pada kolon, vena akan bermuara ke vena porta sementara pada distal rektum vena akan bermuara ke vena cava inferior.¹¹¹

6.6 Analisis Hubungan Derajat Anemia dengan Lokasi Tumor pada Pasien Karsinoma Kolorektal

Penelitian ini memperoleh hasil berupa anemia derajat ringan lebih sering ditemui pada pasien karsinoma kolorektal dengan lokasi tumor di kolon kiri (47,8%) dibandingkan dengan kolon kanan (33,3%). Anemia derajat sedang lebih sering ditemui pada pasien dengan lokasi tumor di kolon kiri sebesar 47,8% sedangkan kolon kanan sebesar 16,6%. Anemia derajat berat lebih sering terjadi di kolon kanan dengan persentase masing-masing sebesar 50% sedangkan pada

pasien dengan lokasi tumor di sisi kiri sebesar 15,2%. Hubungan antara lokasi dan derajat anemia ini signifikan secara statistik dengan nilai signifikansi $p = 0,034$ sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan derajat anemia dengan lokasi tumor pada pasien karsinoma kolorektal.

Hasil pada penelitian ini memiliki kemiripan dengan penelitian yang dilakukan oleh Muhammad Rizqhan di RS Kariadi Semarang pada tahun 2014 menunjukkan bahwa anemia ringan dan sedang lebih sering ditemui pada pasien karsinoma kolorektal dengan lokasi tumor di sisi kiri dibandingkan dengan yang kanan. Sebaliknya anemia derajat ringan lebih banyak ditemukan pada kasus karsinoma kolorektal sisi kanan.¹¹⁵ Penelitian oleh Chao Hung Ho *et al* menemukan sebanyak 74% pasien karsinoma kolorektal dengan lokasi tumor di kolon kanan menderita anemia dan 44% pasien kanker kolorektal dengan lokasi tumor di kolon kiri. Dalam penelitian tersebut ditemukan bahwa lokasi tumor di kolon kanan merupakan salah satu faktor yang signifikan terjadinya anemia pada pasien kanker kolorektal.¹⁰⁹ Penelitian oleh Spell *et al* menunjukkan bahwa 69% pasien kanker kolon dengan lokasi tumor di sisi kanan mengalami anemia dan 44% pasien kanker kolon dengan lokasi tumor di sisi kiri mengalami anemia.¹¹² Penelitian oleh Al Saeed *et al* menunjukkan bahwa pasien dengan lokasi tumor di sebelah kanan memiliki nilai hemoglobin yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan lokasi tumor di kiri dengan nilai $p=0,001$.¹¹³

Penelitian yang dilakukan oleh Beale *et al*, mayoritas pasien yang baru didiagnosis kanker kolorektal berada dalam kondisi defisiensi zat besi. Hal ini dibuktikan dengan melakukan pengukuran serum ferritin dan saturasi tranferin pada pasien yang didiagnosis kanker kolorektal melalui pemeriksaan *fecal occult blood screening*. Hasil penelitiannya juga membuktikan bahwa pasien dengan karsinoma kolorektal dengan lokasi tumor di sisi kanan sebanyak 69% kasus mengalami anemia defisiensi besi yang disebabkan oleh perdarahan tumor intraluminal, keganasan yang diinduksi inflamasi, atau kombinasi keduanya.¹⁰⁸ Penelitian lain tentang anemia pada pasien karsinoma kolorektal menunjukkan bahwa pada pemeriksaan laboratorium darah rutin pasien ditemukan morfologi eritrosit mikrositik hipokromik. Pasien dengan lokasi tumor di kolon bagian kanan lebih rentan mengalami

anemia defisiensi besi daripada kolon kiri. Selain karena progresivitas tumor, hal ini juga dipengaruhi oleh peningkatan inflamasi sistemik.¹¹⁴

Anemia yang terjadi pada pasien dengan lokasi tumor di kanan karena lumen kolon yang besar membuat tumor leluasa untuk tumbuh. Tumor yang besar ini dapat mengalami peningkatan angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru dengan karakteristik lebih rapuh dan mudah pecah sehingga menyebabkan perdarahan kronik yang tidak kasat mata karena darah sudah bercampur di dalam feses sehingga derajat anemia menjadi lebih berat dan prognosis lebih buruk. Hal ini berbeda dengan perdarahan per rektum pada pasien dengan lokasi tumor di sisi kiri dimana darah terdapat di permukaan feses tidak bercampur di dalamnya dan disadari oleh pasien. Perdarahan semu kronik yang tidak disadari dan terus menerus ini yang dapat menyebabkan anemia dan memperparah kondisi anemia pada pasien kanker kolorektal. Selain itu, perdarahan kronik dapat menyebabkan defisiensi zat besi pada pasien kanker kolorektal dengan lokasi tumor di sisi kanan.¹⁰⁹

