



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH STADIUM KLINIK KANKER TERHADAP
KETAHANAN HIDUP LIMA TAHUN PENDERITA
KANKER KOLOREKTAL YANG MENDAPAT
PENGobatan DI RUMAH SAKIT KANKER
DHARMAIS JAKARTA TAHUN 1994 - 2004**

TESIS

OLEH :

NIKSON SITORUS
NPM. 0706189192

PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS INDONESIA
DEPOK, 2009

**PROGRAM PASCA SARJANA
PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
EPIDEMIOLOGI KOMUNITAS
Tesis, Juni 2009**

Nikson Sitorus, NPM. 0706189192

Pengaruh Stadium Klinik Kanker Terhadap Ketahanan Hidup Lima Tahun Penderita Kanker Kolorektal Yang Mendapat Pengobatan Di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1994 – 2004

xii + 138 halaman, 9 tabel, 30 gambar, 6 lampiran

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyakit kanker kolorektal (KKR) merupakan salah satu jenis penyakit kanker dengan insiden, prevalen serta mortalitas yang terus meningkat dewasa ini.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh stadium klinik kanker terhadap katahanan hidup lima tahun penderita kanker kolorektal.

Desain: Desain penelitian adalah kohort retrospektif. Sampel sebanyak 116 orang penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan pertama kali di RSKD dari tahun 1994 – 2004. Analisis bivariat dengan uji Log rank test dan kurva probabilitas untuk ketahanan hidup menggunakan metode Kaplan Meier. Analisis secara multivariat menggunakan *Cox Proportional Hazard Regression*

Hasil : Ditemukan penderita kanker kolorektal yang meninggal selama lima tahun *follow up* adalah 46 orang (39,7%). Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita secara keseluruhan adalah sebesar 42,23% dengan Median sebesar 36 bulan. Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun menurut stadium adalah Dukes B sebesar 74,38%, Dukes C sebesar 37,28% dan Dukes D sebesar 22,28%. Menurut stadium awal sebesar 74,38% dan stadium lanjut sebesar 31,58%. Pada analisis Cox regresi stadium lanjut memiliki risiko kematian sebesar 4,83 kali (95%CI:1,72-13,60) dibandingkan stadium awal sebelum memperhitungkan variabel lain dan setelah

memperhitungkan variabel derajat diferensiasi sel, umur, status perkawinan, jumlah sel darah putih sebelum operasi dan status pengobatan, risiko kematian stadium lanjut menjadi 9,37 kali(95%CI:2,88-30,48) dibandingkan stadium awal.

Kesimpulan dan Saran : Stadium terbukti merupakan faktor prognostik yang kuat dan signifikan terhadap ketahanan hidup lima tahun penderita kanker kolorektal. Diharapkan kepada masyarakat terutama umur 40 tahun ke atas untuk segera memeriksakan diri bila ada keluhan pada saluran pencernaan sehingga walaupun ternyata kanker kolorektal maka akan ditemukan pada stadium lebih awal.

Kata Kunci : Ketahanan Hidup, Kanker Kolorektal, Stadium
Daftar Bacaan : 70 (1990 – 2009)

**GRADUATED PROGRAM
EPIDEMIOLOGY STUDY PROGRAM
COMMUNITY EPIDEMIOLOGY
Thesis, June 2009**

Nikson Sitorus, NPM 0706189192

Effects Of Cancer Clinical Stadiums On Five-Year Survival Of Colorectal Cancer Patients Who Underwent Treatment In Dharmais Cancer Hospital (RSKD) Jakarta, Year 1994 – 2004

xii + 138 pages, 9 tables, 30 figures, 6 appendices

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer (CRC) disease is a kind of cancer disease with increasing incidence, prevalence, and mortality nowadays.

Objective: This research is aimed to know the effect of cancer clinical stadiums on five-year survival of colorectal cancer patients.

Design: The design of this research is retrospective cohort, using as sample 116 colorectal cancer patients who got their first treatment in RSKD from 1994 to 2004. Bivariate analysis was done with Log Rank Test and the probability curve of survival used Kaplan Meier method. Multivariate analysis was done with Cox Proportional Hazard Regression.

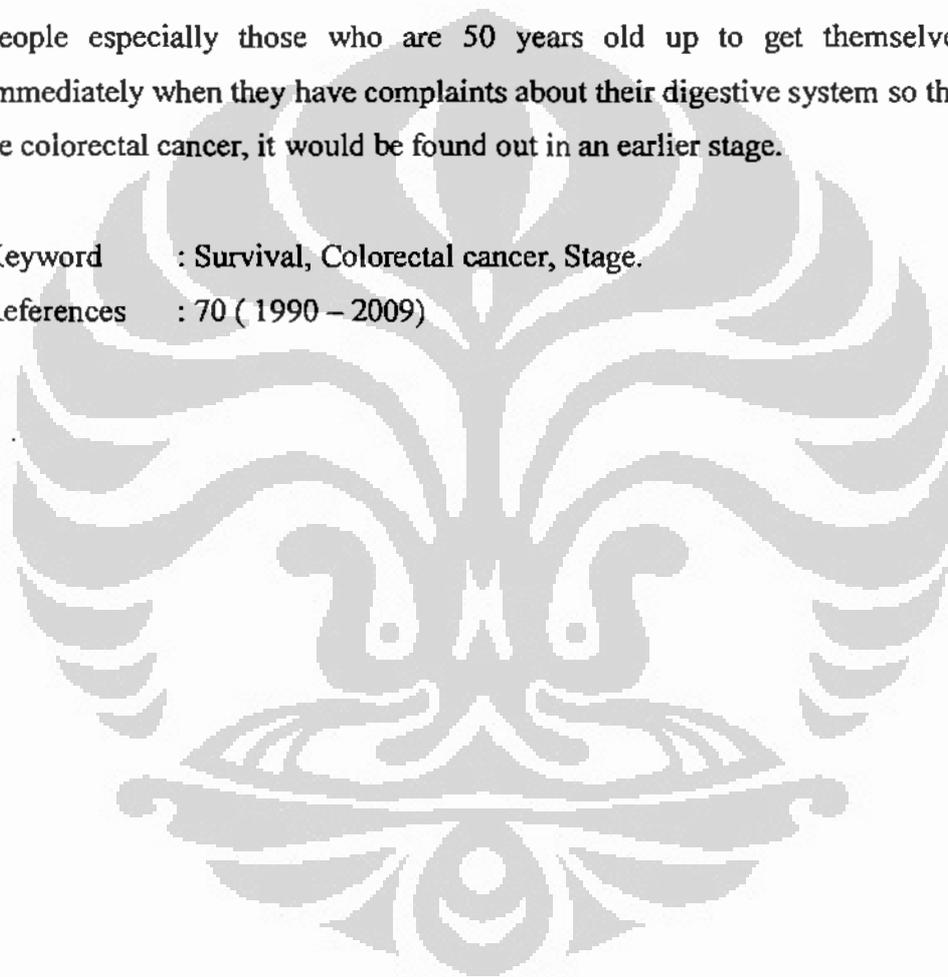
Result : It is found that the number of colorectal cancer patients' death during 5 years of follow up is 46 (39.7%). Patients' probability of 5-year survival as overall survival is 42.23% with a median of 36 months. The probabilities of 5-year survival by Dukes' stage are Dukes B being 74.38%, Dukes C 37.28%, and Dukes D 22.28%. For early stadium it is 74.38% and advanced stadium 31.58%. Cox regression analysis reveals that advanced stadium has a death risk of 4.83 times (95%CI:1.72-13.60) higher than early stadium before controlling other variables; and after controlling cell differentiation degree, age, marital status, preoperative amount of

white blood cell, and treatment status, advanced stadium death risk becomes 9.37 times (95%CI: 2.88-30.48) than early stadium.

Conclusion and Suggestion: It is proved that stadium is strong and significant prognostic factor of colorectal cancer patients' 5 year-survival. It is hoped that all people especially those who are 50 years old up to get themselves checked immediately when they have complaints about their digestive system so that should it be colorectal cancer, it would be found out in an earlier stage.

Keyword : Survival, Colorectal cancer, Stage.

References : 70 (1990 – 2009)





UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH STADIUM KLINIK KANKER TERHADAP
KETAHANAN HIDUP LIMA TAHUN PENDERITA
KANKER KOLOREKTAL YANG MENDAPAT
PENGobatan DI RUMAH SAKIT KANKER
DHARMAIS JAKARTA TAHUN 1994 - 2004**

Tesis ini diajukan sebagai
salah satu syarat untuk memperoleh gelar
MAGISTER EPIDEMIOLOGI

OLEH :

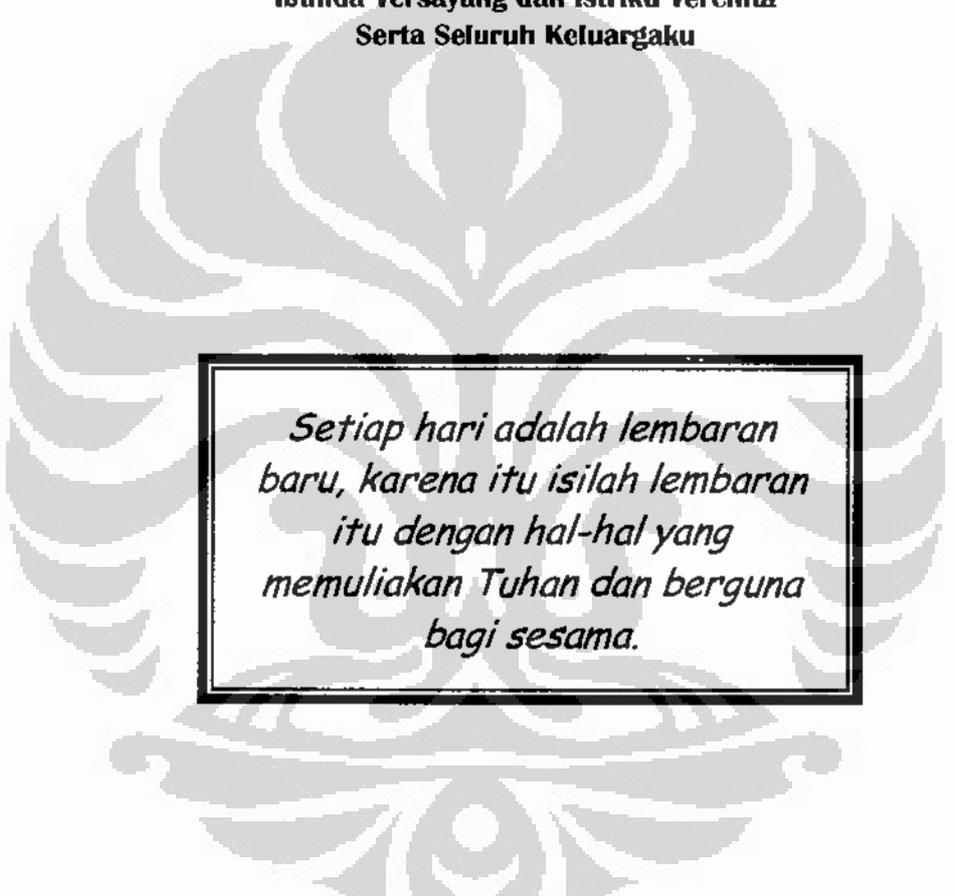
NIKSON SITORUS

NPM. 0706189192

PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS INDONESIA
DEPOK, 2009

HALAMAN PERSEMBAHAN

**Tesis ini Kupersembahkan Buat
Ibunda Tersayang dan Istriku Tercinta
Serta Seluruh Keluargaku**



*Setiap hari adalah lembaran
baru, karena itu isilah lembaran
itu dengan hal-hal yang
memuliakan Tuhan dan berguna
bagi sesama.*

*Dan Apa Saja Yang Kamu Minta Dalam Doa
Dengan Penuh Kepercayaan, Kamu Akan
Menerimanya. (Matius 21:22)*

PERNYATAAN PERSETUJUAN

Tesis dengan judul

**PENGARUH STADIUM KLINIK KANKER TERHADAP KETAHANAN
HIDUP LIMA TAHUN PENDERITA KANKER KOLOREKTAL
YANG MENDAPAT PENGobatan DI RUMAH SAKIT
KANKER DHARMAIS JAKARTA TAHUN 1994 - 2004**

Telah disetujui, diperiksa dan dipertahankan di hadapan Tim Penguji Tesis Program
Pascasarjana Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia

Depok, 18 Juni 2009

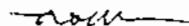
Komisi Pembimbing

Ketua



dr. Helda, M.Kes

Anggota



dr. Ajoedi Soemardi, SpB

**PANITIA SIDANG UJIAN TESIS
PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS INDONESIA**

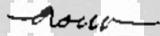
Depok, 18 Juni 2009

Ketua

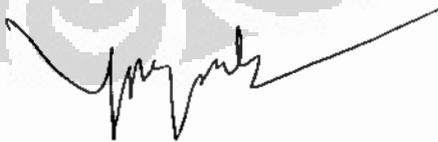


dr. Helda, M.Kes

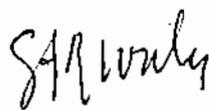
Anggota



dr. Ajoedi Soemardi, SpB



dr. Yovsyah, M.Kes



Sastriwati, SKM, M.Kes

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

N a m a : NIKSON SITORUS
N P M : 0706189192
Mahasiswa Program : Pasca Sarjana
Program Studi : Epidemiologi
Peminatan : Epidemiologi Komunitas
Tahun Akademik : 2007 / 2008

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan tesis saya yang berjudul :

PENGARUH STADIUM KLINIK KANKER TERHADAP KETAHANAN HIDUP LIMA TAHUN PENDERITA KANKER KOLOREKTAL YANG MENDAPAT PENGOBATAN DI RUMAH SAKIT KANKER DHARMAIS JAKARTA TAHUN 1994 – 2004

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sangsi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Depok, 18 Juni 2009



Nikson Sitorus
(Nikson Sitorus)

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama : Nikson Sitorus
Tempat, Tgl Lahir : Lumban Nabolak (Sumut), 12 Juli 1978
Jenis Kelamin : Laki-laki
Alamat Rumah : Jl. Letjen Harun Sohar No.716 Palembang. 30154
Alamat Kantor : Poltekkes Depkes Palembang, Jl. Jend. Sudirman No. 1365
Komplek RSMH Palembang. 30156
Alamat Email : nikson_epid07@yahoo.co.id

Riwayat Pendidikan :

1984 – 1990 : SD Negeri No. 173661 Nagatimbul
1990 – 1993 : SMP Negeri Lumban Lobu
1993 – 1996 : SMA Negeri Pardinggaran
1996 – 1997 : FMIPA USU - Medan
1997 – 2001 : FKM USU- Medan
2003 – 2004 : Akta IV FKIP Unsri –Palembang
2007 – sekarang : Program Pasca Sarjana FKM – UI Depok

Riwayat Pekerjaan :

2002 – 2007 : Dosen Luar Biasa PSKM – FK Unsri - Palembang
2002 – 2007 : Dosen Tidak Tetap Stikes Bina Husada – Palembang
2002 – 2007 : Dosen Tidak Tetap Stikes Widya Dharma – Palembang
2002 – sekarang : Dosen Tetap Politeknik Kesehatan Depkes - Palembang

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Bapa di Surga, Tuhan Yesus Kristus dan Roh Kudus atas segala kasih, tuntunan dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Pengaruh Stadium Klinik Kanker Terhadap Ketahanan Hidup Lima Tahun Penderita Kanker Kolorektal Yang Mendapat Pengobatan Di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1994 – 2004”** ini. Penyusunan tesis merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan pada Program Pasca Sarjana di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan, dorongan dan dukungan dari berbagai pihak, tesis ini tidak akan dapat selesai dengan baik. Karenanya perkenankan penulis menyampaikan rasa penghargaan dan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada Ibu **dr. Helda, M.Kes** dan Bapak **dr. Ajoedi Soemardi, SpB** atas perhatian dan bimbingannya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.

Dengan segala kerendahan hati disampaikan juga ucapan terima kasih kepada:

1. Bapak Drs. Bambang Wispriyono, Apt, PhD selaku Dekan FKM UI.
2. Ibu Dr.dr. Ratna Djuita Hatma, MPH selaku Ketua Departemen Epidemiologi beserta seluruh staf pengajar dan staf administrasi yang telah banyak membantu penulis selama mengikuti pendidikan sampai penyelesaian tesis ini.
3. Bapak Drg. Rusdiansyah, M.Kes selaku Direktur Politeknik Kesehatan Depkes Palembang yang telah memberikan dukungan kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan S2 Epidemiologi di FKM UI.
4. Direktur Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta, Pimpinan serta Staf Bagian Litbang dan Bagian Rekam Medik atas izin dan bantuannya selama penulis melakukan penelitian.
5. Bapak dr.Yovsyah, M.Kes, dan Ibu Sastriwati, SKM, M.Kes yang telah meluangkan waktunya untuk menguji tesis ini dan atas kritik dan sarannya yang akan menjadi pelajaran berharga bagi penulis.

6. Teman-teman seperjuangan Epid Reguler 2007 : Yuk Linda, Mbak Henny, Mbak Telly, Bu Endang, Ika, Kak Kadarusman dan Kak Amin dan teman-teman Epid Khusus 2007 (Kak Yudi, Mas Tarto, dkk). Terima kasih atas kebersamaan, persahabatan dan bantuan selama perkuliahan.
7. Teman-teman mahasiswa program pasca sarjana FKM UI 2006, 2007 dan 2008 terkhusus buat Mbak Ubiet, M.Epid, Didin, Kak'Uli, Jeany Watimena, Fadly, Hanna, dan Makmur. Terima kasih atas konsultasi dan bantuannya selama tesis ini.
8. Semua pihak yang namanya tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, penulis menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya.

Tesis ini secara khusus saya persembahkan kepada Ayahanda tercinta N.K. Sitorus (Alm) dan Ibunda M. br. Butarbutar, Istriku tercinta Ns.Luci Fransisca Situmorang, S.Kep, Mertua yang sangat saya hormati Bapak E. Situmorang dan Ibu A. br. Sitorus, Seluruh Abang, Kakak, Adik dan Keponakanku serta Laeku. Terima kasih atas segala dukungan, pengorbanan dan doa yang tak henti-hentinya sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan di Program Pascasarjana FKM UI.

Akhirnya, dengan segala kekurangan yang ada, penulis mohon maaf semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kesehatan masyarakat khususnya epidemiologi dan semoga Tuhan Yang Maha Pengasih senantiasa memberkati kita semua. Amin.

Depok, Juni 2009

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	
HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING	
LEMBAR PERSETUJUAN PENGUJI	
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIAT	
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	6
1.3. Pertanyaan Penelitian.....	6
1.4. Tujuan Penelitian.....	7
1.4.1. Tujuan Umum.....	7
1.4.2. Tujuan Khusus.....	7
1.5. Manfaat Penelitian.....	8
1.6. Ruang Lingkup Penelitian.....	9
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1. Kanker Kolorektal	10
2.1.1. Usus Besar	10
2.1.2. Epidemiologi Kanker Kolorektal.....	11
2.1.3. Faktor Risiko	13
2.1.3.1. Polip	14
2.1.3.2. <i>Idiopathic Inflammatory Bowel Disease</i>	14
2.1.3.3. Faktor Genetik	15
2.1.3.4. Diet	16
2.1.3.5. Gaya Hidup	17
2.1.3.6. Usia	18
2.1.4. Gejala Klinis.....	19
2.1.4.1. Gejala Subakut	20
2.1.4.2. Gejala Akut	20
2.1.5. Metastasis	21
2.1.6. Diagnosis	22
2.1.7. Skrining dan Pencegahan	22
2.1.7.1. Endoskopi dan Kolonoskopi	22
2.1.7.2. Diet	23

2.1.7.3. <i>Non Steroid Anti Inflammation Drug</i>	23
2.1.7.4. <i>Hormon Replacement Therapy</i>	24
2.2. Faktor-Faktor Prognostik Ketahanan Hidup	24
2.2.1. Faktor Prognostik Terkait Penderita	25
2.2.1.1. Usia	25
2.2.1.2. Jenis Kelamin	26
2.2.1.3. Tingkat Pendidikan	27
2.2.1.4. Status Pekerjaan	28
2.2.1.5. Status Perkawinan	28
2.2.1.6. Indeks Massa Tubuh	29
2.2.1.7. Gejala Perdarahan	29
2.2.2. Faktor Prognostik Terkait Tumor	30
2.2.2.1. Stadium Klinik	30
2.2.2.2. Jenis Histopatologik	34
2.2.2.3. Derajat Diferensiasi Sel	35
2.2.2.4. Lokasi Tumor	36
2.2.2.5. Serum Carcinoembryonic Antigen.....	38
2.2.2.6. Jumlah Sel Darah Putih	38
2.2.3. Faktor Prognostik Terkait Lingkungan	39
2.2.3.1. Pengobatan	39
2.2.3.1.1. Pembedahan	39
2.2.3.1.2. Terapi Radiasi	40
2.2.3.1.3. Adjuvan Khemoterapi	40
2.2.3.1.4. Penanganan Jangka Panjang	42
2.3. Penatalaksanaan Kanker Kolorektal di RSKD	43
2.4. Analisis Survival	46
2.4.1. Pengertian	46
2.4.2. Tujuan dan Manfaat Analisis Survival	46
2.4.3. Metode Analisis Survival	47
2.4.4.1. Metode <i>Life Table</i>	47
2.4.4.2. Metode Kaplan Meier	48
2.4.4.3. Regresi Cox	49
2.5. Kerangka Teori	52
BAB 3 KERANGKA KONSEP	53
3.1. Kerangka Konsep	53
3.2. Definisi Operasional	54
3.3. Hipotesis	57
BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN	58
4.1. Desain Penelitian	58
4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian	58
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian	58
4.4. Pengumpulan Data	60
4.5. Manajemen Data	60
4.6. Analisis Data	61
4.6.1. Analisis Univariat	61

4.6.2. Analisis Bivariat	62
4.6.3. Analisis Multivariat	62
BAB 5 HASIL PENELITIAN	64
5.1. Gambaran Lokasi dan Data Penelitian	64
5.1.1. Gambaran Umum Rumah Sakit Kanker Dharmais.....	64
5.1.2. Gambaran Data Penelitian	65
5.2. Karakteristik Penderita Berdasarkan Kelompok Stadium Kanker	67
5.2.1. Stadium Kanker	69
5.2.2. Jenis Histopatologi	69
5.2.3. Derajat Diferensiasi Sel	70
5.2.4. Lokasi Tumor	71
5.2.5. Gejala Perdarahan	72
5.2.6. Jumlah Sel Darah Putih	73
5.2.7. Kadar CEA	74
5.2.8. Umur	75
5.2.9. Jenis Kelamin	76
5.2.10. Tingkat Pendidikan	77
5.2.11. Status Pekerjaan	78
5.2.12. Status Perkawinan	79
5.2.13. Indeks Massa Tubuh	80
5.2.14. Status Pengobatan	80
5.2.15. a. Waktu Ketahanan Hidup	81
5.2.15. b. Status Kehidupan	82
5.3. Analisis Bivariat	83
5.3.1. Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal	85
5.3.2. Stadium Kanker dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun...	86
5.3.3. Jenis Histopatologi dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun	88
5.3.4. Derajat Diferensiasi Sel dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	90
5.3.5. Lokasi Tumor dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun	91
5.3.6. Gejala Perdarahan dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	92
5.3.7. Jumlah Sel Darah Putih dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun	93
5.3.8. Kadar Serum CEA dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun	95
5.3.9. Umur Saat Didiagnosa dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun	96
5.3.10. Jenis Kelamin dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	97
5.3.11. Tingkat Pendidikan dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun	98
5.3.12. Status Pekerjaan dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun..	99