6.6 Keterbatasan Penelitian

1. Data hemoglobin yang terlampir di rekam medis RSUP Dr. M. Djamil Padang kurang homogen karna pasien karsinoma kolorektal rata-rata adalah pasien rujukan yang sebelum dirujuk terdapat kemungkinan sudah pernah mendapatkan terapi untuk anemianya.
2. Kurangnya data laboratorium yang terlampir di rekam medis RSUP Dr. M. Djamil Padang seperti tidak adanya hasil pemeriksaan MCV, MCH, MCHC sehingga belum bisa menentukan etiologi anemia.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dengan 58 data rekam medis pasien kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang, maka didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Didapatkan pasien karsinoma kolorektal lebih banyak berusia > 50 tahun, berjenis kelamin laki-laki dan keluhan terbanyak pada kolon kiri adalah buang air besar berdarah sedangkan di kolon kanan adalah nyeri abdomen.
2. Didapatkan sebagian besar pasien karsinoma kolorektal sebelah kanan mengalami anemia derajat berat sedangkan pasien karsinoma kolorektal sebelah kiri mengalami anemia derajat ringan.
3. Didapatkan lebih banyak pasien karsinoma kolorektal dengan lokasi tumor di kolon kiri.
4. Terdapat hubungan bermakna antara derajat anemia dengan lokasi tumor pada karsinoma kolorektal pada penelitian ini.

7.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan dari penelitian yang telah dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang, maka peneliti menyarankan sebagai berikut:

1. Untuk penelitian berikutnya, dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan data primer agar mendapatkan keseluruhan data yang lengkap dan lebih akurat.
2. Sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan variabel lain yg dapat memengaruhi derajat anemia pasien karsinoma kolorektal selain lokasi tumor seperti indeks eritrosit.

DAFTAR PUSTAKA

1. IARC(2020). World Cancer Report 2020. International Agency for Research Cancer. <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2020> - Diakses November 2020.
2. WHO(2020). Cancers Fact Sheets : Colorectal Cancer. World Health Organization. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900world-fact-sheets.pdf> - Diakses November 2020.
3. WHO(2020). Incidence, Mortality, and Prevalence by Cancer Site Indonesian in 2018. World Health Organization. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf> - Diakses November 2020.
4. Lubis MY, Abdullah M, Hasan I, Suwanto S. Probabilitas Temuan Kanker Kolorektal pada Pasien Simtomatik Berdasarkan Unsur-Unsur Asia Pacific Colorectal Screening (APCS). *J Penyakit Dalam Indones*. 2017;2(2):90.
5. NCC(2018). Profil Kanker Timja Hati dan Saluran Cerna RS. Kanker Dharmais. National Cancer Center. https://dharmais.co.id/srikandi/wp-content/uploads/2021/01/Format-Website_Timja-Kanker-Hati-dan-Saluran-Cerna.pdf - Diakses November 2020.
6. Hashbullah Putra I. Karakteristik Pasien Kanker Kolorektal Di RSUP DR. M. Djamil Padang Periode Januari-Desember 2017. *Fak Kedokt Univ Andalas Padang*; 2019.
7. Fitri C. Hubungan Obesitas dengan Kejadian Colorectal Carcinoma di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Fak Kedokt Univ Andalas Padang*; 2020.
8. Edna T-H, Karlsten V, Jullumstrø E, Lydersen S. Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(115):713-6.
9. Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology*. 2005;68 Suppl 1:3-11.
10. Tjokroprawiro A, Setiawan PB, Santoso D, Soegiarto G, Rahmawati LD. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Univ Airlangga: Airlangga University Press; 2015. p. 117.

11. Kumar V, Abbas A, Ester J. Buku Ajar Patologi Robbins. 9th ed. in : Ening K, translator. Jakarta: EGC; 2014. p. 653.
12. Kanellos D, Kitsios G, Kanellos I. Anaemia as a symptom of right colon cancer. *Tech Coloproctol*. 2004;8(1):62-4.
13. Ge JN, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ, Gu YC. Comprehensive analysis of relevant factors on colorectal cancer-related anemia. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2011;33(5):549-54.
14. Riskesdas(2018). Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS); https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-1-riskesdas-2018_1274.pdf - Diakses Desember 2020.
15. Aini L. Profil Dan Kesintasan Penderita Kanker. *Fak Kedokt Univ Diponegoro*; 2010.
16. Astuti N, Rafli R, Zeffira L. Profil Dan Kesintasan Penderita Kanker. *Fak Kedokt Univ Baiturrahmah*; 2019.
17. Kusuma Hapsari P, Adi Murbawani E. Hubungan Asupan Serat, Lemak dan Kalsium dengan Kejadian Karsinoma Kolorektal di Semarang. *J Nutr Coll*. 2016;4(5):360-7.
18. ACS (2020). Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022. American Cancer Society. *Am Cancer Soc Inc*. 2020;(27):27-8.
19. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:1-25.
20. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA JAG cancer statistics 2018: Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CCJC* 2018 N-424.
21. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Alterations during colorectal-tumor development. 1988;319(9):525-32.
22. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(2):89-103.
23. Anggunan. Hubungan Antara Usia Dan Jenis Kelamin Dengan Derajat Diferensiasi Adenokarsinoma Kolon Melalui Hasil Pemeriksaan Histopatologi Di Rsud Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Med*

- Malahayi*. 2015;1(4):161-8.
24. Syndrome L. Hereditary colorectal cancer - Part II. *Curr Probl Surg*. 2005;42(5):267-333.
 25. Wong MC, Ding H, Wang J, Chan PS, Huang J. Prevalence and risk factors of colorectal cancer in Asia. *Intest Res*. 2019;17(3):317-29.
 26. Sudoyo AW, Hernowo B, Krisnuhoni E, Reksodiputro AH, Hardjodisastro D, Sinuraya ES. Colorectal cancer among young native Indonesians: A clinicopathological and molecular assessment on microsatellite instability. *Med J Indones*. 2010;19(4):245-51.
 27. Sulzyc-bielicka V, Domagala P. Expression of p21 WAF1 in Astler – Coller stage B2 colorectal cancer is associated with survival benefit from 5FU-based adjuvant chemotherapy. 2011:431-8.
 28. Bruening W, Sullivan N, Carter Paulson E. Imaging Tests for the Staging of Colorectal Cancer. *Comp Eff Rev No 142*. 2014;1(142):1-43.
 29. KPKN(2017). Panduan Penatalaksanaan Kanker Kolorektal. Komisi Penanggulangan Kanker Nasional Indonesia; <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKKolorektal.pdf>- Diakses Januari 2020.
 30. Da Fonseca LMI, Da Luz MMP, Lacerda-Filho A, Cabral MMDA, Da Silva RG. Colorectal carcinoma in different age groups: A histopathological analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(2):249-55.
 31. Teng XD, Hamilton S, Aaltonen L. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press: Lyon 2000. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2005;34(8):544-6.
 32. Thrumurthy SG, Thrumurthy SSD, Gilbert CE, Ross P, Haji A. Colorectal adenocarcinoma: Risks, prevention and diagnosis. *BMJ*. 2016;354(7):1-12.
 33. Gao XH, Yu GY, Gong HF. Differences of protein expression profiles, KRAS and BRAF mutation, and prognosis in right-sided colon, left-sided colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-12.
 34. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22(4):191-7.

35. IKABDI(2016). Panduan Penatalaksanaan Kanker Kolorektal. Perhimpunan Dokter Spesialis Bedah Digestif Indonesia; <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKKolorektal.pdf> - Diakses Januari 2021.
36. Munteanu I, Mastalier B. Genetics of colorectal cancer. *J Med Life*. 2014;7(4):507-511. doi:10.1016/b978-0-12-091075-5.50016-0
37. Lieberman DA, Williams JL, Holub JL. Race, Ethnicity, and Sex Affect Risk for Polyps \geq 9 mm in Average-Risk Individuals. *Gastroenterology*. 2014;147(2):351-8.
38. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011;306(12):1352-8.
39. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TMF. Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: A population-based study. *Gastroenterology*. 2014;146(4):950-60.
40. Carethers JM, Doubeni CA. Causes of Socioeconomic Disparities in Colorectal Cancer and Intervention Framework and Strategies. *Gastroenterology*. 2020;158(2):354-67.
41. Dorland N. Kamus Saku Kedokteran Dorland. 28th ed. Khiong K, Sasmita P, Atmodjo W, translators. Jakarta: EGC; 2015.p.127.
42. Jochem C, Leitzmann M. Obesity and Colorectal Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016;63(17-41):208.
43. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D. Smoking and Mortality — Beyond Established Causes. *N Engl J Med*. 2015;372(7):631-640.
44. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(14):1012-22.
45. Ordóñez-Mena JM, Walter V, Schöttker B. Impact of prediagnostic smoking and smoking cessation on colorectal cancer prognosis: A meta-analysis of individual patient data from cohorts within the chances consortium. *Ann Oncol*. 2018;29(2):472-83.
46. Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: A meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*.