5.3.13. Status Perkawinan dengan Ketahanan Hidup 5 tahun..	100
5.3.14. Indeks Massa Tubuh dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun	101
5.3.15. Status Pengobatan dengan Ketahanan Hidup Lima Tahun	103
5.4. Analisis Multivariat	104
5.4.1. Uji Konfounding	105
5.4.2. Model Akhir Multivariat	107
BAB 6 PEMBAHASAN	110
6.1. Kekuatan dan Kelemahan Penelitian	110
6.1.1. Desain Penelitian	110
6.1.2. Sampel Penelitian	111
6.1.3. Validitas Interna Non Kausal	112
6.1.4. Validitas Interna Kausal	113
6.1.4.1. Kekuatan Hubungan	113
6.1.4.2. Temporalitas	114
6.1.4.3. <i>Biological Gradient</i>	114
6.1.4.4. Konsistensi	114
6.1.5. Validitas Eksterna	115
6.2. Pembahasan Hasil Penelitian	115
6.2.1. Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun	115
6.2.2. Stadium Kanker dan Probabilitas Ketahanan Hidup.....	116
6.2.3. Derajat Diferensiasi Sel dan Probabilitas Ketahanan Hidup	119
6.2.4. Umur Saat Diagnosa dan Probabilitas Ketahanan Hidup	121
6.2.5. Status Perkawinan & Probabilitas Ketahanan Hidup..	122
6.2.6. Jumlah Sel Darah Putih dan Probabilitas Ketahanan Hidup	124
6.2.7. Status Pengobatan dan Probabilitas Ketahanan Hidup	125
6.2.8. Jenis Histopatologi dan Probabilitas Ketahanan Hidup	127
6.2.9. Gejala Perdarahan dan Probabilitas Ketahanan Hidup	128
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN	130
7.1. Simpulan	130
7.2. Saran	131

Daftar Pustaka
Lampiran

DAFTAR TABEL

No. Tabel		Halaman
Tabel 2.1	Stadium Kanker Kolorektal Berdasarkan Klasifikasi Duke.....	30
Tabel 2.2	Modifikasi Klasifikasi Stadium Kanker Kolon dari Duke.....	31
Tabel 2.3	Perbandingan Antara Kelompok Stadium TNM dengan sistem Duke untuk Kanker Kolorektal.....	32
Tabel 5.1	Karakteristik Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD Tahun 1994-2004 Berdasarkan Kelompok Stadium Kanker.....	68
Tabel 5.2	Ukuran Statistik Lama Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal Yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004.....	82
Tabel 5.3	Karakteristik Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994 – 2004 berdasarkan Status Kehidupan Penderita Hingga 5 Tahun.....	82
Tabel 5.4.	Hasil Analisis Bivariat Variabel Independen dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD Tahun 1994-2004.....	84
Tabel 5.5.	Jumlah Penderita Kanker Kolorektal Yang Termasuk Dalam Kategori Sensor dan Meninggal pada Tiap Bulan Pengamatan	85
Tabel 5.6.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 berdasarkan Stadium Kanker Menurut Dukes.....	87
Tabel 5.7	Hasil Pengujian Asumsi Proportional Hazard dengan <i>Global Test</i>	105
Tabel 5.8	Hasil Pengujian Konfounding antara Variabel Kovariat dengan Stadium Kanker untuk Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal.....	105
Tabel 5.9	Hasil Analisis Multivariat Risiko Kematian Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004.....	107

DAFTAR GAMBAR

Nomor Gambar		Halaman
Gambar 2.1.	Usus Besar Manusia	11
Gambar 2.2.	Stadium Kanker Kolon	33
Gambar 2.3.	Lokasi Kanker Kolorektal	37
Gambar 5.1.	Diagram Sampel	66
Gambar 5.2.	Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Kelompok Jenis Histopatologi.....	70
Gambar 5.3.	Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Derajat Diferensiasi Sel	71
Gambar 5.4.	Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Lokasi Tumor.....	72
Gambar 5.5.	Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Gejala Perdarahan	73
Gambar 5.6.	Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Jumlah Sel Darah Putih	74
Gambar 5.7.	Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Kadar Serum CEA	75
Gambar 5.8.	Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Kelompok Umur	76
Gambar 5.9.	Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Jenis Kelamin	77

Gambar 5.10.	Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Tingkat Pendidikan	78
Gambar 5.11.	Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Status Pekerjaan	78
Gambar 5.12	Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Status Perkawinan	79
Gambar 5.13.	Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Indeks Massa Tubuh	80
Gambar 5.14.	Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Status Pengobatan	81
Gambar 5.15.	Gambaran <i>Overall Survival</i> 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD Tahun 1994 – 2004	86
Gambar 5.16.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994 – 2004 Berdasarkan Stadium Kanker Menurut Dukes	87
Gambar 5.17.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Kelompok Stadium Kanker	88
Gambar 5.18.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Jenis Histopatologi	89
Gambar 5.19.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Derajat Diferensiasi	91
Gambar 5.20.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Lokasi Tumor	92
Gambar 5.21.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Gejala Perdarahan	93

Gambar 5.22.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Jumlah Sel Darah Putih	94
Gambar 5.23.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Kadar Serum CEA	96
Gambar 5.24.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Umur Saat Didiagnosa	97
Gambar 5.25.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Jenis Kelamin	98
Gambar 5.26.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Tingkat Pendidikan	99
Gambar 5.27.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Status Pekerjaan.....	100
Gambar 5.28.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Status Perkawinan	101
Gambar 5.29.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Indeks Massa Tubuh	102
Gambar 5.30.	Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Status Pengobatan	103

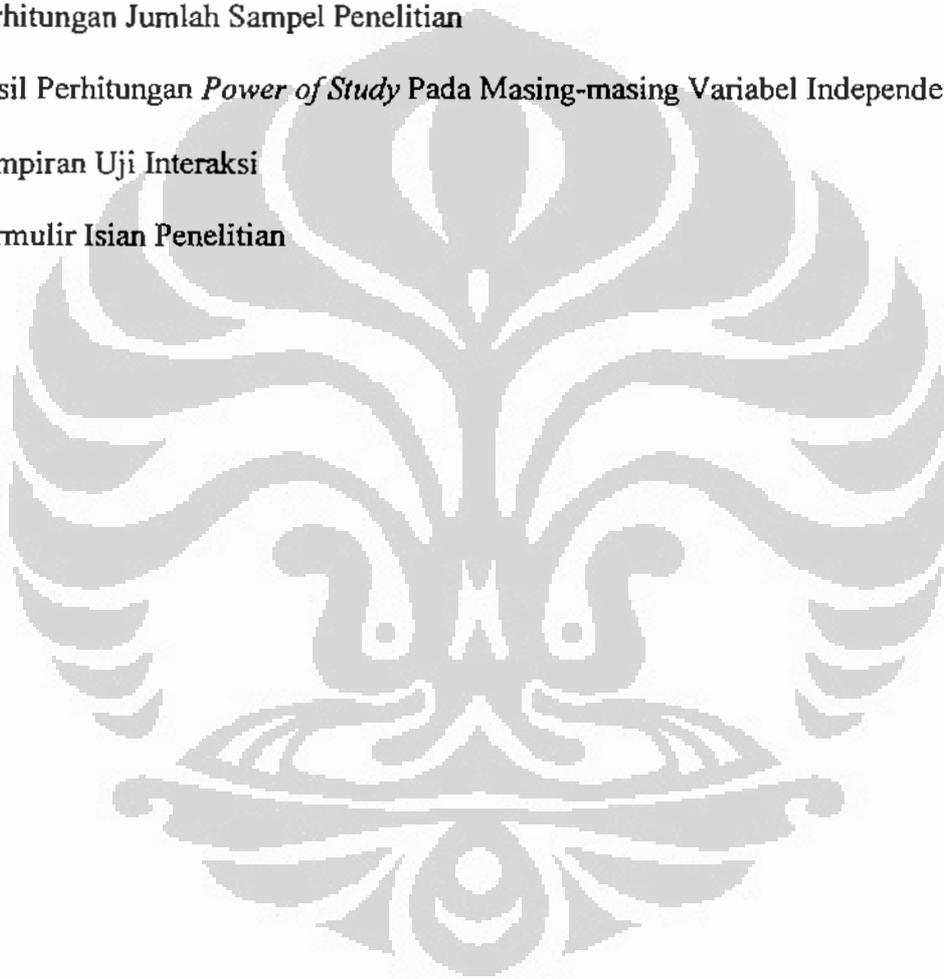
DAFTAR SINGKATAN

<i>AJCC</i>	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
<i>CDC</i>	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<i>CEA</i>	: <i>Carcinoembrionik Antigen</i>
Depkes RI	: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
<i>FAP</i>	: <i>Familial Adenomatous Polyposis</i>
<i>GITSG</i>	: <i>The Gastrointestinal Tumor Study Group</i>
<i>HNPCC</i>	: <i>Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer</i>
<i>HR</i>	: <i>Hazard Ratio</i>
<i>HRT</i>	: <i>Hormon Replacement Therapy</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
KKR	: Kanker Kolorektal
KGB	: Kelenjar Getah Bening
<i>MRI</i>	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
<i>NCI</i>	: <i>National Cancer Institute</i>
<i>NSAID</i>	: <i>Non Steroid Anti Inflammation Drug</i>
<i>OR</i>	: <i>Odds Ratio</i>
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
RSKD	: Rumah Sakit Kanker Dharmais
<i>SEER</i>	: <i>Surveillance Epidemiology and End Result</i>
<i>SRCC</i>	: <i>Singnet Ring Cell Carcinoma</i>
<i>TNM</i>	: <i>Tumor Nodule Metastasis</i>
<i>USA</i>	: <i>United State of America</i>
<i>UICC</i>	: <i>Union Internationale Controle Cancer</i>
<i>WBC</i>	: <i>White Blood Cell</i>
<i>WHO</i>	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor Lampiran

1. Surat Keterangan Telah Selesai Melaksanakan Pengumpulan Data/Penelitian
2. Contoh Aplikasi Model Prediksi
3. Perhitungan Jumlah Sampel Penelitian
4. Hasil Perhitungan *Power of Study* Pada Masing-masing Variabel Independen
5. Lampiran Uji Interaksi
6. Formulir Isian Penelitian



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Insiden penyakit kanker semakin meningkat pada saat ini, bila dibandingkan dua puluh atau tiga puluh tahun yang lalu. *The World Cancer* melaporkan bahwa kecepatan peningkatan kejadian kanker sudah mengkhawatirkan secara global. Menurut *World Health Organization (WHO)*, pada tahun 2007 penyakit kanker menyebabkan kematian di dunia sekitar 7,9 juta kematian dengan perkiraan 13% dari seluruh kematian. Diperkirakan 15 juta kasus baru pada tahun 2020 dan 12 juta kematian karena kanker pada tahun 2030. Diantara penyakit kanker tersebut kasus yang tertinggi adalah kanker paru, lambung, kolorektal, hati dan payudara (WHO, 2007).

Kanker Kolorektal (KKR) menduduki peringkat ketiga jenis kanker yang paling sering terjadi di dunia. Di seluruh dunia 9,5% pria penderita kanker terkena kanker kolorektal, sedangkan pada wanita angkanya mencapai 9,3% dari total jumlah penderita kanker. Secara umum insidensi dan kematian akibat penyakit kanker kolorektal ini cenderung meningkat, khususnya di negara maju dan kota-kota besar dari negara berkembang (Depkes, 2006).

Di negara maju penyakit ini menduduki peringkat kedua dari seluruh penyakit keganasan, ditemukan lebih dari 940.000 kasus per tahun. Eropa sebagai salah satu negara maju dengan angka insiden kanker kolorektal yang tinggi. Pada

tahun 2004 terdapat 2.886.800 insiden dan 1.711.000 kematian karena kanker, kanker kolorektal menduduki peringkat kedua pada angka insiden (13,2%) dan mortalitas yaitu 203.700 (Boyle P., 2005), dan pada tahun 2006 dari 3.191.600 yang didiagnosis kanker, kanker kolorektal tetap menduduki peringkat kedua pada angka insiden (12,9%) dan mortalitas yaitu 207.400 (Boyle P., 2007)

Di Amerika Serikat, dari 17 wilayah geografik SEER (*Surveillance Epidemiology and End Result*) selama tahun 2001 sampai 2005 didapatkan insidens rate pada keseluruhan ras/etnik adalah 59,2 per 100.000 untuk laki-laki dan 43,8 per 100.000 untuk wanita. Angka kematian (*death rate*) kanker kolorektal dari tahun 2001-2005 di USA untuk keseluruhan ras/etnik didapatkan 22,7 per 100.000 untuk laki-laki dan 15,9 per 100.000 untuk wanita (Ries LAG, 2007). Pada tahun 2007 Insiden kanker kolorektal di Amerika menempati urutan ketiga pada laki laki dan perempuan dengan jumlah kasus baru pertahun 112.340 dan diperkirakan 52.180 penderita meninggal akibat kanker tersebut pada tahun yang sama (*Department Health & Human Service USA, 2007*) dan pada tahun 2008 terdapat 148.810 kasus baru kanker kolorektal dengan 108.070 kanker kolon dan 40.740 kanker rektum dengan perkiraan kematian kanker kolorektal 49.960. (Ries LAG, 2008)

Di Indonesia, Insidens kanker kolorektal cukup tinggi, demikian juga angka kematiannya. Dari tahun 1988 – 1990 kanker kolon dan rektum masuk dalam 10 besar jenis kanker yang tersering terjadi pada pria, dan selama tahun itu juga kanker kolon dan rektum masuk dalam 10 besar jenis kanker yang menyerang tubuh manusia berdasarkan lokasi (Mangunkusumo, 1996). Pada tahun 2002 kanker kolorektal menduduki peringkat kedua pada kasus kanker yang terdapat pada pria, sedangkan pada wanita kanker kolorektal menduduki peringkat ketiga dari semua

kasus kanker. Meskipun belum ada data yang pasti, tetapi dari berbagai laporan di Indonesia terdapat kenaikan jumlah kasus, data dari Depkes didapati angka 1,8 per 100.000 penduduk (Depkes, 2006).

Menurut hasil penelitian Farida Sutiarto di Yogyakarta, Semarang, dan Ujung Pandang tahun 1995 serta di Yogyakarta tahun 1996, insiden kanker kolon dan rektum masuk dalam urutan lima besar dari semua jenis kanker baik pada jenis kelamin laki-laki maupun perempuan (Soetiarto F, 1996). Berdasarkan penelitian Lesmana di RSCM dari tahun 1999 – 2007 terdapat 638 kasus kanker kolorektal yang terdiri dari 231 (36,2%) kanker kolon dan 407 (63,8%) kanker rektum (Lesmana D., 2008). Di RSKD Jakarta, sejak tahun 1994-2003 terdapat 247 pasien keganasan usus besar yang lengkap datanya di dokumen medik yang terdiri dari 54,57% laki-laki dan 43,45% perempuan yang berusia antara 20-71 tahun dengan derajat keganasan stadium Dukes B 26(10,52%), Dukes C 106 (42,92%), dan Dukes D 115 (46,56%) (Kastomo & Soemardi, 2003).

Dari sudut pandang epidemiologi ada 2 faktor yang menyebabkan suatu penyakit menjadi suatu masalah kesehatan yang penting. Pertama adalah frekuensi, ini berkaitan dengan tingginya insiden atau prevalensi, termasuk penyakit yang potensial akan meninggi dalam tingkat insidensi. Adanya faktor- faktor gaya hidup yang berubah seperti diet tinggi lemak dan protein, rendah serat, dan merokok, pada masyarakat Indonesia memungkinkan kanker kolorektal di masa yang akan datang potensial meninggi dalam hal insidensi. Kedua adalah derajat keparahan atau tingginya mortalitas. Dari data didapatkan 50 persen penderita kanker kolorektal meninggal dikarenakan penyakit ini (Depkes,2006). Keadaan ini terjadi karena kewaspadaan terhadap penyakit kanker masih rendah. Pemahaman tentang

perkembangan penyakit ini belum banyak diketahui. Hal ini juga disebabkan karena pada stadium awal seringkali tidak menunjukkan gejala, sehingga pasien baru datang setelah ada gejala yang biasanya sudah pada stadium akhir, yang menyebabkan penanganan kuratif sudah tidak dapat dilakukan lagi. (Wasposito A, 2008).

Sebagai tolok ukur keberhasilan pengobatan kanker adalah angka ketahanan hidup (*year survival rate*). Penentuan ketahanan hidup tergantung dari tingkat keganasan serta probabilitas kematian pada penyakit kanker tersebut. Ketahanan hidup pada penyakit kanker dengan keganasan tinggi seperti kanker hati dan paru-paru biasanya dinilai dengan ketahanan hidup 1 tahun (*one year survival*) dan ketahanan hidup 3 tahun (*three year survival*). Pada penyakit kanker kolon ini adalah ketahanan hidup 5 tahun (*five year survival*).

Stadium klinik sangat mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker kolorektal. Makin dini stadium pada saat pasien mendapat pengobatan yang baik makin tinggi ketahanan hidupnya. Berdasarkan hasil-hasil penelitian diketahui bahwa kanker stadium dini dapat disembuhkan, akan tetapi bila kanker sudah dalam stadium lanjut sukar disembuhkan bahkan sebagian tidak dapat sembuh lagi.

Diagnosis, prognosis, dan terapi adalah tiga elemen penting dalam pengobatan kanker, sebagian besar faktor prognostik berhubungan dengan karakteristik tumor walaupun ada faktor-faktor lain yang secara tidak langsung berkaitan dengan tumor tetapi mempengaruhi terjadinya outcome. Ada tiga faktor yang mempengaruhi prognosis penyakit yaitu faktor terkait tumor itu sendiri, faktor terkait penderita, dan faktor terkait lingkungan (Gospodarowich, 2006 dalam Samila 2008)

Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dan *National Cancer Institute* sekitar 65 persen para laki-laki dan perempuan setelah deteksi dini dan didiagnosa dengan kanker kolorektal lama bertahan hidup penyakit mereka sedikitnya lima tahun. Ketika kanker kolorektal terdeteksi secara dini dan diadakan tindakan pengobatan dan perawatan, maka tingkat ketahanan hidup lima tahun mereka adalah 90% (CDC, 2007).

Data menurut *National Cancer Institute* menunjukkan ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal secara rata-rata mencapai 58%. Untuk keseluruhan angka ketahanan hidup lima tahun menurut ras dan jenis kelamin dari tahun 1996-2004 di Amerika Serikat adalah 64.4% . Menurut Studi dari Platell C.F.E, (2004) di rumah sakit Fremantle Australia bagian barat menemukan probabilitas *five-year survival* kanker kolorektal untuk stadium I adalah 0,877 (95%CI : 0,77-0,984), stadium II adalah 0,633 (95%CI : 0,504-0,762) dan stadium III adalah 0,591 (95% CI: 0,454-0,728) (Platell, 2004).

Penilaian ketahanan hidup lima tahun (*five year survival*) penderita kanker kolorektal untuk menentukan probabilitas kehidupan penderita dapat dimanfaatkan secara luas oleh masyarakat sebagai pertimbangan melakukan pengobatan. Hal ini mendorong penulis ingin melakukan penelitian tentang pengaruh stadium kanker terhadap ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal dengan memperhitungkan variabel lain yang berasal dari faktor penderita, faktor pengobatan, dan dari sel kanker itu sendiri pada penderita kanker kolorektal di Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSKD) Jakarta. Dipilihnya RSKD sebagai tempat penelitian karena rumah sakit tersebut merupakan pusat rujukan nasional kanker di Indonesia.

1.2. Rumusan Masalah

Insidens penyakit kanker kolorektal diprediksi semakin meningkat setiap tahun di Indonesia berkaitan dengan perubahan gaya hidup dan peningkatan jumlah penduduk usia lanjut.

Faktor stadium kanker sangat mempengaruhi penilaian ketahanan hidup, Angka ketahanan hidup penderita menurun seiring dengan peningkatan stadium kanker. Stadium kanker merupakan dasar untuk menentukan modalitas pengobatan yang akan dilakukan rumah sakit sehingga dalam penilaian ketahanan hidup diperlukan perhatian yang lebih pada stadium kanker.

Hal lain yang sudah terbukti berhubungan dengan ketahanan hidup penderita kanker kolorektal adalah yang berasal dari faktor sel kanker (jenis histopatologi, derajat diferensiasi sel, lokasi tumor, ukuran tumor), faktor penderita (umur, jenis kelamin, indeks massa tubuh, status perkawinan) dan faktor pengobatan (kelengkapan pengobatan). Oleh karena itu penelitian mengenai faktor prognosis yang mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker kolorektal di Indonesia sangat penting dilakukan untuk meningkatkan ketahanan hidup penderita kanker kolorektal.

Berdasarkan pernyataan di atas maka rumusan masalahnya adalah belum diketahuinya pengaruh stadium kanker terhadap probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD Jakarta tahun 1994 – 2004.

1.3. Pertanyaan Penelitian

1. Berapakah probabilitas ketahanan hidup lima tahun secara keseluruhan (*overall survival*) pada penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD Jakarta tahun 1994 – 2004?

2. Berapakah probabilitas ketahanan hidup lima tahun penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD Jakarta tahun 1994 – 2004 menurut stadium awal dan lanjut?
3. Berapakah median dan probabilitas ketahanan hidup lima tahun menurut faktor tumor (jenis histopatologi, derajat diferensiasi sel, lokasi tumor, kadar leukosit sebelum operasi, kadar CEA sebelum operasi), faktor penderita (umur, jenis kelamin, gejala perdarahan, tingkat pendidikan, status pekerjaan, status perkawinan, indeks massa tubuh) dan faktor lingkungan (status kelengkapan pengobatan) ?
4. Bagaimanakah risiko kematian yang ditimbulkan faktor stadium kanker sebelum dan sesudah memperhitungkan faktor yang berasal dari penyakit kanker, faktor penderita dan faktor pengobatan terhadap penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD Jakarta tahun 1994 - 2004?

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh stadium klinik kanker terhadap probabilitas ketahanan hidup lima tahun penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD Jakarta tahun 1994 -2004

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui probabilitas ketahanan hidup lima tahun secara keseluruhan pada penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD Jakarta tahun 1994 – 2004

2. Mengetahui probabilitas ketahanan hidup lima tahun penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD Jakarta tahun 1994 – 2004 menurut stadium klinik
3. Mengetahui median dan probabilitas ketahanan hidup lima tahun menurut faktor tumor (jenis histopatologi, derajat diferensiasi sel, lokasi tumor, kadar leukosit sebelum operasi, kadar CEA sebelum operasi), faktor penderita (umur, jenis kelamin, gejala perdarahan, tingkat pendidikan, status pekerjaan, status perkawinan, IMT) dan faktor lingkungan (status kelengkapan pengobatan)
4. Mengetahui risiko kematian yang ditimbulkan faktor stadium kanker sebelum dan sesudah memperhitungkan faktor yang berasal dari penyakit kanker, faktor penderita dan faktor pengobatan terhadap penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD Jakarta tahun 1994 – 2004.

1. 5. Manfaat Penelitian

1. Bagi petugas kesehatan, penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan pemberian anjuran pemeriksaan kanker pada kelompok berisiko dan dapat digunakan sebagai informasi dalam penyuluhan kesehatan.
2. Bagi RSKD, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar evaluasi tentang prosedur penatalaksanaan baik pencatatan maupun pengobatan kasus kanker kolorektal untuk penderita yang datang memeriksakan diri dan berobat ke RSKD pada masa mendatang.
3. Bagi Masyarakat, penelitian ini berguna sebagai informasi tentang pengaruh stadium kanker dan variabel penelitian lainnya terhadap probabilitas

ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal untuk menjadi dasar pertimbangan melakukan pemeriksaan kesehatan dan pengobatan dini terhadap penyakit kanker kolorektal ke rumah sakit.

4. Bagi Peneliti, menambah wawasan tentang epidemiologi kanker kolorektal dan menerapkan ilmu biostatistik dalam analisis dan manajemen data khususnya analisis *survival*.
5. Bagi peneliti lain, penelitian ini dapat dijadikan acuan, untuk penelitian lanjutan.