- 2014;23(6):532-39.
47. Bardou M, Montebault S, Giraud V. Excessive alcohol consumption favours high risk polyp or colorectal cancer occurrence among patients with adenomas: A case control study. *Gut*. 2002;50(1):38-42.
 48. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1679-87.
 49. Tan C, Mori M, Adachi Y. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer mortality in Japan: The Japan collaborative cohort Study. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17(10):4681-8.
 50. Bernstein C, Holubec H, Bhattacharyya AK. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. *Arch Toxicol*. 2011;85(8):863-71.
 51. Yoeantafara A, Martini S. Pengaruh Pola Makan Terhadap Kadar Kolesterol Total. *Media Kesehat Masy Indones*. 2017;13(4):304.
 52. Lea IA, Jackson MA, Dunnick JK. Genetic pathways to colorectal cancer. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 2009;670(1-2):96-98.
 53. Mundade R, Imperiale TF, Prabhu L, Loehrer PJ, Lu T. Genetic pathways, prevention, and treatment of sporadic colorectal cancer. *Oncoscience*. 2014;1(6):400-6.
 54. Horvat M, Stabuc B. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Radiol Oncol*. 2011;45(2):75-81. doi:10.2478/v10019-011-0005-8
 55. Sayuti M, Nouva N. Kanker Kolorektal. *J Kedokt dan Kesehat Malikus saleh*. 2019;5(2):76.
 56. Ballinger AB, Anggiansah C. Colorectal cancer. *Br Med J*. 2007;335(7622):715-8.
 57. Jensen LF, Hvidberg L, Pedersen AF, Vedsted P. Symptom attributions in patients with colorectal cancer. *BMC Fam Pract*. 2015;16(1).
 58. Shead D, Hanisch L, Vidic E, Clarke R, Corrigan A. Colon Cancer NCCN Guidelines for Patients. *Natiinal Compr Cancer Netw*. 2018:86.
 59. Patients For Rectal Cancer. *Cancer Bull*. 1957;9(3):52-3.
 60. Petrelli NJ, Létourneau R, Weber T, Nava MER, Rodriguez-Bigas M. Accuracy of biopsy and cytology for the preoperative diagnosis of colorectal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 1999;71(1):46-9.

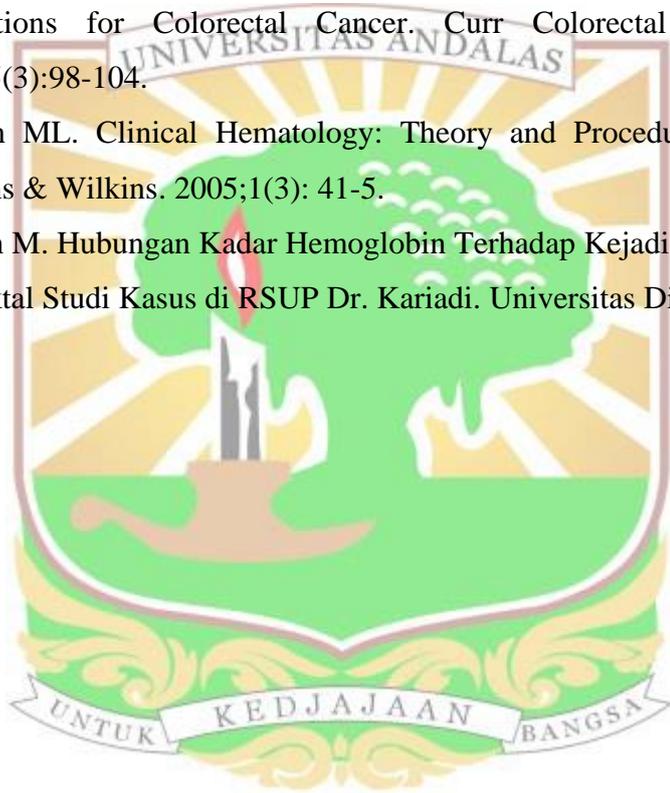
61. Cerar A, Zidar N, Vodopivec B. Colorectal carcinoma in endoscopic biopsies; additional histologic criteria for the diagnosis. *Pathol Res Pract.* 2004;200(10):657-62.
62. Khakimov N, Khasanova G, Ershova K. Screening for colon cancer: A test for occult blood. *Int J Risk Saf Med.* 2016;27(1):110-1.
63. Ramdzan AR, Rahim MAA, Zaki AM, Zaidun Z, Nawati AM. Diagnostic accuracy of FOBT and colorectal cancer genetic testing: A systematic review & meta-analysis. *Ann Glob Heal.* 2019;85(1):1-10.
64. Levin B, Lieberman DA, McFarland B. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(3):130-60.
65. Basir I, Rudiman R. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Kolorektal.* Perhimpunan Dokter Spesialis Bedah Digestif Indonesia; 2014.
66. Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimoto H. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):16964-75.
67. Cowan ML, Silveira ML. Management of Rectal Polyps. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016;29(4):315-20.
68. Hoogerboord M, Ellsmere J, Caycedo-Marulanda A. Laparoscopic colectomy; Trends in implementation in Canada and globally. *Can J Surg.* 2019;62(2):139-41.
69. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(4):22-40.
70. Häfner MF. Radiotherapy for Colorectal Cancer : Current Standards and Future Perspectives. 2016;1(1):172-7.
71. Goyle S, Maraveyas A. Chemotherapy for colorectal cancer. *Dig Surg.* 2006;22(6):401-4.
72. Willett CG, Duda DG, Czito BG, Bendell JC, Clark JW, Jain RK. Targeted therapy in rectal cancer. *Oncology.* 2007;21(9):1055-65.