1. 6. Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh stadium kanker terhadap probabilitas ketahanan hidup lima tahun pada penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD Jakarta dari tahun 1994 sampai 2004 dengan mengambil data sekunder dari catatan rekam medik penderita di RSKD Jakarta. Desain penelitian menggunakan studi kohort retrospektif. Data yang diperoleh diolah dan dianalisis menggunakan metode analisis statistik kaplan meier dengan uji log rank dalam penilaian probabilitas ketahanan hidup 5 tahun dan analisis multivariat dengan menggunakan regresi Cox. Waktu pelaksanaan penelitian ini adalah bulan Januari – Juni 2009 meliputi kegiatan penyusunan proposal, pengumpulan data, analisis data dan penulisan laporan akhir.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

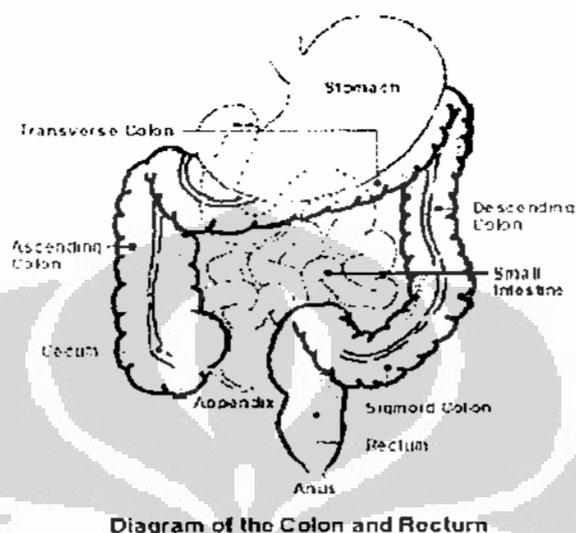
2.1. Kanker Kolorektal

2.1.1. Usus Besar

Usus besar berbentuk saluran seperti tabung yang pada bagian dalamnya adalah berupa suatu rongga dengan panjang sekitar 1,5 meter yang terbentang dari sekum sampai kanalis ani. Usus besar dibagi menjadi sekum, kolon asendens, kolon transversum, kolon desendens, kolon sigmoid dan rektum. Sekum menempati sekitar dua atau tiga inci pertama dari usus besar. Bagian utama usus besar yang terakhir dinamakan rektum dan terbentang dari kolon sigmoid sampai anus. Satu inci terakhir dari rektum dinamakan kanalis ani. Dindingnya terdiri dari beberapa lapisan berupa lapisan bagian dalam disebut mukosa kemudian ke arah luarnya berupa lapisan otot, dan bagian paling luarnya adalah lapisan pembungkus usus yang disebut serosa.

Usus besar mempunyai fungsi yang semuanya berkaitan dengan proses akhir isi usus. Fungsi usus besar yang paling penting adalah mengabsorpsi air, vitamin dan elektrolit, ekskresi mucus, serta menyimpan *feces* (tinja) dan kemudian mendorongnya keluar melalui rektum dan dubur. (Price & Wilson, 1995).

Gambar 2.1. Usus Besar Manusia



Sumber : www.cdc.gov/cancer/colorectal/glossary/ (23/04/08)

2.1.2. Epidemiologi Kanker Kolorektal (KKR)

Kanker kolorektal adalah tumbuhnya sel yang ganas di dalam permukaan usus besar atau rektum. Kolon dan rektum merupakan tempat keganasan tersering dari saluran cerna. Penyakit ini sering dijumpai di masyarakat dan termasuk salah satu kanker yang dapat disembuhkan dan dicegah penyebarannya.

Kanker kolon dan rektum umumnya mulai tumbuh pada permukaan bagian dalam (mukosa) yang mengarah ke dalam rongga. Pada stadium awal, kanker masih ukuran kecil, maka tidak akan pernah ada gejala yang dirasakan oleh penderita, dan juga tidak akan teraba adanya benjolan karena letaknya yang di dalam usus. Penderita juga tidak akan pernah mengeluh adanya rasa sakit. Hal inilah yang sering menyebabkan penderita datang ke dokter sudah dalam keadaan terlambat yaitu stadium lanjut.

Kejadian karsinoma kolorektal di dunia menduduki peringkat ketiga pada tingkat insiden dan mortalitas. Angka insiden tertinggi terdapat di Eropa, Amerika, Australia dan Selandia Baru; sedangkan angka insiden terendah terdapat di India, Amerika Selatan, dan Arab Israel (Soeripto et al, 2003). Di Eropa, penyakit ini menempati urutan kedua sebagai kanker yang paling sering terjadi pada pria dan wanita pada tingkat insiden dan mortalitas. Di Amerika, kanker kolorektal merupakan penyebab kematian tersering setelah kanker paru-paru dan menduduki peringkat ketiga pada kanker yang terdapat pada pria dan wanita dengan lebih dari 139.000 kasus baru tiap tahun dan menyebabkan kematian 55.000 orang tiap tahun. (US. Departmen of Health and Human Services, 2002).

Berdasarkan data 19 tahun *follow-up* pada insiden kanker kolorektal di Swedia pada tahun 1960 pada 53.337 kasus yang ditemukan yang terdiri dari 27.963 pria dan 25.374 wanita didapatkan suatu hubungan, yaitu terdapat perbedaan insiden pada pria dan wanita yang berusia lanjut yang meningkat seiring dengan usia; meningkatnya insiden kanker kolorektal seiring dengan kepadatan penduduk; dan rendahnya insiden pada pria yang belum pernah menikah dibandingkan dengan pria lainnya (Gerhardsson M. et al., 1990).

Pada banyak negara di Asia seperti China, Jepang, Korea Selatan dan Singapura telah terjadi peningkatan 2 – 4 kali insidens dari kasus kanker kolorektal selama beberapa dekade terakhir ini. Peningkatan ini disebabkan terutama perubahan kebiasaan makan dan gaya hidup. (Sung J.Y. et al, 2005).

Perkiraan insiden kanker di Indonesia adalah 100 per 100.000 penduduk. Namun, hanya 3,2% dari kasus kanker yang baru mencari perawatan di rumah sakit. Dewasa ini kanker kolorektal telah menjadi salah satu dari kanker yang banyak

terdapat di Indonesia, data yang dikumpulkan dari 13 pusat kanker menunjukkan bahwa kanker kolorektal merupakan salah satu kanker yang paling sering terdapat pada pria dan wanita (Soeripto et al, 2003). Selama tahun 2000-2004 di RS M. Jamil Padang ditemukan 212 keganasan kolorektal, terbanyak pada laki-laki 148 kasus (55,7%), wanita 94 kasus (44,3%). Umur tersering dikenai dekade ke lima (41-50) sebanyak 49 kasus (23,1%) (Famil J, 2008). Sejak Tahun 1999 – 2007, terdapat 638 keganasan kolorektal yang datang berobat ke RS DR Cipto Mangunkusumo (RSCM). Berdasarkan catatan rekam medik hanya didapatkan 611 penderita dengan catatan lengkap terdiri dari 339 (53,1%) pria dan 272 (42,6%) wanita yang berusia antara 18-86 tahun (Lesmana D, 2008).

2.1.3. Faktor Risiko

Etiologi kanker secara umum sampai saat ini belum ada suatu kepastian . Begitupun secara khusus untuk kanker kolorektal, faktor penyebabnya belum jelas diketahui (Tambunan, 1993). Hampir semua kanker kolorektal berasal dari polip, terutama adenoma. Menurut WHO, kira-kira 80% sampai dengan 90% kanker pada manusia disebabkan karena faktor lingkungan, sedangkan faktor keturunan (riwayat keluarga) mempunyai peranan kecil saja yaitu sekitar 10%. Sedangkan yang terjadi pada kanker kolorektal berdasarkan penyelidikan epidemiologi yang telah dilakukan menunjukkan adanya hubungan antara makanan dengan kanker kolorektal. Namun dalam penelitian-penelitian lain yang dilakukan selanjutnya terindikasi bahwa ada beberapa faktor risiko lain yang erat hubungannya dengan terjadinya kanker kolon. (Kune G, 1996).

Berikut Faktor Risiko dari kanker kolorektal :

2.1.3.1. Polip

Secara histologi polip diklasifikasikan sebagai neoplastik dan non neoplastik. Non neoplastik polip tidak berpotensi maligna, yang termasuk polip non neoplastik yaitu polip hiperplastik, mukous retention polip, hamartoma (juvenile polip), limfoid aggregate dan inflammatory polip. Neoplastik polip atau adenomatous polip berpotensi berdegenerasi maligna; dan berdasarkan WHO diklasifikasikan sebagai tubular adenoma, tubulovillous adenoma dan villous adenoma. Tujuh puluh persen dari polip berupa adenomatous, dimana 75%-85% tubular adenoma, 10%-25% tubulovillous adenoma dan villous adenoma kurang dari 5%. Displasia dapat dikategorikan menjadi *low* atau *high grade*. Enam persen dari adenomatous polip berupa *high grade displasia* dan 5% di dalamnya berupa invasif karsinoma pada saat terdiagnosa. Potensi malignansi dari adenoma berkorelasi dengan besarnya polip, tingkat displasia, dan umur. Dari penelitian didapatkan bahwa polip yang lebih besar dari 1 cm jika tidak ditangani menunjukkan risiko menjadi kanker sebesar 2,5% pada 5 tahun, 8% pada 10 tahun dan 24% pada 20 tahun. Waktu yang dibutuhkan untuk menjadi malignansi tergantung beratnya derajat displasia. Tiga koma lima tahun untuk displasia sedang dan 11,5 tahun untuk atypia ringan (Devita VT., 2005)

2.1.3.2. Idiopathic Inflammatory Bowel Disease

2.1.3.2.1. Ulseratif Kolitis

Ulseratif kolitis merupakan faktor risiko yang jelas untuk kanker kolon sekitar 1% dari pasien yang memiliki riwayat kronik ulseratif kolitis. Risiko

perkembangan kanker pada pasien ini berbanding terbalik pada usia terkena kolitis dan berbanding lurus dengan keterlibatan dan keaktifan dari ulseratif kolitis. Risiko kumulatif adalah 2% pada 10 tahun, 8% pada 20 tahun, dan 18% pada 30 tahun. (Devita VT, 2005)

2.1.3.2.2. Penyakit Crohn's

Pasien yang menderita penyakit crohn's mempunyai risiko tinggi untuk menderita kanker kolorektal tetapi masih kurang jika dibandingkan dengan ulseratif kolitis. Keseluruhan insiden dari kanker yang muncul pada penyakit crohn's sekitar 20%. Telah dilaporkan juga bahwa squamous sel kanker dan adenokarsinoma meningkat pada fistula kronik pasien dengan crohn's disease (Schwartz, 2005).

2.1.3.3. Faktor Genetik

2.1.3.3.1. Riwayat Keluarga

Sekitar 15% dari seluruh kanker kolon muncul pada pasien dengan riwayat kanker kolorektal pada keluarga terdekat. Seseorang dengan keluarga terdekat yang mempunyai kanker kolorektal mempunyai kemungkinan untuk menderita kanker kolorektal dua kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan seseorang yang tidak memiliki riwayat kanker kolorektal pada keluarganya (Devita V.T.2005).

Berdasarkan studi kasus kontrol di Timur Laut Thailand pada tahun 1997, pada analisis bivariat dan multivariat menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara kejadian kanker kolorektal dengan riwayat keluarga menderita kanker dengan odds ratio (OR) = 1,9; (95% CI:1,2-2,9) (Sriamporn, 1997).

2.1.3.3.2. Herediter Kanker Kolorektal

Abnormalitas genetik terlihat mampu memediasi progresi dari normal menuju mukosa kolon yang maligna. Sekitar setengah dari seluruh karsinoma dan adenokarsinoma yang besar berhubungan dengan mutasi. Langkah yang paling penting dalam menegakkan diagnosa dari sindrom kanker herediter yaitu riwayat kanker pada keluarga. Mutasi sangat jarang terlihat pada adenoma yang lebih kecil dari 1 cm. Allelic deletion dari 17p ditunjukkan pada $\frac{3}{4}$ dari seluruh kanker kolon, dan deletion dari 5q ditunjukkan lebih dari $\frac{1}{3}$ dari karsinoma kolon dan adenoma yang besar. Dua sindrom yang utama dan beberapa varian yang utama dari sindrom ini menyebabkan kanker kolorektal telah dikenali karakternya. Dua sindrom ini, mempunyai predisposisi menuju kanker kolorektal memiliki mekanisme yang berbeda, yaitu familial adenomatous polyposis (FAP) dan hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC) (Devita VT, 2005).

2.1.3.4. Diet

Masyarakat yang diet tinggi lemak, tinggi kalori, daging dan diet rendah serat berkemungkinan besar untuk menderita kanker kolorektal pada kebanyakan penelitian, meskipun terdapat juga penelitian yang tidak menunjukkan adanya hubungan antara serat dan kanker kolorektal (Michels KB et al, 2001).

Peningkatan indeks massa tubuh memungkinkan terjadinya peningkatan dua kali lipat risiko kejadian kanker kolorektal (Devita V.T, 2005). Dari penelitian kasus kontrol yang dilakukan di Timur Laut Thailand pada tahun 1997, pada analisis bivariat menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara konsumsi daging dengan kejadian kanker kolorektal dengan Odds Ratio (OR) =1,9 dengan 95%

CI:1,3-2,8 (Sriamporn, 1997). Berdasarkan penelitian kasus kontrol yang besar di Jepang tahun 2003 bahwa telah terjadi kecenderungan peningkatan kejadian kanker kolorektal sehubungan dengan pola diet yang ke barat-baratan dimana tingginya konsumsi lemak dan protein yang berasal dari daging merah (Kono S., 2003). Penelitian Nur tahun 2003 di RSKD juga mendapatkan adanya hubungan yang signifikan antara pola konsumsi daging merah yang tinggi terhadap terjadinya kanker kolon dibandingkan dengan yang rendah dengan OR = 18,9 (95%CI:7,76-46,04) (Nur, 2003).

2.1.3.5. Gaya Hidup

Pria dan wanita yang merokok kurang dari 20 tahun mempunyai risiko tiga kali untuk memiliki adenokarsinoma yang kecil, tapi tidak untuk yang besar. Sedangkan merokok lebih dari 20 tahun berhubungan dengan risiko dua setengah kali untuk menderita adenoma yang berukuran besar. Diperkirakan 5000-7000 kematian karena kanker kolorektal di Amerika dihubungkan dengan pemakaian rokok. Pemakaian alkohol juga menunjukkan hubungan dengan meningkatnya risiko kanker kolorektal demikian juga aktivitas fisik yang rendah berisiko terhadap kejadian kanker kolorektal (Kune, 1996).

Berdasarkan penelitian kasus kontrol di Timur Laut Thailand Tahun 1997 pada analisis bivariat didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara kanker kolorektal dengan pernah meminum alkohol (OR=1,7; 95%CI:1,1-2,7) dan dengan merokok dengan jumlah yang tinggi selama setahun (OR=1,2; 95%CI:0,5-2,8), sedang bila melakukan aktivitas fisik yang tinggi justru menjadi faktor protektif dengan OR=0,7; 95%CI:0,4-1,1 (Sriamporn, 1997). Penelitian Nur di RSKD tahun

2003 menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara aktivitas olahraga yang rendah terhadap terjadinya kanker kolon dibandingkan dengan yang tinggi dengan $OR=7,11$ (95%CI:3,26-15,49) (Nur, 2003).

2.1.3.6. Usia

Usia merupakan faktor paling relevan yang mempengaruhi risiko kanker kolorektal pada sebagian besar populasi. Risiko dari kanker kolorektal meningkat bersamaan dengan usia, terutama pada pria dan wanita berusia 50 tahun atau lebih (Depkes, 2006) dan hanya 3% dari kanker kolorektal muncul pada orang dengan usia kurang dari 40 tahun. Lima puluh lima persen kanker terdapat pada usia ≥ 65 tahun, angka insiden 19 per 100.000 populasi yang berumur kurang dari 65 tahun, dan 337 per 100.000 pada orang yang berusia lebih dari 65 tahun. (Devita VT. 2005).

Di Amerika, seseorang mempunyai risiko untuk terkena kanker kolorektal sebesar 5%. Sedangkan kelompok terbesar dengan peningkatan risiko kanker kolorektal adalah pada usia > 40 tahun. Seseorang dengan usia < 40 tahun hanya memiliki kemungkinan menderita kanker kolorektal kurang dari 10%. Dari tahun 2000-2003, rata-rata usia saat terdiagnosa menderita kanker kolorektal pada usia 71 tahun. Insidensi berdasarkan usia kurang dari 20 tahun sebesar 0,0%, 20-34 tahun sebesar 0,9%, 35-44 tahun sebesar 3,5%, 45-54 tahun sebesar 10,9%, 55-64 tahun sebesar 17,6%, 65-74 tahun sebesar 25,9%, 75-84 tahun sebesar 28,8%, dan > 85 tahun sebesar 12,3%. (*National Cancer Institute, 2006*).

Proporsi dari orang yang berusia lanjut telah meningkat di berbagai negara beberapa dekade terakhir, dan akan terus meningkat lebih jauh beberapa tahun mendatang. Tingkat harapan hidup di Indonesia pada saat kelahiran diperkirakan

adalah 67,86 tahun untuk pria dan wanita. Peningkatan usia harapan hidup yang ada beserta populasi Indonesia yang menduduki peringkat 4 dunia akan menjadikan Indonesia pada tahun 1990-2025 akan mempunyai jumlah usia lanjut paling tinggi di dunia. Meningkatnya jumlah orang yang berusia lebih tua akan menambahkan beban ganda pada penyakit, dengan umumnya penyakit yang menular di satu sisi, dan meningkatnya prevalansi penyakit yang tidak menular di sisi lainnya. Kanker pada usia lanjut di masa-masa yang akan datang merupakan masalah yang perlu ditangani dengan serius dikarenakan perubahan populasi penduduk dengan kelompok usia lanjut yang semakin banyak. Oleh karena itu sangat perlunya penggalakan penelitian mengenai pencegahan kanker dan perencanaan terapi pada orang yang berusia lanjut (Hansen J, 1998; Depkes 2006 dan WHO, 2003).

2.1.4. Gejala Klinis

Tanda dan gejala dari kanker kolon sangat bervariasi dan tidak spesifik. Keluhan utama pasien dengan kanker kolorektal berhubungan dengan besar dan lokasi dari tumor. Tumor yang berada pada kolon kanan, isi kolon berupa cairan, cenderung tetap tersamar hingga lanjut sekali. Sedikit kecenderungan menyebabkan obstruksi karena lumen usus lebih besar dan feses masih encer. Gejala klinis sering berupa rasa penuh, nyeri abdomen, perdarahan dan gejala anemia (menyebabkan kelemahan, pusing dan penurunan berat badan). Tumor yang berada pada kolon kiri cenderung mengakibatkan perubahan pola defekasi sebagai akibat iritasi dan respon refleks, perdarahan, mengecilnya ukuran feses, dan konstipasi karena lesi kolon kiri yang cenderung melingkar mengakibatkan obstruksi. (Schwartz, 2005, dan Price, 1994).

2.1.4.1. Gejala Subakut

Tumor yang berada di kolon kanan seringkali tidak menyebabkan perubahan pada pola buang air besar (meskipun besar). Tumor yang memproduksi mukus dapat menyebabkan diare. Pasien mungkin memperhatikan perubahan warna feses menjadi gelap, tetapi tumor seringkali menyebabkan perdarahan samar yang tidak disadari oleh pasien. Kehilangan darah dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan anemia defisiensi besi. Ketika seorang wanita post menopause atau seorang pria dewasa mengalami anemia defisiensi besi, maka kemungkinan kanker kolon harus dipikirkan dan pemeriksaan yang tepat harus dilakukan. Karena perdarahan yang disebabkan oleh tumor biasanya bersifat intermitten, hasil negatif dari tes *occult blood* tidak dapat menyingkirkan kemungkinan adanya kanker kolon. Sakit perut bagian bawah biasanya berhubungan dengan tumor yang berada pada kolon kiri, yang mereda setelah buang air besar. Pasien ini biasanya menyadari adanya perubahan pada pola buang air besar serta adanya darah yang berwarna merah keluar bersamaan dengan buang air besar. (Schwartz SI, 2005).

2.1.4.2. Gejala Akut

Gejala akut dari pasien biasanya adalah obstruksi atau perforasi, sehingga jika ditemukan pasien usia lanjut dengan gejala obstruksi, maka kemungkinan besar penyebabnya adalah kanker. Obstruksi total muncul pada < 10% pasien dengan kanker kolon, tetapi hal ini adalah sebuah keadaan darurat yang membutuhkan penegakan diagnosis secara cepat dan penanganan bedah. Pasien dengan total obstruksi mungkin mengeluh tidak bisa flatus atau buang air besar, kram perut dan perut yang menegang. Perforasi juga dapat terjadi pada tumor primer, dan hal ini

dapat disalah artikan sebagai akut divertikulosis. Perforasi juga bisa terjadi pada vesika urinaria atau vagina dan dapat menunjukkan tanda tanda *pneumaturia* dan *fecaluria*. Metastasis ke hepar dapat menyebabkan pruritus dan jaundice, dan yang sangat disayangkan hal ini biasanya merupakan gejala pertama kali yang muncul dari kanker kolon (Schwartz SI, 2005).

2.1.5. Metastase

Metastase ke kelenjar limfa regional ditemukan pada 40-70% kasus pada saat direseksi. Invasi ke pembuluh darah vena ditemukan pada lebih 60% kasus. Metastase sering ke hepar, cavum peritoneum, paru-paru, diikuti kelenjar adrenal, ovarium dan tulang. Metastase ke otak sangat jarang, dikarenakan jalur limfatik dan vena dari rektum menuju vena cava inferior, maka metastase kanker rektum lebih sering muncul pertama kali di paru-paru. Berbeda dengan kolon, jalur limfatik dan vena menuju vena porta, maka metastase kanker kolon pertama kali paling sering di hepar (Casciato DA, 2004).

Di Belanda, lebih dari 8500 orang didiagnosa kanker kolorektal setiap tahun dan ketika didiagnosa ada sebanyak 25% dari pasien tersebut telah bermetastase ke hati dan yang lainnya lebih dari 50% akan bermetastase ke hati selama 5 tahun kemudian dan dari tahun 1990-1999 telah ditemukan 102 pasien kanker kolorektal yang bermetastase ke hati yang terdiri dari 53 orang laki-laki dan 49 orang perempuan dengan ketahanan hidup 2 tahun 71% dan ketahanan hidup lima tahun tinggal 29% (Mutsaerts et al, 2005).

2.1.6. Diagnosis

Untuk mendiagnosa penyakit kanker kolorektal, dapat dilakukan dengan berbagai macam cara dan teknik seperti di bawah ini :

- a. Biopsi
- b. Carcinoembrionik Antigen (CEA) Screening
- c. Tes *Occult Blood*
- d. *Digital Rectal Examination*
- e. Barium Enema
- f. Endoskopi (Proktosigmoidoskopi, Flexible Sigmoidoskopi dan Kolonoskopi)
- g. Imaging Tehnik (*Magnetic Resonance Imaging/MRI*, CT Scan, *Endoskopi Ultra Sound/EUS*) (Casciato DA, 2004 dan Schwartz SI, 2005).

2.1.7. Screening dan Pencegahan

2.1.7.1. Endoskopi dan Kolonoskopi

National Cancer Institute (NCI), *American College of Surgeons*, *American College of Physicians*, dan *American Cancer Society* merekomendasikan pada pasien asymptomatic yang berumur 50 tahun atau lebih untuk dilakukan pemeriksaan sigmoidoskopi setiap 3 sampai 5 tahun. Screening dengan menggunakan kolonoskopi juga direkomendasikan untuk seseorang dengan risiko sedang setiap 10 tahun. Screening kolonoskopi pada seseorang yang mempunyai risiko tinggi dengan riwayat keluarga yang menderita kanker kolorektal tetapi tidak ada bukti yang jelas dari FAP atau HNPCC harus mulai screening pada saat umur 40 tahun. Sigmoidoskopi atau

kolonoskopi dapat mengidentifikasi dan mengangkat polip dan menurunkan insiden dari pada kanker kolorektal pada pasien yang menjalani kolonoskopi polipektomi. (Casciato, 2004)

2.1.7.2. Diet

Peningkatan dari diet serat menurunkan insiden dari kanker pada pasien yang mempunyai diet tinggi lemak. Diet rendah lemak telah dijabarkan mempunyai efek proteksi yang lebih baik daripada diet tanpa lemak. *The National Research Council* telah merekomendasikan pola diet pada tahun 1982. Rekomendasi ini antara lain : (a) menurunkan lemak total dari 40 % ke 30% dari total kalori, (b) meningkatkan konsumsi makanan yang mengandung serat, (c) membatasi makanan yang diasinkan, diawetkan dan diasapkan, (d) membatasi makanan yang mengandung bahan pengawet, (e) mengurangi konsumsi alkohol (Schwartz, 2005).

2.1.7.3. Non Steroid Anti Inflammation Drug (NSAID)

Penelitian pada pasien familial poliposis dengan menggunakan NSAID sulindac dosis 150 mg secara signifikan menurunkan rata-rata jumlah dan diameter dari polip bila dibandingkan dengan pasien yang diberi plasebo. Ukuran dan jumlah dari polip bagaimanapun juga tetap meningkat tiga bulan setelah perlakuan dihentikan. Data lebih jauh menunjukkan bahwa aspirin mengurangi formasi, ukuran dan jumlah dari polip; dan menurunkan insiden dari kanker kolorektal, baik pada kanker kolorektal familial maupun non familial. Efek protektif ini terlihat membutuhkan pemakaian aspirin yang berkelanjutan setidaknya 325 mg perhari selama 1 tahun (Casciato DA, 2004).

2.1.7.4. Hormon Replacement Therapy (HRT)

Penelitian oleh the Nurses Health Study yang melibatkan partisipan sebanyak 59.002 orang wanita postmenopouse menunjukkan hubungan antara pemakaian HRT dengan kanker kolorektal dan adenoma. Pemakaian HRT menunjukkan penurunan risiko untuk menderita kanker kolorektal sebesar 40%, dan efek protektif dari HRT menghilang antara 5 tahun setelah pemakaian HRT dihentikan (Devita VT, 2001).

2.2. Faktor-faktor Prognostik Ketahanan Hidup

Faktor prognostik adalah faktor yang memprediksi hasil akhir suatu penyakit. Bisa berupa kekambuhan ataupun kematian. Faktor prognostik dibagi menjadi :

1. Faktor prognostik terkait penderita

Yaitu faktor-faktor yang ada dalam tubuh penderita yang tidak terkait langsung dengan tumor, tetapi melalui pengaruh kebiasaan tumor dan efek pengobatan bisa memiliki dampak outcome yang potensial. Secara umum faktor prognostik terkait penderita dibagi menjadi faktor demografi seperti umur, jenis kelamin, ras, sosial ekonomi, faktor *comorbidity*, *performance status* dan faktor-faktor yang terkait dengan kesehatan mental penderita, reaksi terhadap penyakit, dll.

2. Faktor prognostik terkait tumor

Yaitu faktor-faktor yang secara langsung berhubungan dengan tumor dan efeknya bagi penderita, secara umum meliputi patologi tumor, penyebaran anatomi penyakit dan biologi tumor. Patologi Tumor merupakan hal yang paling penting menentukan dalam faktor prognostik, seperti karakteristik

molekuler tumor, klasifikasi morfologi, derajat diferensiasi sel, pola pertumbuhan tumor, dll.

3. Faktor prognostik terkait lingkungan.

Ada tiga kategori faktor lingkungan yaitu :

- a. Keahlian tenaga medis seperti kualitas diagnosis, keakuratan penentuan stadium, pemilihan pengobatan, dll.
- b. Sistem pelayanan kesehatan mencakup akses ke yankes, pemeliharaan rekam medis, daftar tunggu, dll.
- c. Faktor terkait kemasyarakatan seperti sosial ekonomi, sarana transportasi, asuransi kesehatan, dll. (Gospodaroeich et al, 2006 dalam Samila Y., 2008)

2.2.1. Faktor Prognostik Terkait Penderita

2.2.1.1. Usia

Usia merupakan faktor prognostik yang relevan karena semakin tua usia seseorang risiko untuk mati semakin besar. Berdasarkan *National Statistic* Inggris tahun 2001, ketahanan hidup lima tahun penderita kanker kolon pria untuk golongan usia 15-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, dan 80-89 berturut-turut adalah : 56%, 49%, 46%, 44%, 42% dan 36% sedangkan untuk kanker rektum pada pria dengan golongan umur yang sama angka ketahanan hidup lima tahun berturut-turut adalah 51%, 46%, 45%, 43%, 40% dan 33%.

Berbeda dengan pernyataan di atas berdasarkan pengamatan di beberapa rumah sakit menunjukkan bahwa, penderita KKR ternyata usia tua memiliki ketahanan hidup lebih baik dari penderita KKR usia muda. Semestinya ketahanan

hidup penderita KKR usia muda lebih baik dari usia tua. Terjadinya peningkatan ketahanan hidup pada penderita KKR usia tua, nampaknya ada kaitan dengan perubahan respons imun. Namun perubahan profil imunitas pada penderita KKR usia muda, dewasa dan tua sampai saat ini belum jelas. Mengingat kortisol merupakan indikator dari suatu stres, maka untuk menentukan kemampuan mekanisme koping dari seseorang dapat diukur melalui kadar kortisol darah, apabila kemampuan kopingnya baik, maka kadar kortisolnya rendah, demikian juga sebaliknya. Dari hasil uji beda kortisol antara penderita KKR usia muda dengan penderita KKR usia tua menunjukkan suatu perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa semakin tua usia penderita KKR, semakin baik profil imunitasnya, dengan demikian semakin tua usia penderita KKR mekanisme kopingnya semakin baik. (Metria, 2001). Penelitian Park Y.J di Korea Selatan dari tahun 1974 – 1999, dari 2230 kasus kanker kolorektal yang dapat di analisis terlihat bahwa golongan umur muda memiliki *5-year survival* yang lebih rendah (57,7%) dibandingkan golongan umur tua (64,2%) dengan $P \log rank test = 0,0282$ (Park Y.J, 1999).

2.2.1.2. Jenis Kelamin

Pada berbagai penelitian menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin penderita kanker kolorektal dengan ketahanan hidup penderita tersebut. Berdasarkan laporan dari 17 daerah geografik *SEER* di Amerika Serikat secara keseluruhan angka ketahanan hidup lima tahun menurut ras dan jenis kelamin dari tahun 1996-2004 adalah 64.4% . Ketahanan hidup lima tahun menurut ras dan

jenis kelamin : 65.4% untuk laki-laki kulit putih, 65.2% untuk wanita kulit putih, 54.7% untuk laki-laki kulit hitam dan 55.5% untuk wanita kulit hitam.

Pada penelitian Park Y.J di Korea Selatan dari tahun 1974 – 1999, dari 2230 kasus kanker kolorektal yang dapat di analisis ada 1300 kasus berjenis kelamin laki-laki dengan *5-year survival rate* 60,4% dan 930 kasus berjenis kelamin perempuan dengan *5-year survival rate* 64,4% dan terlihat tidak ada perbedaan yang signifikan diantara keduanya dengan *P logrank test* 0,759 (Park Y.J, 1999).

Penelitian Junardi di RS Dr. Sardjito Yogyakarta selama tahun 1999-2001 menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan ketahanan hidup penderita kanker kolorektal dengan nilai $P = 0,2582$ (Junardi, 2004). Berbeda dengan penelitian di atas, Penelitian Ratto, dkk di Italia menunjukkan bahwa ada perbedaan ketahanan hidup lima dan sepuluh tahun penderita kanker kolorektal berdasarkan jenis kelamin, ketahanan hidup lebih baik pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan *P value* $< 0,05$ (Ratto et al, 1998).

2.2.1.3. Tingkat Pendidikan

Tingkat pendidikan sering dihubungkan dengan tingkat pengetahuan individu. Individu yang mempunyai banyak pengetahuan cenderung bersikap dan berperilaku sesuai dengan pengetahuannya. Begitu juga dalam perilaku kesehatan terutama dalam menanggapi keluhan penyakit dan akibat dari penyakit tersebut. Jika tidak tahu maka ia tidak akan melakukan apapun. Seseorang yang mempunyai pengetahuan dan informasi yang banyak tentang suatu penyakit tentu akan melakukan tindakan yang positif dalam menanggapi kesehatannya seperti cepatnya mencari pengobatan dan mengobati penyakitnya sesuai dengan metode kesehatan

yang sesuai. Penelitian Peddle di Kanada menemukan bahwa ada hubungan yang bermakna antara pendidikan dengan ketahanan hidup, penderita yang berpendidikan tinggi lebih tinggi ketahanan hidupnya dibandingkan penderita yang berpendidikan rendah dengan $p\ value < 0,001$ (Peddle et al, 2007).

2.2.1.4. Status Pekerjaan

Status pekerjaan berhubungan secara tidak langsung dengan status sosial ekonomi seorang penderita. Status sosial ekonomi walaupun tidak secara langsung dapat mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker kolorektal. Hal ini berhubungan dengan kemampuan memanfaatkan fasilitas kesehatan yang baik. Penderita yang mempunyai status sosial ekonomi yang tinggi memberikan kemungkinan lebih banyak menggunakan layanan kesehatan yang memadai tetapi penelitian Peddle di Kanada menemukan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara status pekerjaan dengan ketahanan hidup penderita kanker kolorektal dengan $p\ value 0,101$ (Peddle et al, 2007).

2.2.1.5. Status Perkawinan

Status perkawinan sangat erat hubungannya dengan dukungan dari pasangan atau anggota keluarga penderita dalam proses pengobatan penyakit. Perhatian dan rasa kasih sayang sangat dibutuhkan dalam menumbuh kembangkan seorang manusia ke arah yang lebih sehat, lebih cerdas dan berpotensi. Penelitian di Iran tahun 2008 menemukan bahwa penderita kanker kolorektal yang belum menikah atau janda/duda memiliki ketahanan hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan penderita yang sudah menikah dengan $risk\ ratio = 1,84$ dan $P\ value = 0,041$ (Dehkordi, et al, 2008)

2.2.1.6. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Telah diketahui bahwa obesitas merupakan salah satu faktor risiko dalam perkembangan kanker kolon. Pengaruh dari indeks massa tubuh terhadap hasil jangka panjang dan racun terkait pengobatan telah diselidiki pada pasien kanker kolon. Sebuah studi kohort dilaksanakan di antara studi eksperimental dengan randomisasi dari 3759 laki-laki dan wanita dengan kanker kolon stadium II dan III. Ditemukan bahwa wanita obesitas dengan karsinoma kolon memiliki hubungan yang signifikan terhadap kematian secara keseluruhan dengan hazard ratio 1,34(95%CI:1,07-1,67) (Devita V.T., et al, 2005). Penelitian di Iran tahun 2008 juga menemukan bahwa indeks massa tubuh penderita > 30(obesitas) memiliki *hazard rate* 1,8 dibandingkan yang normal (Dehkordi B.M, et al, 2008).

2.2.1.7. Gejala Perdarahan

Perubahan pola defekasi seperti adanya gejala perdarahan pada pasien kolorektal memungkinkan bahwa dengan kehadiran perdarahan mungkin saja tumor ditemukan lebih awal dan oleh karena itu dapat dihubungkan dengan prognosis lebih baik. Kanker yang terdapat pada kolon kanan jarang mengakibatkan adanya perdarahan tetapi kanker yang terdapat pada kolon kiri lebih sering mengakibatkan perdarahan. Di Dalam analisa multivariate *The Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)*, kehadiran dari melena atau pendarahan di rektum menunjukkan satu kecenderungan sebagai sebuah faktor pertanda untuk kemampuan bertahan hidup tetapi tidak signifikan secara statistik ($P=0.08$). Dalam Penelitian Park Y.J tahun 1999 di Korea Selatan juga menemukan gejala perdarahan sebagai

faktor prognostik pada analisis univariat dengan $P = 0,0032$, tetapi hubungan ini menghilang setelah dilakukan analisa multivariat (Park Y.J, 1999).

2.2.2. Faktor Prognostik Terkait Tumor

2.2.2.1. Stadium Klinik

Untuk menentukan rencana penggarapan masalah penyakit kanker, maka sangat diperlukan suatu klasifikasi universal berdasarkan pemeriksaan anatomik atau histopatologik yang sesuai dan berlaku dimana-mana dengan demikian dapat diadakan perbandingan antara berbagai jenis kanker di semua pusat kanker di seluruh dunia, sehingga semua yang terlibat dalam penggarapan masalah penyakit kanker ini akan menggunakan satu kode yang sama

Klasifikasi praktis yang pertama dari kanker kolorektal dan secara luas digunakan untuk operasi adalah klasifikasi yang dibuat oleh Duke (1932), seorang ahli patologi di rumah sakit St. Mark di London. Klasifikasi tumor oleh Duke ditentukan berdasarkan invasi tumor pada dinding kolon, Kelenjar Getah Bening (KGB) dan organ lain. Duke membagi kanker kolon ke dalam tiga stadium. Hal ini terlihat lebih jelas pada tabel di bawah ini.

Tabel 2.1 Stadium Kanker Kolorektal Berdasarkan Klasifikasi Duke

Stadium	Interpretasi
A	Tumor terbatas pada dinding kolon
B	Tumor tumbuh melewati dinding kolon, tetapi tidak dijumpai pada KGB regional
C	Tumor Metastasis ke KGB

Selanjutnya klasifikasi stadium Duke di atas dirinci lagi seperti pada tabel berikut:

Tabel 2.2 Modifikasi Klasifikasi Stadium Kanker Kolon dari Duke

Stadium	Interpretasi
A1	Tidak lebih dalam daripada muscularis mucosa
A2	Tidak lebih dalam daripada sub mukosa
B1	Pertumbuhan ke dalam dinding otot, tetapi tidak menembus semua lapisan dinding otot
B2	Pertumbuhan menembus semua lapisan dinding otot sampai jaringan sekitar
C1	Ada metastasis ke lenjar limfe di sekitar karsinoma. Tumor Primer tidak menembus dinding usus
C2	Metastasis kelenjar limfe, Tumor primer menembus dinding usus
D	Metastasis jarak jauh dan/atau tumor primer yang inoperable.

Sumber : Jeekel J, 1996 dalam Velde C.J.H et al, 1996.

Sementara itu, *Union Internationale Controle Cancer (UICC)* dan *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* menilai luasnya penyakit kanker kolorektal berdasarkan faktor-faktor anatomik dan membaginya menurut Sistem *Tumor Nodule Metastasis (TNM)*. Pada sistem ini, tumor diklasifikasikan menurut tingkat atau luas penyakit, berdasarkan informasi secara klinis dan patologi. Pada sistem TNM terdapat sedikit modifikasi bila dibandingkan dengan sistem Duke. Perbandingan kelompok stadium pada Sistem TNM dengan sistem Duke dapat dilihat pada tabel 2.3 berikut:

Tabel 2.3. Perbandingan Antara Kelompok Stadium TNM dengan Sistem Duke untuk Kanker Kolorektal

Kelompok Stadium	Kode TNM	Persentase Ketahanan Hidup 5 Tahun	Kode Duke
Stadium 0	Tis, N0, M0	100	
Stadium I	T1, N0, M0	100	A
	T2, N0, M0	85	
Stadium II A	T3, N0, M0	70	B
Stadium II B	T4, N0, M0	30	
Stadium III A	Tiap T, N1, M0	60	C
Stadium III B	Tiap T, N2, M0		
Stadium III C	Tiap T, N3, M0		
Stadium IV	Tiap T, Tiap N, M1	3	D

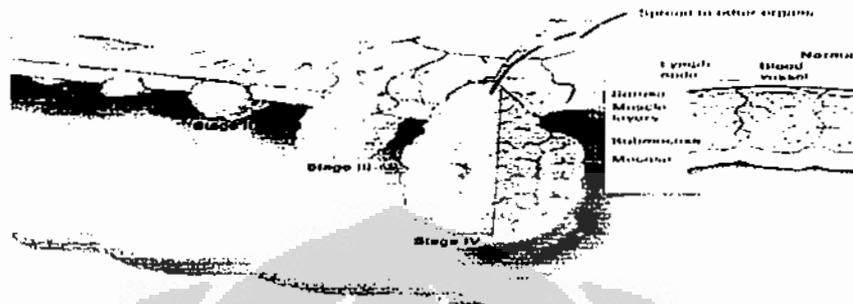
Sumber : Washington M.K, 2008 dan L.Peter Fielding, 1995. Staging Systems Cancer of The Colon, Rectum, and Anus

Keterangan :

- T : Tumor (luasnya Tumor Primer)
- Tis : Karsinoma in situ
- T1 : Tumor menembus submukosa
- T2 : Tumor menembus muscularis propria
- T3 : Tumor menembus muscularis propria menuju subserosa
- T4 : Tumor langsung menembus organ lain atau melubangi selaput rongga perut.
- N : Dekat atau jauhnya kelenjar lymphoid regional (KGB) yang terkena kanker.
- N0 : Kelenjar lymphoid tidak terkena
- N1 : Metastasis tumor di 1-3 selaput kolon kelenjar lymphoid
- N2 : Metastasis tumor di 4 atau lebih selaput kolon kelenjar lymphoid
- N3 : Metastasis tumor ke setiap kelenjar lymphoid atau sepanjang pembuluh darah besar.
- M : Belum atau sudah ada metastasis jarak jauh
- M0 : Belum ada metastasis jauh
- M1 : Sudah ada metastasis jauh

Stadium klinik kanker kolorektal sangat dipengaruhi oleh keadaan metastasesnya apakah masih di regional, kelenjar getah bening atau sudah metastases jauh sampai ke hati.

Gambar 2.2. Stadium Kanker Kolorektal



Sumber : www.detak.org/aboutcancer.php (27/05/08)

Menurut Penelitian Mohammad S.Fazeli, dkk di Teheran, Iran selama tahun 1995 sampai 2001 dari 419 pasien kanker kolorektal terdapat 8,2% stadium I, 48,1% pada stadium II, 33,4% pada stadium III dan 10,2% pada stadium IV (Fazeli S.M, 2007). Penelitian Platell di rumah sakit Fremantle Australia bagian Barat dari tahun 1996 – 2002 dari 497 pasien kanker kolorektal didapatkan 22,1% pada stadium I dengan ketahanan hidup 5 tahun 87,7%, 27,4% pada stadium II dengan ketahanan hidup 5 tahun 63,3% dan 24,7% pada stadium III dengan ketahanan hidup 5 tahun sebesar 59,1%. (Platell, 2004)

Penelitian Park Y.J di Korea Selatan dari tahun 1974 – 1999, dari 2230 kasus kanker kolorektal yang dapat di analisis terdapat 448 kasus stadium Duke A, dengan angka ketahanan hidup 5 tahun 89,5% , 704 kasus stadium Duke B dengan angka ketahanan hidup 5 tahun 74,6%, 855 kasus stadium Duke C dengan angka ketahanan hidup 5 tahun 48,7% dan 223 kasus stadium Duke D dengan angka ketahanan hidup 5 tahun 12,1%. Park juga mendapatkan overall survival ketahanan hidup lima tahun adalah 62,1% (Park, Y.J., et al , 1999).

Penelitian Lesmana di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dari tahun 1999-2007, dari 231 tumor kolon, stadium terbanyak adalah stadium III (40,3%) diikuti stadium II (26,8%), stadium IV (26%) dan stadium I (4,8%), dan tidak ada data (2,2%) sedangkan dari 407 tumor rektum, stadium terbanyak adalah stadium III (51,8%) diikuti stadium II (31,0%), stadium IV (11,1%) dan stadium I (5,2%) dan tidak ada data (1%) (Lesmana D.,2008). Penelitian Junardi di RS Sardjito Yogyakarta dari tahun 1999-2001 sebagian besar didapatkan dalam keadaan stadium lanjut yaitu Dukes C 55,2% dan Dukes D 28,4%. *Overall survival* pada angka kelangsungan hidup 4 tahun adalah 20% (Junardi, 2004).

2.2.2.2. Jenis Histopatologik

Histologi merupakan suatu faktor penting dalam hal etiologi, penanganan dan prognosis dari kanker. Secara histologik hampir 95% kanker kolorektal merupakan adenokarsinoma. Sisanya adalah mucinous adenocarcinoma, *Singnet Ring Cell Carcinoma* (SRCC), squamous-cell carcinoma dan sarkoma, termasuk sarkoma, melanoma dan carcinoid. Secara mikroskopis kanker kolorektal mempunyai derajat differensiasi yang berbeda-beda, tidak hanya dari tumor yang satu dengan tumor yang lain tetapi juga dari area ke area pada tumor yang sama, mereka cenderung mempunyai morfologi yang heterogen (Stewart SL,et al, 2006).

Pada penelitian mengenai gambaran histologi kanker kolorektal dari tahun 1998-2001 di Amerika Serikat yang melibatkan 522.630 kasus kanker kolorektal. Didapatkan gambaran histopatologis dari kanker kolorektal sebesar 96% berupa adenocarcinoma, 2% karsinoma lainnya (termasuk karsinoid tumor), 0,4% epidermoid carcinoma, dan 0,08% berupa sarcoma. Proporsi dari epidermoid

carcinoma, mucinous carcinoma dan carcinoid tumor banyak ditemukan pada wanita (Stewart SL, et al, 2006).

Data dari *Oxford Cancer registry* dari 12.761 insiden kanker kolorektal dari tahun 1995-2003 terdapat 7.865 kanker kolon dan 4.896 kanker rektum. Jenis histopatologik pada kanker kolon tersebut 76% adenocarcinoma, 10% mucinous adenocarcinoma, 14% epithelial *Not otherwise specified* (NOS). Pada kanker rektum terdapat 82% adenocarcinoma, 5% mucinous adenocarcinoma, 4% squamous cell carcinoma dan 8 % epithelial NOS (Green J., 2007). Penelitian Lesmana di RSCM Jakarta dari tahun 1999-2007, dari 631 pasien kanker kolorektal berdasarkan histopatologi yang terbanyak adalah adenokarsinoma 78,8%, diikuti mucinous adenokarsinoma 9,4%, lain-lain (melanoma maligna, sarkoma, leiomyosarkoma, rhabdomyosarkoma, karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin) 3,9% dan yang terjarang adalah SRCC 2,8%. (Lesmana D., 2008).

2.2.2.3. Derajat Diferensiasi Sel

Walaupun derajat diferensiasi sel memperlihatkan arti penting dalam prognosis, ada kesubjektipan signifikan yang terlibat didalam menetapkan scoring dari variabel ini dan tak ada sekumpulan kriteria untuk penentuan derajat diferensiasi ini yang telah diterima secara universal. Mayoritas system staging membagi derajat tumor ke dalam *grade 1* (diferensiasi baik/ *well differentiated*), *grade 2* (diferensiasi sedang/*moderate differentiated*), *grade 3* (diferensiasi buruk/*poorly differentiated*) dan *grade 4* (tidak ada diferensiasi/*undifferentiated*). Banyak studi yang hancur dengan membagi dua derajat differensiasi sel yaitu grade rendah (diferensiasi baik dan

sedang) dan grade tinggi (diferensiasi buruk dan yang tidak ada diferensiasi) (Devita VT., 2005).