73. Bosma E, Pullens MJJ, de Vries J, Roukema JA. The impact of complications on quality of life following colorectal surgery: a prospective cohort study to evaluate the Clavien-Dindo classification system. *Colorectal Dis.* 2016;18(6):594-602.
74. Pak H, Maghsoudi LH, Soltanian A, Gholami F. Surgical complications in colorectal cancer patients. *Ann Med Surg.* 2020;55(4):13-8.
75. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(3):145-64.
76. Daly MC, Paquette IM. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) and SEER-Medicare Databases: Use in Clinical Research for Improving Colorectal Cancer Outcomes. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32(1):61-8.
77. Chen PC, Lee JC, Wang J Der. Estimation of life-year loss and lifetime costs for different stages of colon adenocarcinoma in Taiwan. *PLoS One.* 2015;10(7):1-11.
78. Domenica Cappellini M, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol.* 2015;52(4):261-9.
79. Who J, Chan M. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Geneva, Switz World Heal Organ.* 2011;1(1):1-6.
80. Hoffbrand V, Moss P. *Hoffbrand's Essential Haemathology.* Vol 53. 7th ed. Blackwell, Wiley; 2016.
81. Balkan S, Barel P, Marie-Claude B, Philippa B, Cristina C. Clinical features Aetiological treatment. *Médecins Sans Front.* 2020:1-5.
82. Chulilla JAM, Colás MSR, Martín MG. Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4627-37.
83. Khetrpal S, Jairajpuri ZS, Rana S, Jetley S. Evaluation of Anemia and Hematological Parameters in Antenatal. *Ann Pathol Lab Med.* 2018;5(8):735-42.
84. Hashim N. Moderate to severe during pregnancy. *Prof Med J.* 2014;2014:247-52.

85. Kassebaum NJ, Fleming TD, Flaxman A. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(2):247-308.
86. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M. Plenary Paper Red Cells , Iron , And Erythropoiesis A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood J.* 2015;123(5):615-25.
87. Patel K V., Guralnik JM. Epidemiology of anemia in older adults. *Blood Disord Elder.* 2007;45(4):11-20.
88. Coyer SM. Anemia: Diagnosis and management. *J Pediatr Heal Care.* 2005;19(6):380-5.
89. Väyrynen JP, Tuomisto A, Väyrynen SA. Preoperative anemia in colorectal cancer: Relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-11.
90. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterol Res.* 2018;11(4):264-73.
91. Kim S, Paik HY, Yoon H, et al. 2015 Advances in Colorectal Cancer Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. 2015;21(17):5167-5175.
92. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Polychronidis A. Endogenous markers of hypoxia/anaerobic metabolism and anemia in primary colorectal cancer. *Cancer Science.* 2006;97(7):582-8.
93. Schneider C, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Colorectal cancer and markers of anemia. 2017;20(3):3-9.
94. Bohlius J, Weingart O, Trelle S, Engert A. Cancer-related anemia and recombinant human erythropoietin - An updated overview. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3(3):152-64.
95. Guo L, Chen H, Wang G, et al. Development of a risk score for colorectal cancer in Chinese males: A prospective cohort study. *Cancer Med.* 2020;9(2):816-823.
96. Keum NN, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(12):713-32.

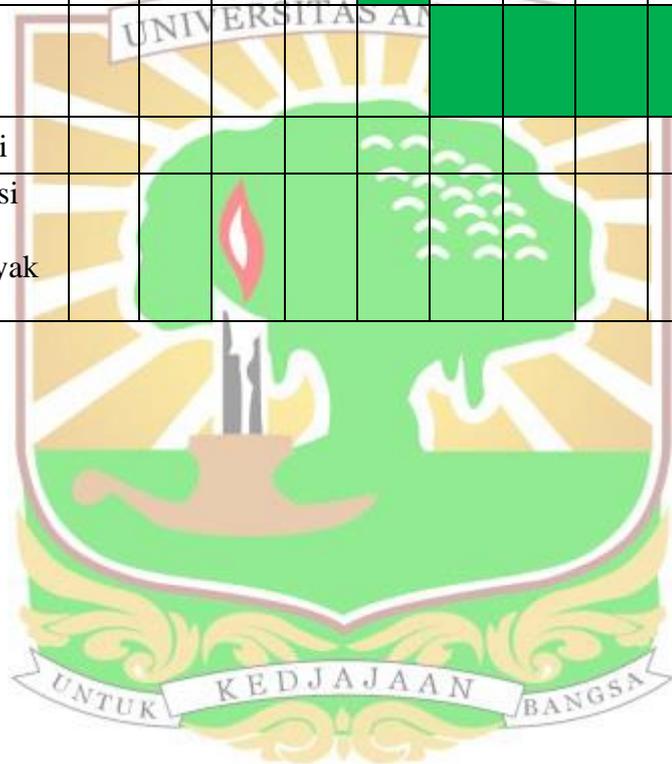
97. Pantow RP, Waleleng BJ, Sedli BP. Profil Adenokarsinoma Kolon di RSUP Prof Dr. R. D. Kandou dan Siloam Hospitals Periode Januari 2016 – Juni 2017. *e-CliniC*. 2017;5(2).
98. Tumanggor ST. Hubungan Pola Hidup dengan “3 Years Survival Rate” Penderita Karsinoma Kolorektal di RSUP H. Adam Malik Medan. *Fak Kedokt Univ Sumatera Utara*. 2007;(1):100.
99. Millan M, Merino S, Caro A, Feliu F, Escuder J, Francesch T. Treatment of Colorectal Cancer in the Elderly. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7(10):204-20.
100. Anisimov VN. The relationship between aging and carcinogenesis: A critical appraisal. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45(3):277-304.
101. Anderson JC, Levine JB. Age and CRC Risk in the Serrated Pathway. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(6):465-7.
102. Peedikayil MC, Nair P, Seena SM, et al. Colorectal cancer distribution in 220 Indian patients undergoing colonoscopy. *Indian J Gastroenterol*. 2009;28(6):212-5.
103. Lesko J, Rastović P, Azinović A, et al. Association of colorectal carcinoma and metabolic syndrome. *Med Glas*. 2020;17(1):151-7.
104. Yang MH, Rampal S, Sung J, et al. The association of serum lipids with colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):833-841.
105. Pulungan N. Profil Pasien Kanker Kolorektal Di RSUP Adam Malik Periode Januari 2018 – Desember 2018. *Universitas Sumatera Utara*; 2019:107.
106. Riwanto I, Hamami AH, Pieter J, Tjambolang T, & Ahmadsyah I. Usus Halus, Appendiks, Kolon dan A. *Buku Ajar Ilmu Bedah*. 2021; (47): 57-9
107. Siti A. Distribusi Derajat Anemia Pada Pasien Kanker Kolorektal Di Rsu Dr. Soedarso Pontianak Tahun 2007-2011. *Univ Tanjungpura*. 2013;(2):15-7.
108. Beale AL, Penney MD, Allison MC. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Color Disoff J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel*. 2005;7(4):398-402.
109. Ho C-H, Yu Y-B, Wu P-H. The prevalence of iron deficiency anemia and its clinical implications in patients with colorectal carcinoma. *J Chin Med Assoc*. 2008;71(3):119-22.

110. Kar A. Pengaruh Anemia pada Kanker terhadap Kualitas Hidup dan Hasil Pengobatan. Universitas Sumatera Utara; 2008:3.
111. Firmansyah D. Angka ketahanan hidup pasien kanker kolorektal metastasis. Universitas Andalas; 2017.
112. Spell DW, Jones DVJ, Harper WF, David Bessman J. The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer Detect Prev.* 2004;28(1):37-42.
113. Saeed A, Eshrat FF, Umar S, Saeed A. The Duplex Interaction of Microbiome with Chemoradiation and Immunotherapy: Potential Implications for Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2019;15(3):98-104.
114. Turgeon ML. *Clinical Hematology: Theory and Procedures.* Lippincott Williams & Wilkins. 2005;1(3): 41-5.
115. Rizqhan M. Hubungan Kadar Hemoglobin Terhadap Kejadian Kanker Kolorektal Studi Kasus di RSUP Dr. Kariadi. Universitas Diponegoro; 2014.