Data dari *Oxford Cancer registry* dari 12.761 insiden kanker kolorektal dari tahun 1995-2003 terdapat 7.865 kanker kolon dan 4.896 kanker rektum. Derajat diferensiasi sel pada kanker kolon menunjukkan 11% diferensiasi baik, 53% diferensiasi sedang, 12% diferensiasi buruk, <1% tidak ada diferensiasi dan ada 24% yang tidak diketahui derajat diferensiasinya. Sedangkan untuk kanker rektum ditemukan 13% diferensiasi baik, 59% diferensiasi sedang, 9% diferensiasi buruk, <1% tidak ada diferensiasi, dan 19% tidak diketahui diferensiasinya (Green J., 2007).

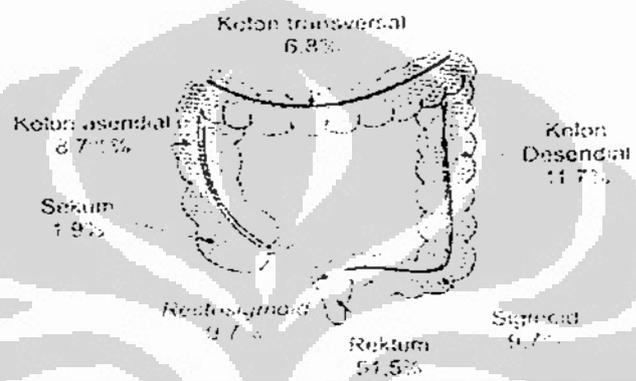
Pasien dengan *well differentiated* karsinoma (grade 1 dan 2) mempunyai *5-year survival* yang lebih baik dibandingkan dengan *poor differentiated* karsinoma (grade 3 dan 4) (Casciato DA, 2004). Penelitian Park Y.J di Korea Selatan dari tahun 1974 – 1999, dari 2230 kasus kanker kolorektal yang dapat di analisis terdapat 41,4% diferensiasi baik dengan *5-year survival* 66,5%; 45,4% diferensiasi sedang dengan *5-year survival* 62,5%; dan 6% diferensiasi buruk dengan *5-year survival* 50%. (Park Y.J, 1999).

2.2.2.4. Lokasi Tumor

Dua pertiga dari kanker kolorektal muncul pada kolon kiri dan sepertiga muncul pada kolon kanan (gambar 2.3). Sebagian besar terdapat di rektum (51,6%), diikuti oleh kolon sigmoid (18,8%), kolon descendens (8,6%), kolon transversum (8,06%), kolon ascendens (7,8%), dan multifokal (0,28%). Data dari kanker statistik di Amerika Serikat terlihat bahwa sekitar 60% dari kanker kolorektal ditemukan pada rektum, hal ini juga terlihat di China yaitu sekitar 80% dari kanker kolorektal

ditemukan di rektum, dengan > 60% kanker kolorektal hanya terdapat pada rektum (Soeripto et al, 2003).

Gambar 2.3. Lokasi Kanker Kolorektal



Sumber. <http://usebarains.files.wordpress.com/2008/11/clip-image032.jpg>

Pada penelitian selama 14 tahun (1982-1995) di Australia yang melibatkan 9673 kasus kanker kolorektal, didapatkan suatu pola hubungan antara lokasi kanker dengan jenis kelamin, yaitu kanker yang terdapat pada rektum frekuensinya lebih banyak terdapat pada pria dibandingkan wanita (4:1) (Semmens J.B. et al, 2000). Pola seperti ini juga didapatkan di Indonesia, data yang dikumpulkan dari 13 pusat kanker menunjukkan bahwa kanker yang terdapat pada rektum frekuensinya lebih banyak terdapat pada pria dibandingkan wanita, dengan perbandingan sebesar 2:1 (Soeripto et al, 2003).

Penelitian Park Y.J di Korea Selatan dari tahun 1974 – 1999, dari 2230 kasus kanker kolorektal yang dapat di analisis terdapat 936 (41,98%) lokasi kanker berada di kolon dan 1.294 (58,02%) lokasi kanker berada di rektum dengan *5 year survival rate* kanker kolon 67,8% dan 64,4% kanker rektum dengan risk ratio 1,43 ; *P value* = 0.0026. (Park Y.J, 1999).

Dari studi retrospektif yang besar dari *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Program (NSABP)* mengatakan bahwa kanker yang terletak di sebelah kanan kolon memiliki prognosis yang lebih jelek dibandingkan kanker yang berada pada bagian kiri kolon (Devita V.T, et al, 2005).

2.2.2.5. Serum Carcinoembryonic Antigen (CEA)

CEA merupakan serum pertanda tumor yang secara reliabel menunjukkan prediksi dan prognosis dari kanker kolorektal. Banyak peneliti mempresentasikan bukti ilmiah bahwa kadar CEA sebelum operasi merupakan sebuah faktor prognosis yang independen. Kadar CEA sebelum operasi > 5 ng/mL dipertimbangkan sebagai indikator prognosis yang jelek. Penelitian Park Y.J di Korea Selatan tahun 1999 menemukan bahwa kadar serum CEA sebelum operasi merupakan faktor prognosis dimana pasien kolorektal dengan kadar CEA $\leq 2,5$; 2,6-5,0; 5,1-10,0; >10 ketahanan hidup lima tahunnya berturut-turut adalah 75,6;75,4;62,1 dan 45,8 persen dan hubungan ini bertahan sampai ke analisis multivariate baik pada kanker kolon (risk ratio =1,55; p value=0,0002) maupun kanker rektum (risk ratio=1,31; p value=0,0149) (Park Y.J, et al, 1999).

2.2.2.6. Jumlah Sel Darah Putih (*White Blood Cell/WBC*)

Jumlah sel darah putih penderita kanker kolorektal sebelum operasi juga dilaporkan pada beberapa studi sebagai faktor prognosis. Pada studi Park Y.J di Korea Selatan tahun 1999 menemukan bahwa leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$) dan Leukocytosis ($>10.000/\text{mm}^3$) merupakan faktor prognosis sampai pada analisis univariat dengan p value $< 0,05$ dengan ketahanan hidup 5 tahun leucopenia 56% dan

leukositosis 58,7% tetapi tidak merupakan faktor prognosis pada analisis multivariat (Park Y.J, et al , 1999).

2.2.3. Faktor Prognostik Terkait Lingkungan

2.2.3.1. Pengobatan

Pengobatan kanker kolorektal berupa operasi, radioterapi, kemoterapi atau kombinasi diantaranya yaitu operasi dilanjutkan dengan kemoterapi ; operasi dilanjutkan dengan radiasi dan kemoterapi. Pemilihan tindakan ini tergantung pada stadium kanker saat dilakukan tindakan. Berikut penatalaksanaan penderita kanker kolorektal :

2.2.3.1.1. Pembedahan

Terapi pembedahan adalah tindakan primer karsinoma kolorektal. Tindakan ini ditujukan untuk mengangkat tumor sebagai penyebab dari keluhan dan menyembuhkan proses penyakit. Pembedahan adalah satu satunya cara yang telah secara luas diterima sebagai penanganan kuratif untuk kanker kolorektal. Pembedahan kuratif dengan melakukan reseksi dan tetap mempertahankan fungsi dari kolon sebisanya. Jenis operasi yang biasa dikerjakan untuk kanker kolon adalah :

- hemikolektomi kanan* yaitu pengangkatan 5-8 cm bagian distal dari ileum, kolon dekstra, fleksura hepatica, dan kolon transversum proksimal dari arteri colica mediana.
- radikal hemikolektomi kanan* yaitu prosedur hemikolektomi kanan disertai dengan pengangkatan dari kolon transversum(termasuk reseksi dari arteri colica mediana.
- transverse colectomy* yaitu pengangkatan sebagian dari kolon transversum.
- hemikolektomi kiri* yaitu pengangkatan kolon transversum bagian distal sampai cabang kanan dari arteri colica mediana dan kolon desenden tetapi

tidak termasuk rektum ditambah dengan ligasi arteri mesentrica inferior. e) *Low Anterior Reseksi (LAR)* yaitu pengangkatan dari bagian distal kolon desenden sampai fleksura lienalis, kolon sigmoid dan dua pertiga atas rektum, ligasi arteri mesentrika inferior dan vena mesentrika inferior pada pangkal atau bagian distal pangkal dari arteri colica kiri. f) *subtotal kolektomi* yaitu pengangkatan dari kolon kanan, transversum, desending dan sigmoid disertai dengan penyambungan ileorektal. Sedangkan jenis reseksi untuk kanker rektum tergantung dari lokalisasi tumor (Timja Saluran Cerna dan Hati RSKD, 2000).

2.2.3.1.2. Terapi Radiasi

Terapi radiasi pada KKR telah dibatasi pada penatalaksanaan kanker rektum dan sering digunakan sebagai tambahan (*adjuvant*) dari pengangkatan bedah dari tumor tersebut. Terapi radiasi merupakan penanganan kanker dengan menggunakan sinar pengion untuk membunuh sel kanker. Ada suatu pengurangan terjadinya kekambuhan secara lokal dari kanker rektum pada pasien-pasien yang menerima radiasi sebelum atau sesudah operasi. Tanpa radiasi risiko terjadinya kekambuhan kanker rektum adalah hampir 50%, dengan radiasi risikonya lebih rendah menjadi kira-kira 7%. Efek sampingan perawatan radiasi termasuk kelelahan, kehilangan rambut kemaluan (*pelvic hair*) dan iritasi kulit pada area-area yang dirawat (www.totalkehatananda.com/colon5.html).

2.2.3.1.3. Adjuvant Kemoterapi

Kemoterapi sangat efektif digunakan bila tumor primer sudah diangkat. Obat kemoterapi bisa dipakai sebagai *single agen* atau dengan kombinasi, contoh : 5-

fluorouracil (5FU), 5FU + levamisole, 5FU + leucovorin. Pemakaian secara kombinasi dari obat kemoterapi tersebut berhubungan dengan peningkatan *survival* ketika diberikan post operatif kepada pasien tanpa penyakit penyerta. Terapi 5FU + levamisole menurunkan rekurensi dari kanker hingga 39%, menurunkan kematian akibat kanker hingga 32% (Schwartz SI, 2005).

a. Adjuvant Kemoterapi untuk Kanker Kolorektal Stadium II

Pemakaian adjuvant kemoterapi untuk penderita kanker kolorektal stadium II masih kontroversial. Berdasarkan *European Mosaic Trial* pemberian adjuvant kemoterapi pada stadium II yang telah lengkap menjalani reseksi dapat meningkatkan ketahanan hidup 4 tahun dari penderita. (www.detak.org/aboutcancer) Sebaliknya sebuah *meta-analysis* yang mengikutkan sekitar 1000 pasien menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna pada *5-years survival rate* sebesar 2%, antara yang diberi perlakuan dan yang tidak untuk semua pasien stage II (Casciato DA, 2004).

b. Adjuvant Kemoterapi untuk Kanker Kolorektal Stadium III

Penggunaan 5-FU + levamisole atau 5-FU + leucovorin telah menurunkan insiden rekurensi sebesar 41% pada sejumlah *prospektif randomized trial*. Terapi selama satu tahun dengan menggunakan 5-FU + levamisole meningkatkan *5-year survival rate* dari 50% menjadi 62% dan menurunkan kematian sebesar 33%. Pada kebanyakan penelitian telah menunjukkan bahwa 6 bulan terapi dengan menggunakan 5-FU + leucovorin telah terbukti efektif dan sebagai konsekuensinya,

standar regimen terapi untuk stage III kanker kolorektal adalah 5-FU + leucovorin (Casciato DA, 2004) .

c. Adjuvant Kemoterapi untuk Kanker Kolorektal Stadium Lanjut

Pasien dengan kanker yang tidak dapat dilakukan penanganan kuratif, dapat dilakukan penanganan pembedahan paliatif untuk mencegah obstruksi, perforasi, dan perdarahan. Tujuan dari terapi paliatif adalah mengurangi gejala, mengoptimalkan kualitas hidup pasien dan memperpanjang harapan hidup sebisa mungkin. Regimen standar yang sering digunakan adalah kombinasi 5-FU dengan leucovorin, capecitabine (oral 5-FU prodrug), floxuridine (FUDR), irinotecan (cpt-11) dan oxaliplatin (Casciato DA, 2004).

2.2.3.1.4. Penanganan Jangka Panjang

Terdapat beberapa kontroversi tentang frekuensi pemeriksaan *follow up* untuk rekurensi tumor pada pasien yang telah ditangani dengan kanker kolon. Beberapa tenaga kesehatan telah menggunakan pendekatan nihilistik (karena prognosis sangat jelek jika terdeteksi adanya rekurensi dari kanker). Sekitar 70% rekurensi dari kanker terdeteksi dalam jangka waktu 2 tahun, dan 90% terdeteksi dalam waktu 4 tahun. Deteksi dini dan penatalaksanaan yang tepat pada pasien ini dapat meningkatkan prognosa. Evaluasi *follow up* termasuk pemeriksaan fisik, sigmoidoskopi, kolonoskopi, tes fungsi hati, CEA, foto polos thorax, barium enema, liver scan, MRI, dan CT scan (Schwartz SI, 2005).

2.3. Penatalaksanaan Kanker Kolorektal di RSKD Jakarta

Operasi merupakan pilihan utama pengobatan kanker kolorektal. Operasi reseksi dengan tujuan kuratif masih mungkin dikerjakan pada lebih kurang tujuh puluh lima persen penderita. Setelah di operasi maka untuk stadium II, III dan IV dilakukan kemoterapi yang terdiri dari 4-6 siklus. (Timja Saluran Cerna dan Hati RSKD, 2000).

Berikut penatalaksanaan kanker rektum menurut stadiumnya :

- Stadium I : Observasi setelah reseksi kuratif
- Stadium II : Reseksi + radiasi + kemoterapi (5 FU dengan atau tanpa Lekovorin)
- Stadium III : Reseksi + radiasi + kemoterapi (5 FU dengan atau tanpa Lekovorin)
- Stadium IV : Operasi paliatif + kemoterapi (5 FU dengan lekovorin)
Atau prolonged infusio 5 FU dengan lokal radiasi.

Diagram 2.1.1. Protokol Kanker Kolon

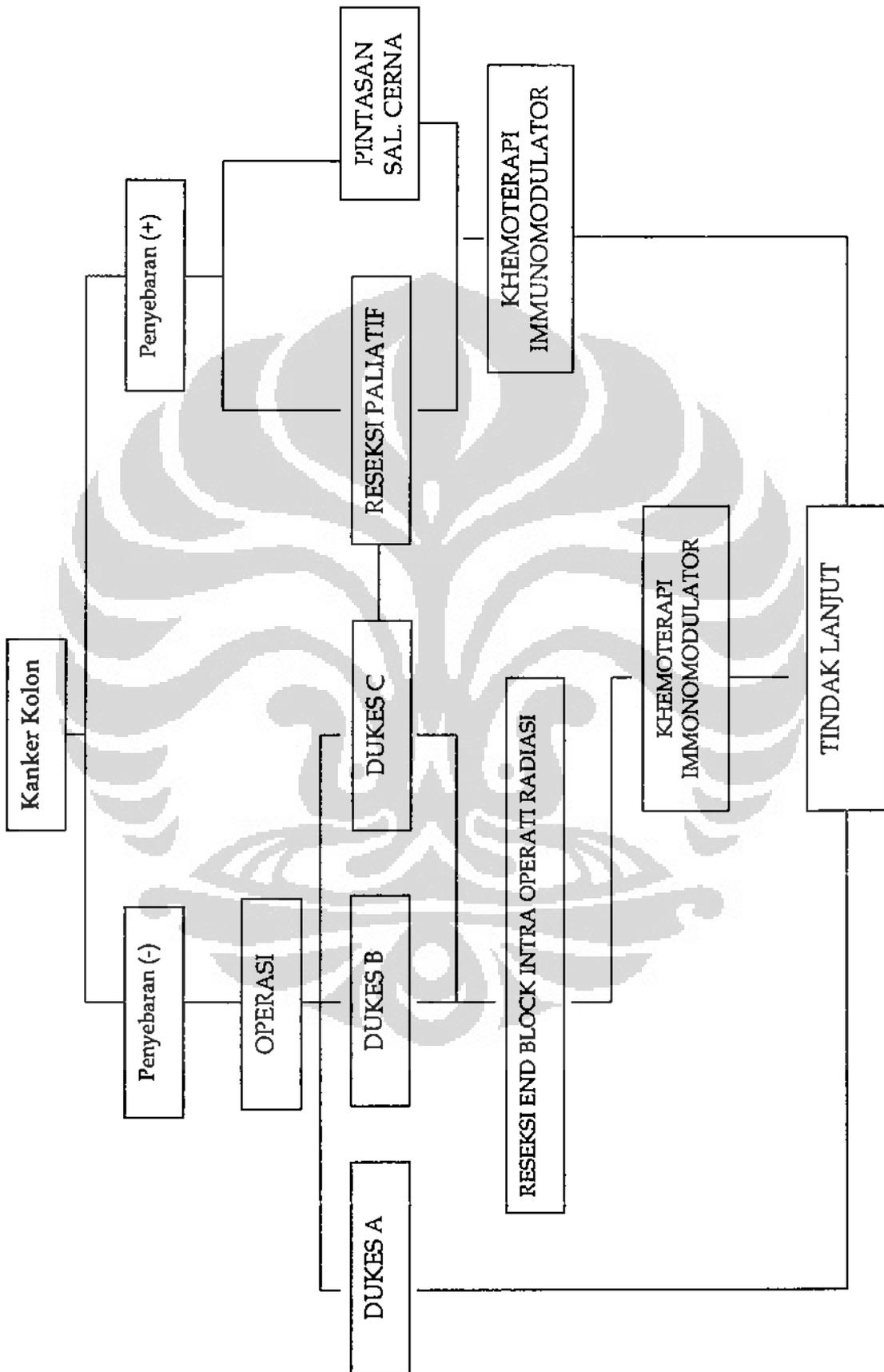
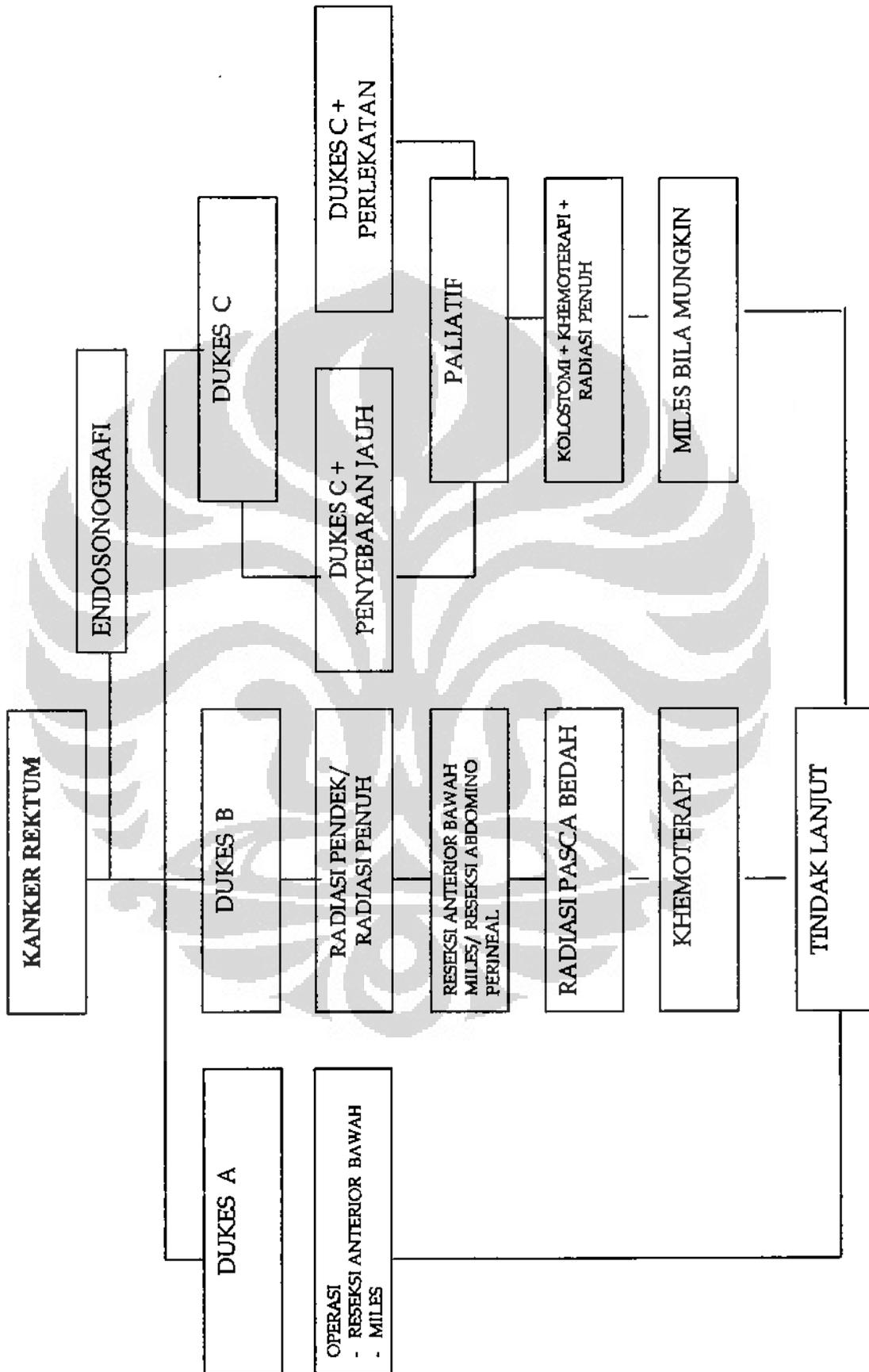


Diagram 2..2. Protokol Kanker Rektum



2.4. Analisis Survival

2.4.1. Pengertian

Analisis *survival* adalah kumpulan beberapa prosedur uji statistik untuk menganalisis data dengan variabel *outcomenya* adalah waktu sampai suatu kejadian muncul. Waktu sampai kejadian muncul adalah tahun, bulan, minggu, atau hari mulai dari awal pengamatan sampai kejadian itu muncul. Yang termasuk dalam kejadian atau *event* adalah meninggal, sakit, sembuh, kembali bekerja, kembali mengulang pekerjaan yang sama atau kejadian apapun yang mungkin muncul dalam diri seseorang (Murti, 1997)

Dalam analisis *survival* variabel waktu (*time*) dapat berarti waktu survival (*survival time*) karena variabel ini menunjukkan waktu dari seseorang untuk bertahan dalam periode waktu tertentu. Sering kita mengetahui tentang waktu survival individu tetapi tidak mengetahui secara pasti waktu survivalnya. Hal ini dikenal dengan sebutan sensor. Disebut sensor bila suatu studi berakhir tetapi tidak muncul kejadian yang diinginkan, subjek yang diteliti mengundurkan diri dari penelitian, atau subjek hilang dari pengamatan (Kleinbaum, 1996)

2.4.2. Tujuan dan Manfaat Analisis Survival

Analisis survival mempunyai beberapa tujuan yaitu (Kleinbaum, 1996):

- a. Memperkirakan probabilitas ketahanan suatu kejadian menurut waktu dengan menginterpretasikan fungsi *survivor* atau *hazard* dari data survivor, misalnya kanker, mati, post operasi dan lain-lain.
- b. Menyimpulkan status kesehatan penduduk dengan membandingkan fungsi *survivor* dan atau fungsi *hazard*.

- c. Dapat membandingkan ketahanan suatu kejadian antar kelompok dengan menilai hubungan variabel-variabel *explanatory* dengan waktu ketahanan.
- d. Mengidentifikasi rate suatu kejadian yang dialami penduduk dalam periode waktu tertentu.

2.4.3. Metode Analisis Survival

Secara umum metode analisis survival yang sering dipakai adalah metode tabel kehidupan (*life table*) atau dalam inferensi lain disebut *Actuarial* (Cutler – Ederer) dan metode *Product Limit* (Kaplan Meier) dan untuk melihat kemaknaan perbedaan tersebut dilakukan dengan uji Log rank.

2.4.3.1. Metode Life Table

Metode ini dikenal juga dengan metode aktuarial. Dalam metode ini probabilitas ketahanan hidup dihitung dengan menentukan interval waktu yang diinginkan. Syarat dan asumsi yang harus dipenuhi dalam metode ini adalah saat awal pengamatan harus jelas, efek yang diteliti harus jelas dan berskala nominal dikotom (dianggap sebanding dengan skala katagorikal), *lost to follow up* harus independen terhadap efek. Risiko untuk terjadinya efek tidak tergantung pada tahun kalender, dan risiko pada waktu dipilih dianggap sama. Asumsi yang berlaku pada metode ini adalah subjek yang hilang pada pertengahan interval dan probabilitas untuk bertahan hidup pada satu periode tidak bergantung pada probabilitas bertahan hidup pada periode lainnya. Untuk menentukan probabilitas bertahan hidup, dapat dilakukan beberapa langkah (Kleinbaum, 1995) :

1. Menghitung probabilitas yang mengalami kejadian untuk setiap interval waktu, yaitu :

$$q_i = d_i / (n_i - (1/2)w_i)$$

q_i = probabilitas meninggal pada interval i

d_i = jumlah yang meninggal pada interval i

n_i = jumlah subjek pada awal interval i

w_i = jumlah subjek yang hilang pada interval i

2. Menghitung probabilitas bertahan hidup untuk setiap interval waktu

$$p_i = 1 - q_i$$

3. Menghitung kumulatif probabilitas bertahan hidup untuk setiap interval waktu

$$S_i = p_1, p_1 - 1, p_1 - 2, \dots$$

4. Menghitung standar error menurut Greenwoods pada kumulatif probabilitas bertahan hidup untuk setiap interval waktu

$$SE(S_i) = S_i \sqrt{\sum q_i / n_i - d_i - (1/2)w_i}$$

2.4.3.2. Metode Kaplan Meier

Penghitungan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun dalam metode ini tidak dilakukan menurut pengelompokan interval waktu tertentu sehingga dapat digunakan pada analisis ketahanan hidup dengan jumlah subjek yang sedikit dan dihitung tepat pada saat *event* (kejadian) terjadi, sehingga diasumsikan keadaan tersebut sebanding dengan pengukuran skala numerikal. Lama pengamatan disusun dari yang terpendek hingga terpanjang dengan catatan subjek yang tersensor diikutsertakan. Metode Kaplan Meier atau *product limit* ini berdasar pada dua konsep yaitu penderita yang tersensor dihitung dari *at risk*-nya hanya sampai pada saat ia tersensor dan peluang

untuk hidup 2 bulan sama dengan peluang untuk hidup pada bulan pertama dikalikan dengan peluang hidup pada bulan kedua dan seterusnya.

Kelebihan metode ini dibandingkan dengan metode *life table* adalah dapat memberikan proporsi ketahanan hidup yang pasti karena menggunakan waktu ketahanan hidup secara tepat bukan berdasarkan kelas interval. Perkiraan ketahanan hidup dapat dihitung dengan langkah-langkah :

1. Membuat daftar kapan kejadian terjadi dan menghitung jumlah subjek yang berisiko setiap waktu *failure* (kegagalan)
2. Menghitung probabilitas kejadian yang meninggal pada setiap waktu kegagalan

$$q_i = d_i / n_i, \quad i \text{ adalah waktu kegagalan}$$

3. Menghitung probabilitas ketahanan hidup pada setiap waktu kegagalan

$$p_i = 1 - q_i$$

4. Menghitung kumulatif probabilitas ketahanan hidup pada setiap waktu kegagalan

$$S_i = p_1, p_1-1, p_1-2, \dots$$

5. Menghitung standar error pada kumulatif probabilitas ketahanan hidup pada setiap waktu kegagalan.

$$SE(S_i) = S_i \sqrt{\sum d_i / n_i (n_i - d_i)}$$

2.4.3.3. Regresi Cox (*Cox Proportional Hazard*)

Pada analisis multivariat, uji statistik yang digunakan adalah regresi cox (*cox proportional hazard*). Alasan mengapa model *cox proportional hazard* sering digunakan adalah : (Kleinbaum 2005, p.96)

1. Dapat mengestimasi hazard ratio tanpa perlu diketahui $h_0(t)$ atau baseline hazard function
2. Dapat mengestimasi $h_0(t)$, $h(t, X)$ dan fungsi *survivor* meskipun $h_0(t)$ tidak spesifik
3. Cox modelnya *robust* sehingga hasil dari cox model hampir sama dengan model parametrik.

Formula dari *cox proportional hazard* yaitu : (Kleinbaum 2005,p.94)

$$h(t, X) = h_0(t) \exp \sum_{i=1}^p \beta_i x_i$$

$h_0(t)$ = *baseline hazard function*

X = *explanatory / variabel prediktor*

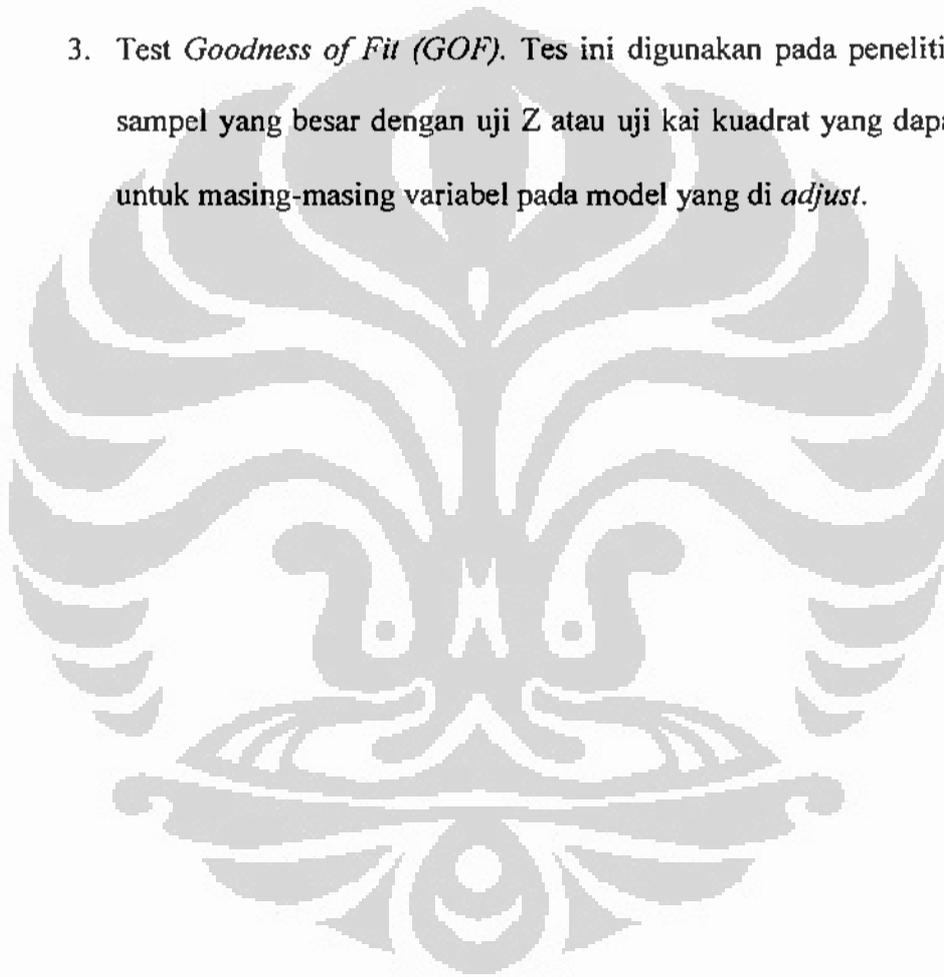
Pada model *cox proportional hazard* ada asumsi yang harus dipenuhi atau dikenal sebagai *proportional hazard (PH) assumption* yaitu hazard ratio yang membandingkan dua kategori dari prediktor adalah konstan (proportional) pada setiap satuan waktu. Apabila asumsi ini tidak terpenuhi maka model yang dipakai adalah regresi cox dengan *time dependent covariat* atau *extended cox* model. Ada 3 cara untuk menilai asumsi proportional hazard yaitu : (Kleinbaum 2005, p.136)

1. Teknik Grafik, merupakan teknik yang dengan cepat dapat dilihat hasilnya dan mudah dilakukan. Caranya :
 - a. Membandingkan perkiraan kurva *survivor* $-\ln(-\ln)$ dari perbedaan variabel-variabel kategori yang diteliti. Jika gambar kurvanya paralel maka asumsi proportional hazard nya terpenuhi

b. Membandingkan kurva *survivor observed* dengan *predicted*. Jika kurva *observed* dan *predictednya* berdekatan maka asumsi *proportional hazardnya* terpenuhi.

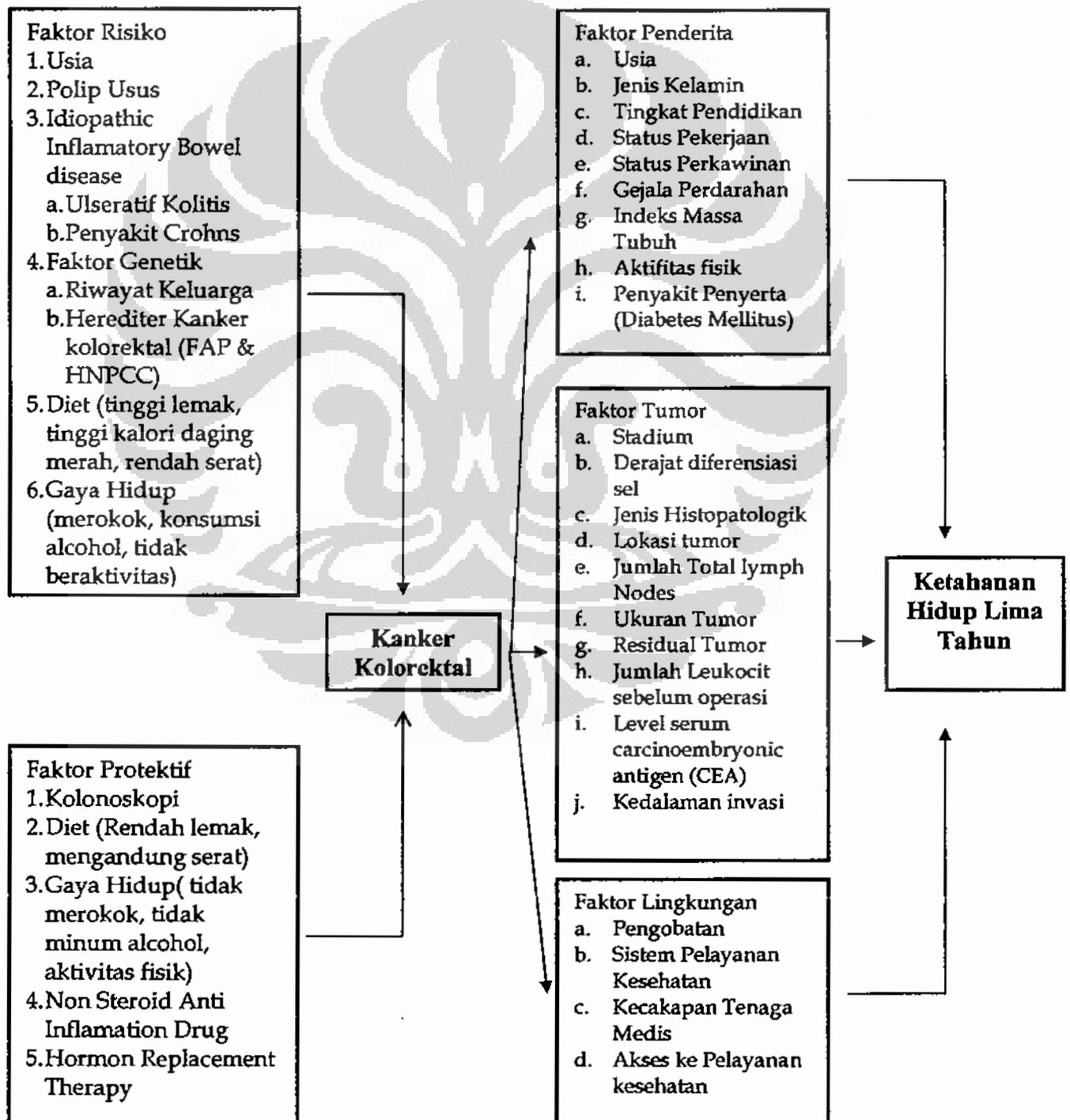
2. *Time dependent variabel*

3. *Test Goodness of Fit (GOF)*. Tes ini digunakan pada penelitian dengan sampel yang besar dengan uji Z atau uji kai kuadrat yang dapat dihitung untuk masing-masing variabel pada model yang di *adjust*.



2.5. Kerangka Teori

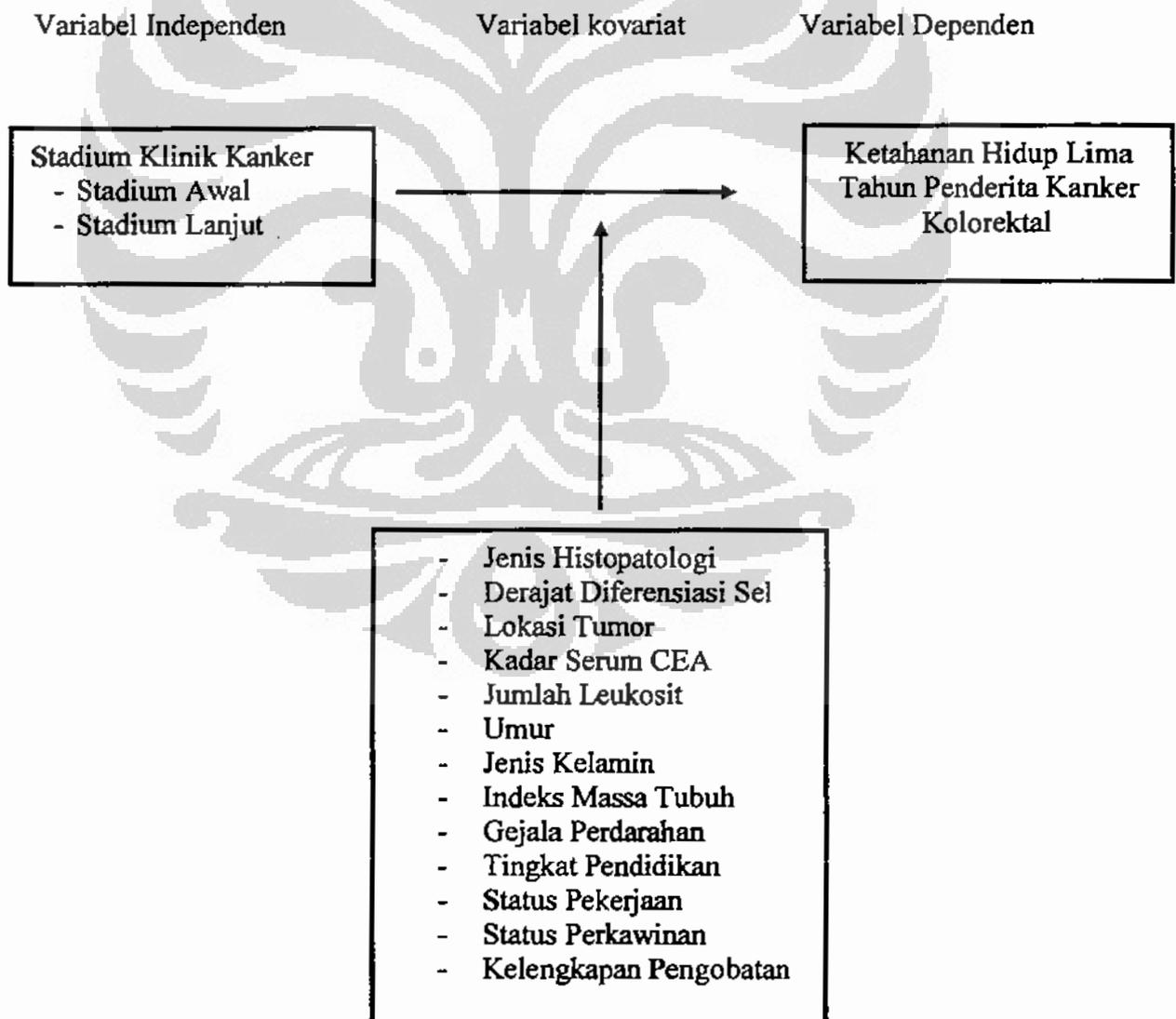
Berdasarkan tinjauan pustaka dan temuan berbagai penelitian, maka disusunlah kerangka teori berikut : (Devita VT, 2005; Schwartz SI, 2005, Soeripto, 2003; Kune G, 1996; Sriamporn, 1997 ; Kono, 2003 ; Park YJ, 1999)



BAB 3

KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL DAN HIPOTESIS

3.1. KERANGKA KONSEP



3.2. DEFINISI OPERASIONAL

No	KETERANGAN	
1	Variabel	Ketahanan hidup lima tahun penderita kanker kolorektal
	a.	Waktu Ketahanan Hidup
	Definisi	Lama penderita kanker kolorektal bertahan hidup sejak mendapatkan pengobatan kanker hingga pengamatan 5 tahun
	Cara Ukur	Observasi catatan medik
	Alat Ukur	Data catatan medik
	Hasil Ukur	Lama ketahanan hidup dalam bulan
	Skala	Ratio
	b.	Status Kehidupan
	Definisi	Ketahanan hidup penderita kanker kolorektal dimulai dari awal pengobatan penyakit kanker kolorektal sampai pengamatan lima tahun. Setelah lima tahun dilakukan penilaian terhadap status kehidupan penderita. Penderita dikatakan meninggal apabila telah disahkan oleh pihak rumah sakit. Bila informasi dari rekam medik tidak ada, maka kematian dinilai dari pernyataan keluarga terdekat penderita yang telah dihubungi. Penderita dikatakan hidup bila pada akhir pengamatan lima tahun terdapat informasi mengenai status kehidupannya.
	Alat Ukur	Surat Kematian pada rekam medik / informasi dari keluarga
	Cara Ukur	Melakukan pengumpulan data pada rekam medik dengan melihat data pada kunjungan terakhir. Bila tidak terdapat pada rekam medik maka dilakukan wawancara dengan telepon atau Hand Phone (HP)
	Hasil Ukur	0. Hidup atau hilang dari pengamatan (sensor) 1. Kematian (<i>event</i>)
	Skala	Ordinal
2	Variabel	Stadium
	Definisi	Derajat atau tingkatan pada penderita kanker kolorektal yang diklasifikasikan berdasarkan perbandingan antara kelompok stadium sistem TNM (<i>Tumor Nodule Metastase</i>) dengan sistem Dukes untuk kanker kolorektal yang dinilai dari awal pengobatan dan disesuaikan dengan penanganan kanker kolorektal di RSKD
	Alat Ukur	Data Catatan rekam medik
	Cara Ukur	Melakukan pemeriksaan pada catatan rekam medik
	Hasil Ukur	0. Stadium awal (Dukes A dan B) 1. Stadium lanjut (Dukes C dan D)
	Skala	Ordinal
3	Variabel	Jenis Histopatologik
	Definisi	Gambaran jaringan (histologi) sel kanker kolorektal yang dinilai

		secara mikroskopis dari bagian Patologi Anatomi (PA) RSKD
	Alat Ukur	Data Catatan rekam medik
	Cara Ukur	Observasi catatan medik
	Hasil Ukur	0. <i>Adenocarcinoma</i> 1. <i>Mucinous adenocarcinoma</i> 2. <i>Signet Ring Cell</i>
	Skala	Nominal
4	Variabel	Derajat Diferensiasi Sel
	Definisi	Gambaran sel kanker kolorektal yang dinilai secara mikroskopis dari bagian patologi anatomi RSKD.
	Alat Ukur	Data Catatan rekam medik
	Cara Ukur	Observasi catatan medik
	Hasil Ukur	0. Diferensiasi Baik (<i>well</i>) 1. Diferensiasi Sedang (<i>moderately</i>) 2. Diferensiasi Buruk (<i>poorly</i>) 3. Tidak dinyatakan
	Skala	Ordinal
5	Variabel	Lokasi Tumor
	Definisi	Letak tumor pada kolon dan rektum yang diamati pada awal pengobatan
	Alat Ukur	Data Catatan rekam medik
	Cara Ukur	Observasi catatan medik
	Hasil ukur	0. Kolon sebelah kiri 1. Kolon sebelah kanan 2. Rektum
	Skala	Nominal
6	Variabel	Kadar Serum Carcino Embryonic Antigen (CEA)
	Definisi	Jumlah dari kadar Serum CEA pasien sebelum operasi yang dihitung dalam satuan ng/ml.
	Alat Ukur	Data catatan rekam medik
	Cara Ukur	Observasi catatan medik
	Hasil ukur	0. ≤ 5 ng/ml 1. > 5 ng/ml 2. Tidak dinyatakan
	Skala	Ordinal
7	Variabel	Jumlah Sel Darah Putih
	Definisi	Kadar sel darah putih pasien sebelum dilakukan operasi yang dihitung dengan satuan per mm^3
	Alat Ukur	Data catatan rekam medik
	Cara Ukur	Observasi catatan medik
	Hasil ukur	0. $4000 - 10.000/\text{mm}^3$ 1. $> 10.000/\text{mm}^3$

	Skala	Ordinal
8	Variabel	Kelengkapan Pengobatan
	Definisi	Kelengkapan pengobatan yang diterima penderita kanker kolorektal di RSKD. Lengkap bila penderita menyelesaikan atau melengkapi pengobatan utama dan tambahan di RSKD. Tidak lengkap bila penderita tidak menyelesaikan atau melengkapi pengobatan utama dan tambahan di RSKD
	Alat Ukur	Data catatan rekam medik
	Cara Ukur	Observasi catatan medik dan wawancara pada petugas
	Hasil Ukur	0. Lengkap 1. Tidak Lengkap
	Skala	Ordinal
9	Variabel	Jenis Kelamin
	Definisi	Jenis kelamin penderita kanker kolorektal
	Alat Ukur	Data Catatan rekam medik
	Cara Ukur	Observasi catatan medik
	Hasil Ukur	0. Perempuan 1. Laki-laki
	Skala	Nominal
10	Variabel	Umur
	Definisi	Usia penderita kanker kolorektal pada awal pengobatan di RSKD
	Alat Ukur	Data Catatan rekam medik
	Cara Ukur	Observasi catatan medik
	Hasil Ukur	0. < 40 tahun 1. 40 – 60 tahun 2. > 60 tahun
	Skala	Ordinal
11	Variabel	Indeks Massa Tubuh (IMT)
	Definisi	Status kegemukan penderita kanker kolorektal yang ditentukan berdasarkan nilai indeks massa tubuh. IMT ditetapkan berdasarkan pengukuran berat badan (dalam Kg) dibagi dengan tinggi badan (dalam meter) kuadrat
	Alat Ukur	Data catatan rekam medik
	Cara Ukur	Observasi catatan medik dan menghitung sesuai rumus
	Hasil Ukur	0. 18,5 – 25,0 = Normal 1. < 18,5 = Kurus 2. > 25,0 – 27,0 = Gemuk 3. > 27 = Obesitas 4. Tidak dinyatakan
	Skala	Ordinal
12	Variabel	Gejala Perdarahan Per anum

	Definisi	Ada tidaknya perdarahan per anum yang dialami oleh penderita kanker kolorektal pada awal pengobatan di RSKD
	Alat Ukur	Data Catatan rekam medik
	Cara Ukur	Observasi catatan medik
	Hasil Ukur	0. ada perdarahan 1. tidak ada perdarahan
	Skala	Ordinal
13	Variabel	Tingkat Pendidikan
	Definisi	Jenjang tingkat pendidikan formal terakhir yang diikuti penderita kanker kolorektal pada awal pengobatan
	Alat Ukur	Data catatan rekam medik
	Cara Ukur	Observasi catatan medik
	Hasil Ukur	0. Tinggi (SMA dan PT) 1. Rendah (SD dan SMP)
	Skala	Ordinal
14	Variabel	Status Pekerjaan
	Definisi	Aktivitas bernilai ekonomi yang dilakukan oleh penderita kanker kolorektal saat mendapat pengobatan di RSKD
	Alat Ukur	Data catatan rekam medik
	Cara Ukur	Observasi catatan medik
	Hasil Ukur	0. Bekerja 1. Tidak Bekerja
	Skala	Nominal
15	Variabel	Status Perkawinan
	Definisi	Status perkawinan penderita kanker kolorektal saat mendapat pengobatan di RSKD
	Alat Ukur	Data Catatan rekam medik
	Cara Ukur	Observasi catatan medik
	Hasil Ukur	0. Kawin 1. Lainnya (belum kawin, Janda/duda)
	Skala	Nominal

3.3. HIPOTESIS

Probabilitas Ketahanan hidup lima tahun penderita kanker kolorektal stadium awal lebih tinggi daripada stadium lanjut.