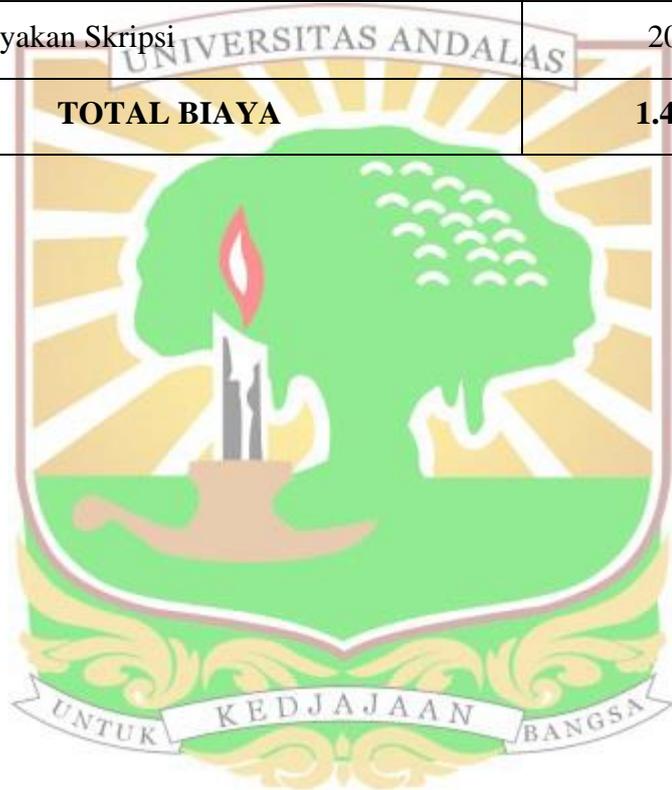
Lampiran 1. Jadwal Kegiatan

No	Kegiatan	Bulan												
		2020		2021										
		11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1.	Pengesahan Judul													
2.	Pembuatan Proporsal													
3.	Ujian Proporsal													
4.	Revisi dan Melakukan Penelitian													
5.	Ujian Skripsi													
6.	Revisi Skripsi dan Memperbanyak Skripsi													



Lampiran 2. Rincian Biaya

No	Kegiatan	Biaya (Rp.)
1.	Pengambilan Data Awal	250.000
2.	Perbanyak Proporsal	200.000
3.	Pengambilan Data Penelitian	500.000
4.	Uji Etik	250.000
5.	Perbanyak Skripsi	200.000
TOTAL BIAYA		1.400.000



Lampiran 3. Surat Izin Penelitian



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS ANDALAS
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Kampus Universitas Andalas Limau Manis Padang, Sumatera Barat 25163
Telepon : +62 751-31746, Faksimile. : +62 0751-32838, Dekan : +61 751-39844
Laman ; <http://fk.unand.ac.id> e-mail : dekanat@fk.Unand.ac.id

Nomor : B- 551 /UN16.02. WD 1/PP/2020

14 Desember 2020

Lamp :-

Hal : Izin Pengambilan Data

Yth. Direktur Utama RSUP Dr. M.Djamil
di Padang

Dengan hormat ,

Sehubungan dengan dilaksanakannya penelitian untuk pembuatan Proposal Tugas Akhir Mahasiswa Program Studi S1 Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan Judul "Hubungan Hiperlipidemia dengan Kejadian Karsinoma Kolorektal di RSUP Dr. M.Djamil Padang" oleh :

Nama : Miftah Habi Farid
BP : 1810313032
Alamat : Jl.Moh Hatta No.85 RT 03 RW 02 Kecamatan Pauh, Padang
No.Hp/Email : 081266297938/mhabifarid@gmail.com
Pembimbing : 1. dr. Yulia Kurniawati, Sp.KN, FANMB
2. dr. Avit Suchitra, Sp.B-KBD

Maka dimohon kesediaan Saudara untuk dapat mengizinkan dan memfasilitasi mahasiswa tersebut dalam pelaksanaan pengambilan data di Bagian Instalasi Rekam Medik dan Poli Bedah Digestif RSUP Dr. M.Djamil Padang dengan memperhatikan protokol kesehatan terkait pencegahan Covid -19.

Demikianlah disampaikan, atas bantuan dan kerjasama yang baik diucapkan terima kasih.

Wakil Dekan I,

Dr.dr. Efrida, Sp.PK(K), M.Kes
NIP. 19701002 199903 2 002

Tembusan :

1. Kepala Instalasi Rekam Medik RSUP Dr. M.Djamil Padang
2. Kepala Poli Bedah Digestif RSUP dr. M.Djamil Padang

Lampiran 4. Surat Izin Etik


KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"

No : 227/KEPK/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : Miftah Habi Farid
Principal Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran
Name of the Institution Universitas Andalas

Dengan Judul :
Title

**"Hubungan Derajat Anemia dengan Lokasi Tumor Pada Pasien Karsinoma Kolorektal
di RSUP M. Djamil Padang Periode Januari - Desember 2020"**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Peretujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu Juni 2021 sampai dengan Juni 2022

This declaration of ethics applies during the period June 2021 until June 2022

Padang, 16 Juni 2021
Chairperson


DR. dr. Qaira Anum, Sp. KK(K), FINSO, V. RAADV
NIP. 19681126 200801 2 014



CS Scanned with

Lampiran 5. Surat Izin Melakukan Penelitian

	KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA DIREKTORAT JENDERAL PELAYANAN KESEHATAN RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. M. DJAMIL PADANG Jalan Perintis Kemerdekaan Padang - 25127 Phone : (0751) 32371, 810253, 810254 Fax : (0751) 32371 Website : www.rsadjamil.co.id, Email : rsupdjamil@yahoo.com	
Nomor : No. LB.01.02/XVII/639/2021		17 Juni 2021
Perihal : Izin Melakukan Penelitian a.n. Miftah Habi Farid		
Yang terhormat, Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Di Tempat		
Sehubungan dengan surat Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Nomor. B-2254/UN16.02. WD 1/PP/2021 tanggal 28 Mei 2021 perihal tersebut di atas, bersama ini kami sampaikan bahwa pada prinsipnya kami tidak keberatan untuk memberi izin kepada:		
Nama : Miftah Habi Farid NIM/BP : 1810313032 Institusi : S1 Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas No.HP/Email : 081266297938 /mhabifarid@gmail.com		
Untuk melakukan penelitian di Instalasi yang Bapak/Ibu pimpin dalam rangka pembuatan karya tulis/skripsi/tesis dengan judul :		
"Hubungan Derajat Anemia dengan Lokasi Tumor pada Pasien Karsinoma Kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang"		
<ol style="list-style-type: none">1. Penelitian yang bersifat intervensi, harus mendapat persetujuan dari panitia etik penelitian kesehatan dengan dikeluarkannya "Ethical Clearance".2. Semua informasi yang diperoleh di RSUP Dr. M. Djamil Padang semata-mata digunakan untuk perkembangan ilmu pengetahuan dan tidak disebarluaskan pada pihak lain yang tidak berkepentingan.3. Harus menyerahkan 1 (satu) eksemplar karya tulis ke Bagian Dikit RSUP. Dr. M. Djamil Padang (dalam bentuk CD/soft copy).4. Segala hal yang menyangkut pembiayaan penelitian adalah tanggung jawab si peneliti.		
Demikianlah kami sampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.		
a.n. Kabag. Pendidikan & Penelitian Kasubag Penelitian & Pengembangan		
		
dr. Adriani Zanir NIP. 197309112008012008		
Tembusan : 1. Instalasi Terkait 2. Yang bersangkutan		
 TERAKREDITASI KARS INTERNASIONAL ★★★★★		

Lampiran 6. Surat Selesai Melakukan Penelitian

 **KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA**
DIREKTORAT JENDERAL PELAYANAN KESEHATAN
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. M. DJAMIL PADANG
Jalan Perintis Kemerdekaan Padang - 25127
Phone : (0751) 32371, 810253, 810254 Fax. (0751) 323731
Website : www.rsdjamil.co.id, E-mail : rsupdjamil@yahoo.com



SURAT KETERANGAN
Nomor: LB.01.02/XVI.1.3.2/1997/XI/2021

Yang bertanda tangan di bawah ini ;

Nama : dr. Adriani Zanir
NIP : 197309112008012008
Jabatan : Sub Koordinator Penelitian dan Pengembangan

Dengan ini menerangkan bahwa ;

Nama : Mifta Habi Farid
No. BP : 1810313032
Institusi : S-1 Program Studi Kedokteran FK Universitas Andalas

Telah selesai melakukan penelitian di Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tanggal 15 Juli s/d 20 Oktober 2021, guna pembuatan karya tulis/skripsi/tesis/disertasi yang berjudul :

"Hubungan Derajat Anemia dengan Lokasi Tumor pada Pasien Karsinoma Kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang"

Demikianlah surat keterangan ini dibuat untuk dapat digunakan seperlunya.

Padang, 23 November 2021
Sub Koordinator Litbang


dr. Adriani Zanir
NIP. 197309112008012008



 **TERAKREDITASI KARS
INTERNASIONAL**
★★★★★