BAB 4

METODOLOGI PENELITIAN

4.1. DESAIN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain **kohort retrospektif** dengan menganalisis data sekunder penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di rumah sakit kanker Dharmais Jakarta tahun 1994 sampai 2004 yang masing-masing dari data tersebut diikuti selama lima tahun.

4.2. LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta dengan mengambil data sekunder dari tahun 1994 sampai 2004.

Pengumpulan data dilakukan dari tanggal 6 Maret sampai 5 April 2009.

4.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

Populasi penelitian ini adalah semua penderita kanker kolorektal yang mendapatkan pengobatan di rumah sakit kanker Dharmais Jakarta dari Tahun 1994 sampai 2004.

Sampel penelitian ini adalah penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan sejak awal di RSKD Jakarta.

Dalam penelitian ini, penentuan jumlah sampel berdasarkan rumus besar sampel menurut Gross dan Clark (1975) dalam Ariawan I.(1998)

$$S(t) = e^{-\lambda t}$$

$$n = \frac{\{Z_{1-\alpha}\sqrt{[2f(\bar{\lambda})]} + Z_{1-\beta}\sqrt{[f(\lambda_1) + f(\lambda_2)]}\}^2}{(\lambda_1 - \lambda_2)^2}$$

$$f(\lambda) = \frac{\lambda^3 T}{(\lambda T - 1 - e^{-\lambda T})}$$

Keterangan :

$Z_{1-\alpha}$: Nilai z pada derajat kepercayaan $1 - \alpha$ sebesar 5% = 1,65

$Z_{1-\beta}$: Nilai z pada kekuatan uji(power) $1 - \beta$ sebesar 80% = 0,842

λ_1 : Insiden terjadinya kematian setelah 5 tahun pada pasien kanker kolorektal pada kelompok I (stadium awal)

λ_2 : Insiden terjadinya kematian setelah 5 tahun pada pasien kanker kolorektal pada kelompok II (stadium lanjut)

P_1 : Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun stadium lanjut

P_2 : Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun stadium awal

T : Waktu pengamatan total (5 tahun)

Peneliti	Variabel	P_2	P_1	λ_1	λ_2	Jumlah sampel per kelompok	Jumlah sampel keseluruhan
Platell CFE, & Semmens JB., (2004)	Stadium	0,877	0,591	0,026	0,104	60 orang	120 orang
Ratto C., et al (1998)	Stadium	0,92	0,58	0,0166	0,109	41 orang	82 orang
Park Y.J. et al (1999)	Stadium	0,895	0,487	0,0222	0,0831	33 orang	66 orang

Berdasarkan hasil perhitungan di atas didapatkan jumlah sampel minimal untuk masing-masing kelompok stadium adalah 60 orang. Sehingga jumlah sampel total untuk kebutuhan analisis adalah sebesar 120 orang.

Dengan kriteria inklusi yaitu :

- a. Penderita kanker kolorektal yang *fresh case* yaitu penderita yang mendapatkan pengobatan pertama (operasi) di RSKD
- b. Penderita kanker kolorektal yang datanya lengkap di RSKD

Dengan Kriteria eksklusi yaitu :

- a. Kanker kolorektal *non fresh case* yaitu penderita yang datang ke RSKD dengan status sudah dinyatakan sebagai penderita kanker kolorektal dan yang sudah pernah mendapatkan pengobatan.
- b. Pencatatan rekam medik yang datanya hilang atau tidak lengkap.

4.4. Pengumpulan Data

Dari bagian rekam medik dipilih status pasien kanker kolorektal yang mendapat pengobatan selama tahun 1994-2004. Dari status akan dicatat variabel yang diperlukan antara lain status kehidupan, stadium klinik, jenis histopatologik, derajat differensiasi sel, lokasi tumor, kadar leukosit sebelum operasi, kadar Carcinoembryonic Antigen (CEA) sebelum operasi, gejala perdarahan, kelengkapan pengobatan, umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, status pekerjaan, status perkawinan, berat badan, tinggi badan, tanggal masuk dan tanggal akhir kontrol.

4.5. Manajemen Data

Tahapan dalam pengolahan data yang dilakukan meliputi :

a. *Editing*

Dilakukan untuk memastikan bahwa data yang diperoleh telah terisi semua dengan lengkap, jelas, sesuai, konsisten dan relevan dengan meneliti tiap

variabel atau data apa saja yang dibutuhkan dalam penelitian terdapat dalam rekam medis.

b. Coding

Data yang diperoleh dari rekam medis yang sudah diperiksa kelengkapannya kemudian dilakukan pemberian kode untuk masing-masing variabel yang dibutuhkan dalam penelitian, yang berguna untuk memudahkan pada saat analisis dan juga mempercepat pada saat entry data.

c. Processing

Setelah semua isian kuesioner terisi lengkap dan benar dan sudah dilakukan pengkodean, selanjutnya data diproses dengan cara memasukkan nilai-nilai yang diperoleh ke dalam program stata 9.1.

d. Cleaning

Merupakan kegiatan pembersihan data yang telah dimasukkan dengan cara mengecek kembali, misalnya dengan cara browsing atau dengan membuat diagram tebar. Tujuan dari pembersihan data ini adalah untuk mengetahui adanya missing data, variasi data, dan mengetahui konsistensi data.

4.6. Analisis Data

4.6.1. Analisis Univariat

Tujuan analisis ini adalah untuk melihat gambaran distribusi frekuensi dan besarnya proporsi dari masing-masing variabel dan disajikan secara deskriptif meliputi distribusi frekuensi, persentase dan grafik.

4.6.2. Analisis Bivariat

Tujuan analisis ini adalah untuk melihat hubungan dan besarnya hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen dengan menggunakan metode *kaplan meier* sedangkan untuk melihat kemaknaannya dengan menggunakan *log rank test*. Pada analisis bivariat juga dicari nilai HR dari masing-masing variabel kovariat dalam hubungannya dengan variabel dependent.

4.6.3. Analisis Multivariat

Analisis multivariat menggunakan regresi cox. (*cox proportional hazard*) Sebelum variabel kandidat dimasukkan kedalam model multivariat, terlebih dahulu dilakukan uji asumsi proportional hazard. Uji tersebut dilakukan untuk mengetahui apakah kandidat model mempunyai risiko kematian (hazard) yang sama/konstan (proportional) sepanjang waktu dan dapat dianalisis dengan pemodelan *regresi cox proportional hazard*, atau harus menggunakan *extended regresi cox (time dependent covariat)* bila variabel yang diuji memiliki risiko kematian yang tidak sama/tidak konstan sepanjang waktu. Pada penelitian ini akan dilakukan *Test Goodness of Fit (GOF)* untuk menilai asumsi proportional hazard. Pada penelitian ini juga akan dihasilkan nilai Hazard Ratio (risiko kematian) stadium lanjut dibandingkan dengan stadium awal sebelum dan sesudah memperhitungkan variabel kovariat lainnya.

Pada analisis ini akan dihasilkan model regresi Cox yaitu :

$$H_t = h_0(5 \text{ tahun}) = H(t) = h_0(t) * e^{(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + (\dots) + (\beta_p X_p)}$$

Model ini dibuat setelah dikontrol dengan konfounding.

Pada penelitian ini akan dihasilkan nilai *Hazard Ratio* (risiko kematian) satu kelompok dibandingkan dengan kelompok lain. Berikut interpretasi dari nilai HR (Kleinbaum, 2005) :

- a. $HR = 1$ artinya Tidak ada perbedaan waktu untuk terkena hazard antara kelompok tereksposed dengan kelompok tidak tereksposed
- b. $HR = 10$ artinya Waktu untuk terkena hazard pada kelompok yang tereksposed lebih cepat 10 kali dibandingkan waktu hazard kelompok tidak tereksposed.
- c. $HR = 1/10$ artinya Waktu untuk terkena hazard pada kelompok yang tereksposed lebih cepat 1/10 kali dibandingkan waktu hazard kelompok tidak tereksposed.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1. Gambaran Lokasi dan Data Penelitian

5.1.1. Gambaran Umum Rumah Sakit Kanker Dharmais

Rumah sakit kanker Dharmais (RSKD) adalah rumah sakit pemerintah yang dibangun oleh yayasan Dharmais dan merupakan unit organik dari Depkes RI. RSKD diresmikan pada tanggal 30 Oktober 1993 oleh Presiden RI Soeharto.

Visi dari rumah sakit ini adalah sebagai rumah sakit dan pusat kanker nasional yang menjadi panutan dalam penanggulangan kanker di Indonesia. Misi rumah sakit ini adalah melaksanakan pelayanan, pendidikan, dan penelitian yang bermutu tinggi dibidang penanggulangan kanker. Motto RSKD saat ini adalah tampil lebih baik, ramah dan professional.

Sesuai dengan surat keputusan Menkes RI Nomor 72/Menkes/SK/I/1993, RSKD mengemban tugas sebagai berikut :

1. Memberikan pelayanan kesehatan yang merata dan bermutu kepada masyarakat khususnya kepada penderita kanker
2. Menyediakan pelayanan dan pengembangan sarana yang luas di bidang pendidikan untuk calon dokter spesialis, sub spesialis dan paramedis
3. Menyelenggarakan kegiatan penelitian dan pengembangan di bidang penyakit kanker untuk mengurangi angka kesakitan dan kematian serta menyebarluaskan hasil penelitian.

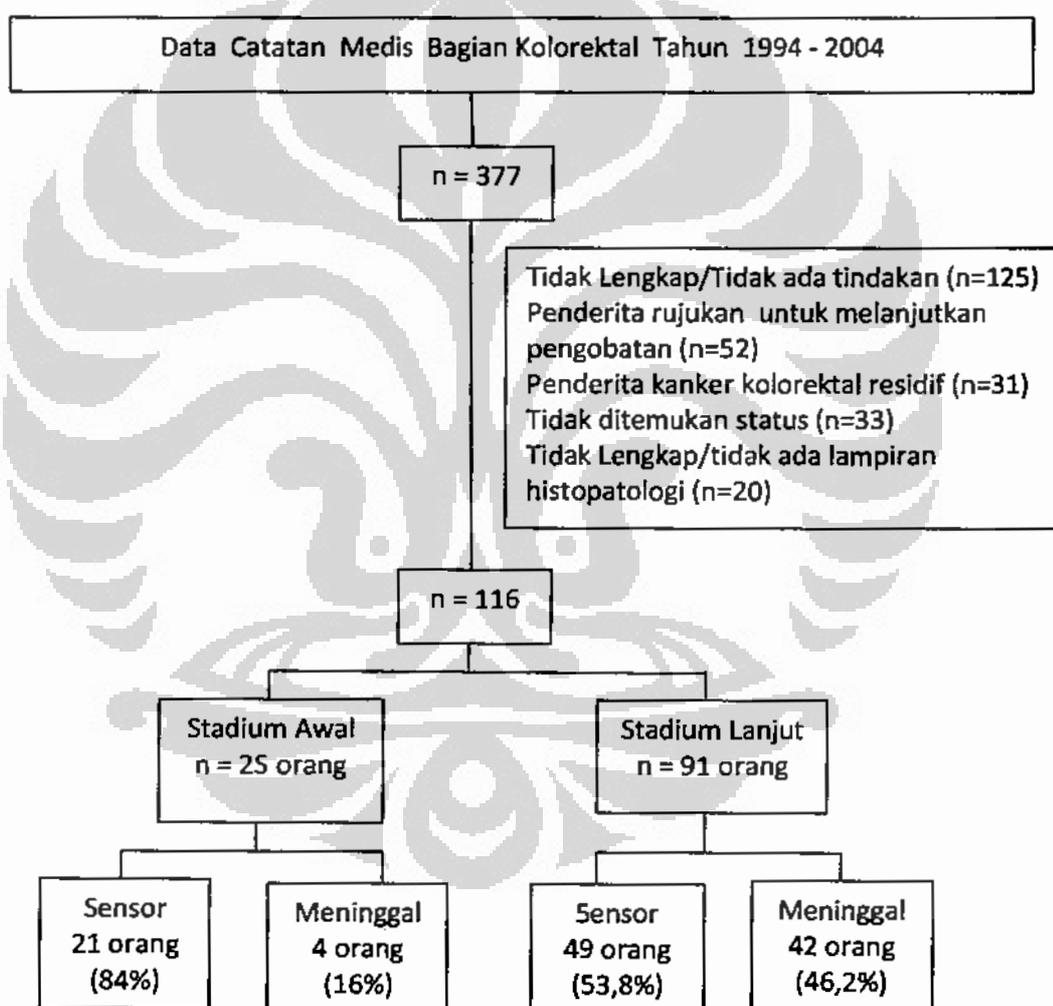
5.1.2. Gambaran Data Penelitian

Jumlah kunjungan dengan permasalahan kesehatan keganasan kolorektal dari tahun 1994 sampai Maret tahun 2004 yang datang ke RSKD adalah 377 penderita. Sebanyak 125 dari kasus tersebut tidak ada tindakan di RSKD, 52 kasus merupakan kasus rujukan dari rumah sakit lain yang hanya melanjutkan pengobatan, 31 kasus merupakan kasus residif atau sudah pernah dinyatakan sebagai kanker kolorektal di tempat lain, 33 kasus tidak ditemukan rekam mediknya dan 20 kasus tidak lengkap /tidak ada lampiran histopatologinya. Sedangkan 116 kasus lainnya adalah penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan utama dan tambahan di RSKD dan menyelesaikan pengobatan terakhir sampai bulan Maret 2004 yang kemudian menjadi sampel dalam penelitian ini.

Sebanyak 116 orang tersebut kemudian diikuti selama 5 tahun setelah mendapatkan pengobatan. Sebanyak 22 orang diketahui telah meninggal karena kanker kolorektal di RSKD sesuai dengan surat keterangan kematian yang ada dalam rekam medik penderita. Penderita yang masih hidup dan melanjutkan pengobatannya di RSKD hingga akhir pengamatan 5 tahun adalah 8 orang, jumlah selebihnya yaitu 86 orang tidak terdapat status kehidupannya diakhir pengamatan 5 tahun, sehingga untuk mendapatkan keterangan status kehidupan mereka dilakukan penelusuran melalui media telekomunikasi (pesawat telepon). Dari penelusuran melalui telepon tersebut diketahui status kehidupan 38 penderita yaitu 14 masih hidup dan 24 telah meninggal. Sisanya 48 orang (41,3%) lagi dinyatakan hilang dari pengamatan dengan alasan tidak memiliki nomor telepon yang bisa dihubungi (18,75%), nomor telepon yang ditinggalkan salah atau sudah pindah (43,75%), dan nomor telepon tidak menjawab atau telepon diblokir (37,5%). Meskipun dinyatakan hilang dari

pengamatan tetapi kelompok tersebut memiliki kontribusi waktu mulai dari mereka mendapat pengobatan sampai waktu terakhir mereka melakukan *follow up* pengobatannya.

Gambar 5.1 Diagram Sampel



5.2. Karakteristik Penderita Berdasarkan Kelompok Stadium Kanker

Pada analisis univariat terlihat gambaran karakteristik masing-masing variabel penelitian yang dapat dilihat pada tabel 5.1. Variabel penelitian terdiri dari stadium kanker sebagai variabel independen utama, sedangkan variabel kovariat yang terdiri dari jenis histopatologi, derajat diferensiasi sel, lokasi tumor, gejala perdarahan, jumlah sel darah putih sebelum operasi, Kadar *Carcinoembryonic Antigen (CEA)* sebelum operasi, umur saat didiagnosis, jenis kelamin, Indeks Massa Tubuh (IMT), tingkat pendidikan, status pekerjaan, status perkawinan dan kelengkapan pengobatan.

Tabel 5.1 Karakteristik Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD Tahun 1994-2004 Berdasarkan Kelompok Stadium Kanker

Karakteristik Penderita KKR	Total		Stadium Awal		Stadium Lanjut	
	n= 116	%	n = 25	%	n = 91	%
Jenis Histopatologi						
Adenokarsinoma	101	87,1	25	100	76	83,52
Mucinous Adenocarcinoma	10	8,6	0	0	10	10,99
Signet Ring Cell	5	4,3	0	0	5	5,49
Derajat Diferensiasi						
Baik	24	20,7	10	40,0	14	15,38
Sedang	48	41,4	9	36,0	39	42,86
Buruk	20	17,2	4	16,0	16	17,58
Tidak dinyatakan	24	20,7	2	8,0	22	24,18
Lokasi Tumor						
Kolon kiri	30	25,8	4	16	26	28,57
Kolon kanan	17	14,7	8	32	9	9,9
Rektum	69	59,5	13	52	56	61,53
Gejala Perdarahan						
Ada perdarahan	81	69,8	18	72	63	69,23
Tidak ada perdarahan	35	30,2	7	28	28	30,77
Jumlah Sel Darah Putih						
4000 – 10.000/ mm ³	75	64,7	16	64	59	64,84
> 10.000/mm ³	41	35,3	9	36	32	35,16
Kadar Serum CEA						
≤ 5 ng/ml	33	28,5	11	44	22	24,18
> 5 ng/ml	39	33,6	8	32	31	34,06
Tidak dinyatakan	44	37,9	6	24	38	41,76
Umur saat didiagnosa						
< 40 tahun	21	18,1	2	8	19	20,88
40 – 60 tahun	68	58,6	19	76	49	53,85
> 60 tahun	27	23,3	4	16	23	25,27
Jenis Kelamin						
Perempuan	54	46,5	13	52	41	45,05
Laki-laki	62	53,5	12	48	50	54,95
Tingkat Pendidikan						
Tinggi (SMA dan PT)	74	63,8	15	60	59	64,84
Rendah (SD dan SMP)	42	36,2	10	40	32	35,16
Status Pekerjaan						
Bekerja	60	51,7	14	56	46	50,55
Tidak Bekerja	56	48,3	11	44	45	49,45
Status Perkawinan						
Kawin	85	73,3	14	56	71	78,02
Lainnya (Belum kawin/janda/duda)	31	26,7	11	44	20	21,98
Indeks Massa Tubuh (IMT)						
Normal	60	51,7	15	60	45	49,45
Kurus	34	29,3	6	24	28	30,77
Gemuk	2	1,7	0	0	2	2,20
Obesitas	7	6,1	2	8	5	5,49
Tidak dinyatakan	13	11,2	2	8	11	12,09
Status Pengobatan						
Lengkap	36	31,0	10	40	26	28,57
Tidak Lengkap	80	69,0	15	60	65	71,43

5.2.1. Stadium Kanker

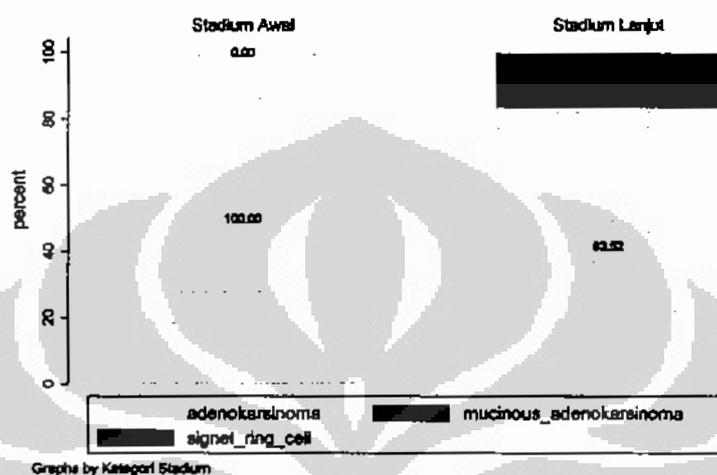
Stadium kanker kolorektal pada analisis ketahanan hidup 5 tahun ini adalah berdasarkan stadium dukes dengan kriteria dukes A, dukes B, dukes C dan dukes D yang didapatkan melalui pemeriksaan histopatologi setelah kankernya dioperasi di RSKD. Hasil analisis univariat terhadap 116 penderita kanker kolorektal berdasarkan variabel stadium kanker terlihat bahwa proporsi penderita kanker kolorektal yang terdiagnosis pada stadium dukes C lebih tinggi yaitu 55 orang (47,41%) kemudian pada stadium dukes D sebanyak 36 orang (31,03 %) dan dukes B 25 orang (21,55%) sedang dukes A tidak ada penderitanya.

Dalam analisis selanjutnya variabel stadium ini dikelompokkan dalam stadium awal (dukes A – dukes B) dan stadium lanjut (dukes C - dukes D). Setelah pengelompokan tersebut didapatkan pada stadium awal sebanyak 25 orang (21,55%) dan pada stadium lanjut sebanyak 91 orang (78,45%).

5.2.2. Jenis Histopatologi

Untuk variabel jenis histopatologi kanker, dari data penderita kanker kolorektal yang dikumpulkan oleh bagian rekam medik RSKD yang dapat dilihat dari hasil pemeriksaan laboratorium patologi anatomi, terlihat bahwa proporsi terbesar terdapat pada jenis histopatologi adenokarsinoma yaitu sebesar 87,1% diikuti jenis mucinous adenokarsinoma sebesar 8,6% sedangkan yang terkecil adalah jenis signet ring cell yaitu 4,3% (lihat tabel 5.1).

Gambar 5.2. Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Kelompok Jenis Histopatologi

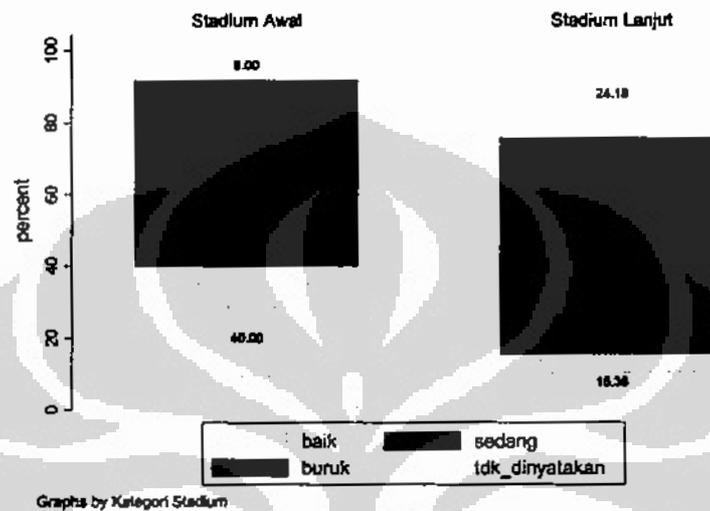


Selanjutnya bila dilakukan penilaian berdasarkan kategori stadium dapat dilihat bahwa pada stadium awal jenis histopatologinya 100% adenokarsinoma sedangkan pada stadium lanjut proporsi terbesar adalah jenis adenokarsinoma yaitu sebesar 83,52% dan yang terkecil adalah jenis signet ring cell yaitu sebesar 5,49%.

5.2.3. Derajat Diferensiasi Sel

Analisis univariat untuk ketahanan hidup 5 tahun terhadap derajat diferensiasi sel memperlihatkan hasil bahwa sebesar 41,4% penderita kanker kolorektal berdiferensiasi sedang dan ada sebesar 20,7% yang tidak dinyatakan derajat diferensiasinya tetapi penderita tersebut tetap diikutsertakan dalam analisis untuk mengetahui ketahanan hidupnya (lihat tabel 5.1).

Gambar 5.3. Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Derajat Diferensiasi Sel

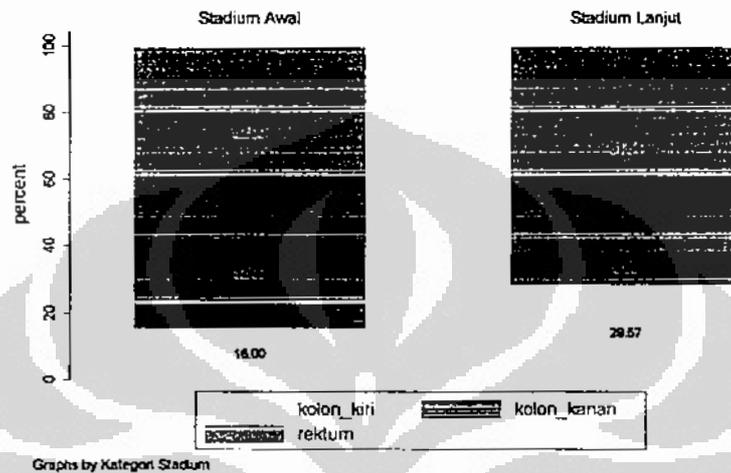


Bila dilakukan penilaian berdasarkan stadium kanker, dapat dilihat bahwa pada stadium awal proporsi penderita tertinggi adalah pada penderita yang derajat diferensiasi selnya baik sebesar 40,0% dan yang terkecil adalah dengan derajat diferensiasi tidak dinyatakan yaitu sebesar 8,0% sedangkan untuk stadium lanjut proporsi terbesar adalah pada penderita dengan derajat diferensiasi selnya sedang yaitu sebesar 42,86% dan yang terkecil adalah derajat diferensiasi sel baik yaitu hanya sebesar 15,38% (lihat gambar 5.3).

5.2.4. Lokasi Tumor

Pada analisis univariat untuk ketahanan hidup lima tahun pada variabel lokasi tumor, terlihat bahwa terdapat 59,5% penderita kanker kolorektal yang lokasi tumornya terdapat di rektum, 25,8% terdapat di kolon sebelah kiri dan 14,7% terdapat di kolon sebelah kanan (lihat tabel 5.1)

Gambar 5.4. Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Lokasi Tumor



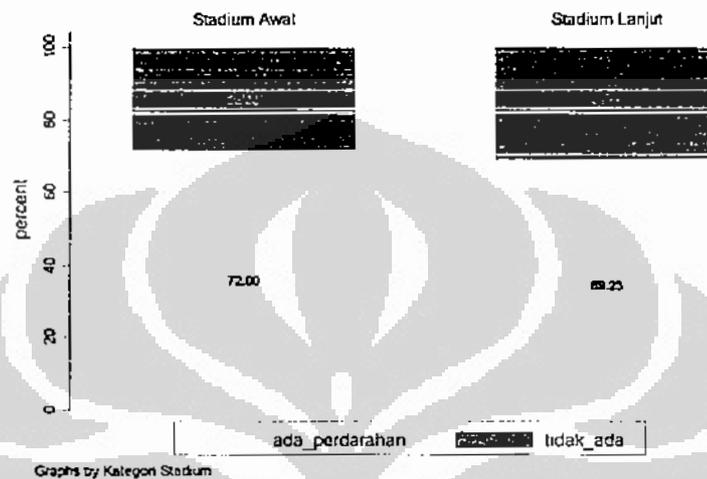
Bila dilakukan penilaian berdasarkan stadium kanker, dapat dilihat bahwa pada stadium awal dan stadium lanjut proporsi terbesar adalah pada penderita dengan lokasi tumor terdapat di rektum yaitu sebesar 52,0% dan 61,54% sedangkan lokasi tumor yang terkecil pada stadium awal ada di kolon kiri yaitu sebesar 16% dan pada stadium lanjut ada pada kolon kanan yaitu sebesar 9,89% (lihat gambar 5.4).

5.2.5. Gejala Perdarahan

Pada analisis univariat pada variabel gejala perdarahan terlihat bahwa 69,8% penderita kanker kolorektal mengalami adanya perdarahan per anum dan hanya 30,2% yang tidak ada perdarahan per anum (lihat tabel 5.1)

Bila dilakukan penilaian berdasarkan stadium kanker maka baik pada stadium awal maupun stadium lanjut tetap proporsi terbesar adalah adanya perdarahan per anum yaitu 72,0% dan 69,23% sedangkan yang tidak ada perdarahan pada stadium awal dan lanjut adalah sebesar 28,0% dan 30,77% (gambar 5.5)

Gambar 5.5. Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Gejala Perdarahan



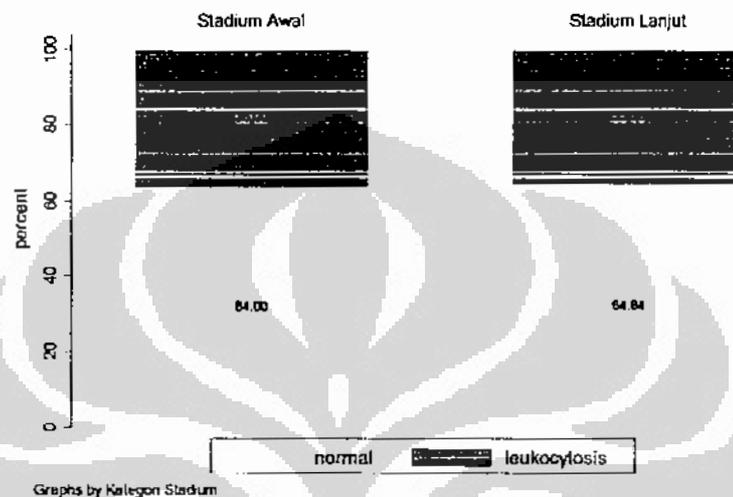
5.2.6. Jumlah Sel Darah Putih

Data variabel jumlah sel darah putih sebelum operasi pada penderita kanker kolorektal di RSKD menunjukkan yang terendah adalah $4000/\text{mm}^3$ dan yang tertinggi adalah $30.300/\text{mm}^3$ dengan rata-rata $10.140/\text{mm}^3$.

Dalam analisis selanjutnya data jumlah sel darah putih dikategorikan menjadi jumlah sel darah putih $4000-10.000/\text{mm}^3$ (normal) dan $> 10.000/\text{mm}^3$ (leukocytosis) setelah pengkatagorian tersebut dari hasil univariat didapatkan bahwa 64,7% kategori normal dan 35,3% leukocytosis.

Selanjutnya bila dilakukan penilaian berdasarkan stadium kanker, dapat dilihat bahwa proporsi jumlah sel darah putih sebelum operasi baik pada stadium awal maupun stadium lanjut memiliki proporsi yang sama (gambar 5.6)

Gambar 5.6. Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Jumlah Sel Darah Putih

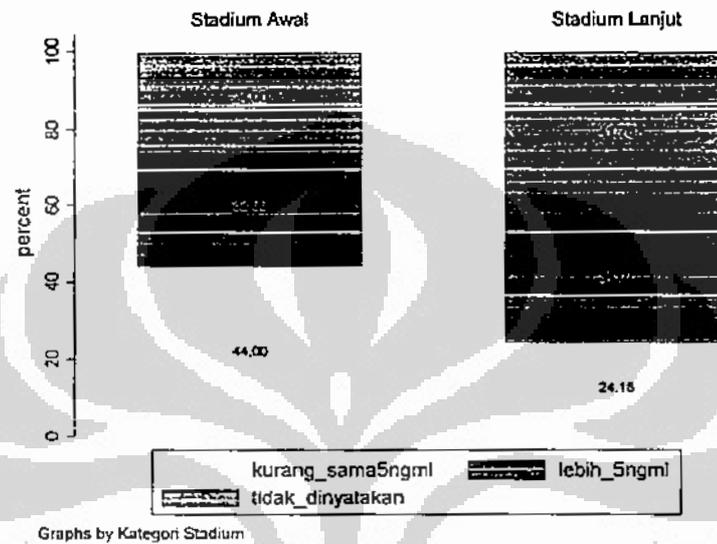


5.2.7. Kadar Serum Carcinoembryonic Antigen (CEA)

Data variabel kadar serum CEA sebelum operasi pada penderita kanker kolorektal di RSKD menunjukkan bahwa proporsi terbesar adalah yang tidak dinyatakan kadar serum CEA-nya yaitu sebesar 37,9% (lihat tabel 5.1). Tetapi penderita tersebut tetap diikutsertakan dalam analisis untuk mengetahui ketahanan hidupnya.

Bila dilakukan penilaian berdasarkan stadium kanker, dapat dilihat bahwa pada stadium awal proporsi terbesarnya adalah dengan kadar serum CEA ≤ 5 ng/ml yaitu sebesar 44% dan yang terkecil yang tidak dinyatakan yaitu sebesar 24 % sedangkan pada stadium lanjut proporsi terbesarnya adalah pada yang tidak dinyatakan yaitu 41,76% dan yang terendah ada pada kadar CEA ≤ 5 ng/ml yaitu sebesar 24,18% (gambar 5.7).

Gambar 5.7. Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Kadar Serum CEA

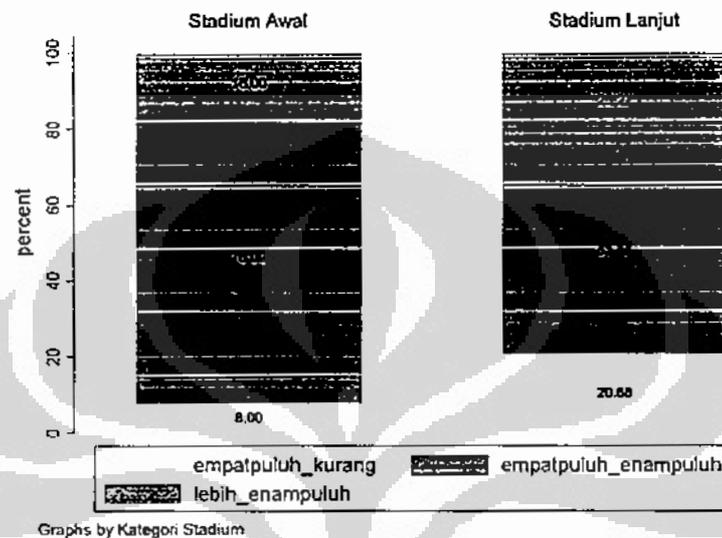


5.2.8. Umur Saat Didiagnosis

Data variabel umur saat didiagnosa pada penderita kanker kolorektal di RSKD menunjukkan yang paling muda adalah umur 21 tahun dan yang paling tua adalah umur 88 tahun dengan rata-rata umur penderita 52 tahun.

Dalam analisis selanjutnya data umur dikategorikan menjadi tiga kelompok umur yaitu < 40 tahun, 40- 60 tahun dan > 60 tahun. Dari hasil univariat didapatkan bahwa jumlah penderita terbanyak ada pada kelompok umur 40 – 60 tahun yaitu 68 orang (58,6%) diikuti kelompok umur > 60 tahun yaitu 27 orang (23,3%) dan yang terendah pada kelompok umur < 40 tahun yaitu 21 orang (18,1%).

Gambar 5.8. Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Kelompok Umur

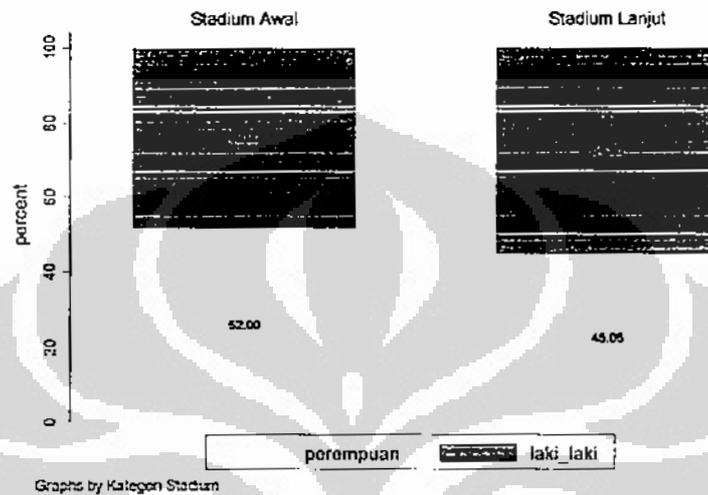


Bila dilakukan penilaian berdasarkan stadium kanker dapat dilihat bahwa pada stadium awal proporsi umur 40 – 60 tahun lebih besar (76%) dari pada umur > 60 tahun (16%) dan < 40 tahun (8%), sedangkan pada stadium lanjut proporsi umur 40 – 60 tahun tetap lebih besar (53,85%) dari pada umur > 60 tahun (25,27%) dan < 40 tahun (20,88%) (gambar 5.8)

5.2.9. Jenis Kelamin

Dari hasil analisis univariat data variabel jenis kelamin penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD menunjukkan proporsi jenis kelamin laki-laki lebih besar (53,5%) dari pada perempuan (46,5%) (lihat tabel 5.1). Bila dinilai berdasarkan stadium kanker dapat dilihat bahwa pada stadium awal proporsi perempuan lebih besar (52%) dibandingkan laki-laki (48%), sedangkan pada stadium lanjut proporsi perempuan lebih rendah (45,05%) dibandingkan laki-laki (54,95%) (Gambar 5.9).

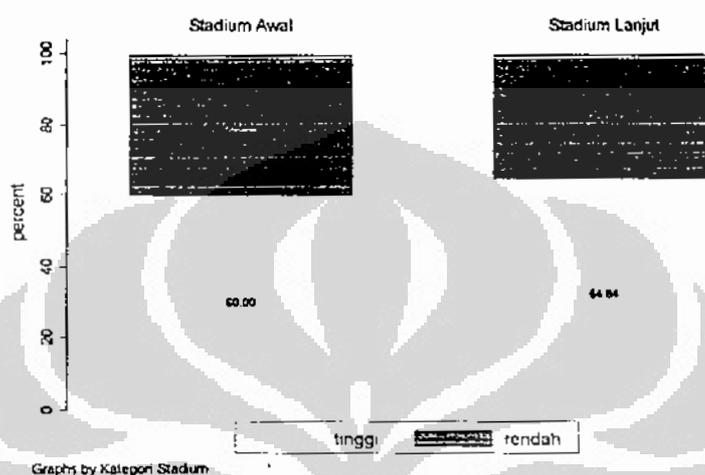
Gambar 5.9. Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Jenis Kelamin



5.2.10. Tingkat Pendidikan

Hasil analisis univariat pada variabel tingkat pendidikan menunjukkan bahwa tingkat pendidikan tinggi (SMA dan PT) memiliki proporsi lebih besar (63,8%) dari pada tingkat pendidikan rendah (SD dan SMP) sebesar 36,2% (lihat tabel 5.1). Selanjutnya bila dilakukan penilaian berdasarkan stadium kanker terlihat bahwa baik pada stadium awal maupun stadium lanjut proporsi tingkat pendidikan tinggi lebih besar yaitu 60% pada stadium awal dan 64,84% pada stadium lanjut dari pada tingkat pendidikan rendah yaitu 40% pada stadium awal dan 35,16% pada stadium lanjut (gambar 5.10).

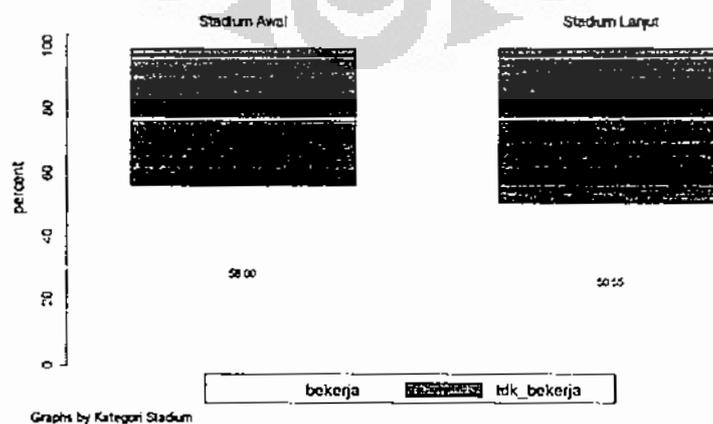
Gambar 5.10. Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Tingkat Pendidikan



5.2.11. Status Pekerjaan

Hasil analisis univariat pada variabel status pekerjaan menunjukkan bahwa penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD lebih banyak yang bekerja (51,7%) dari pada yang tidak bekerja (48,3%) (lihat tabel 5.1).

Gambar 5.11. Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Status Pekerjaan

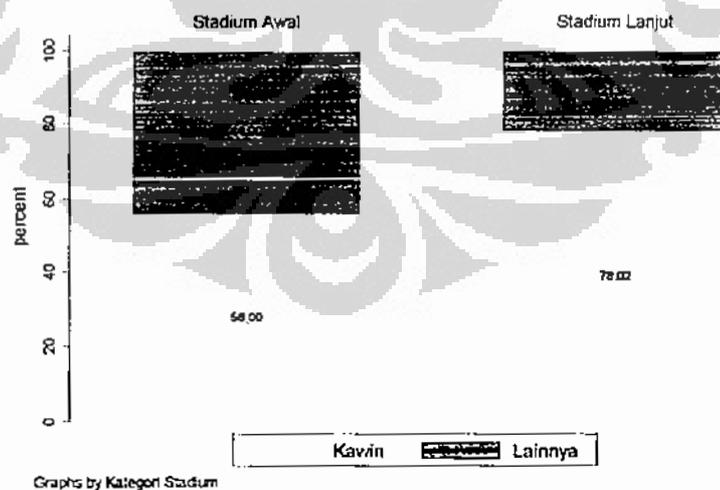


Selanjutnya bila dilakukan penilaian berdasarkan stadium kanker terlihat bahwa baik pada stadium awal maupun stadium lanjut proporsi status pekerjaan yang bekerja lebih besar yaitu 56% pada stadium awal dan 50,55% pada stadium lanjut dari pada yang tidak bekerja yaitu 44 % pada stadium awal dan 49,45% pada stadium lanjut (gambar 5.11).

5.2.12. Status Perkawinan

Hasil analisis univariat pada variabel status perkawinan menunjukkan bahwa penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD lebih banyak yang sudah kawin (73,3%) dari pada yang lainnya (belum kawin, janda dan duda) (26,7%) (lihat tabel 5.1).

Gambar 5.12 Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Status Perkawinan

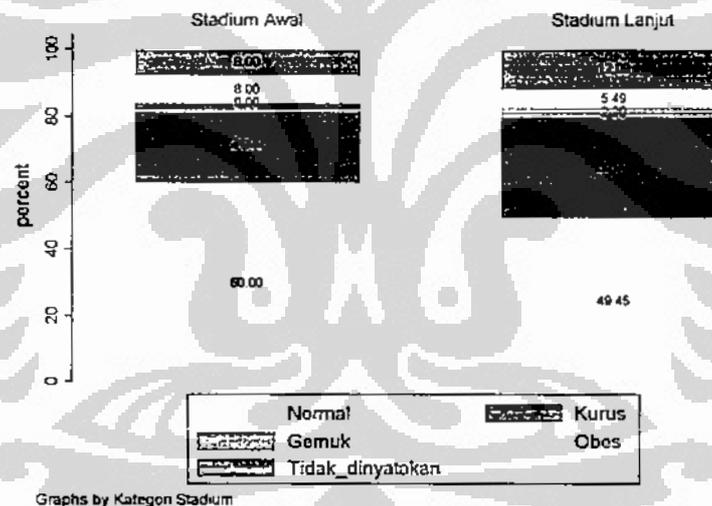


Jika dinilai berdasarkan stadium kanker didapatkan bahwa pada stadium awal proporsi penderita terbanyak adalah status kawin yaitu sebesar 56%. Pada stadium lanjut proporsi terbesar juga pada penderita dengan status kawin yaitu sebesar 78,02% (gambar 5. 12).

5.2.13. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Hasil analisis univariat pada variabel indeks massa tubuh menunjukkan bahwa penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD lebih banyak yang memiliki IMT normal (51,7%) dan yang terendah adalah IMT gemuk (1,7%) dan pada variabel IMT ini terdapat yang tidak dinyatakan sebesar 11,2% tetapi tetap diikutsertakan dalam analisis (lihat tabel 5.1).

Gambar 5.13. Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Indeks Massa Tubuh



Selanjutnya bila dilakukan penilaian berdasarkan stadium kanker, dapat dilihat bahwa pada stadium awal proporsi penderita yang terbesar adalah yang IMT nya normal (60%) dan terendah IMT gemuk (0%) sedangkan pada stadium lanjut proporsi penderita yang terbesar adalah yang IMT nya normal (49,5%) dan yang terendah IMT gemuk (2,20%).

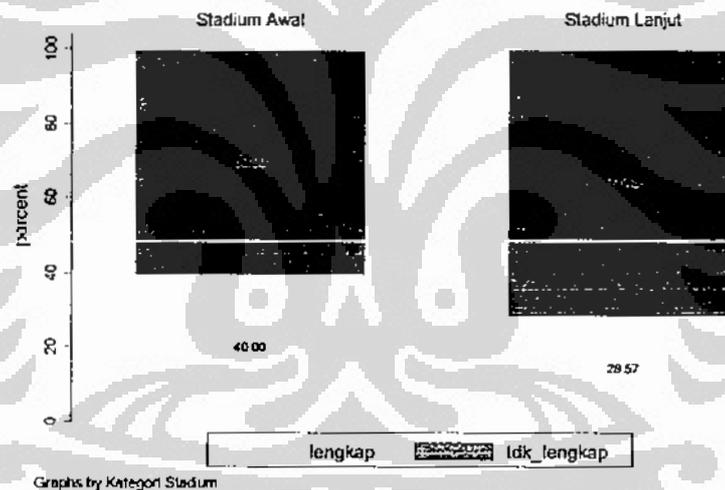
5.2.14. Status Pengobatan

Hasil analisis univariat pada variabel status pengobatan menunjukkan bahwa penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD lebih banyak yang

status pengobatannya tidak lengkap (69,0%) dari pada yang lengkap (31,0%) (lihat tabel 5.1).

Selanjutnya bila dilakukan penilaian berdasarkan stadium kanker, dapat dilihat bahwa baik pada stadium awal maupun stadium lanjut proporsi penderita yang status pengobatannya tidak lengkap lebih besar berturut-turut yaitu 60,0% dan 71,43% (gambar 5.14)

Gambar 5.14. Distribusi Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Status Pengobatan



5.2. 15.a. Waktu Ketahanan Hidup

Dari data penderita kanker kolorektal di RSKD didapatkan median ketahanan hidup 5 tahun adalah 36 bulan, dengan ketahanan hidup tertinggi 60 bulan dan terendah 0 bulan.

Tabel 5.2 Ukuran Statistik Lama Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal Yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004

Ukuran Statistik	Waktu dalam bulan
Mean	20,89
Median	36
Standar deviasi	22,18
Minimum	0
Maximum	60

5.2.15. b. Status Kehidupan

Status kehidupan penderita kanker kolorektal dalam metode analisis ketahanan hidup dinilai dalam 2 hal yaitu :

1. Meninggal, bila dalam rekam medik penderita ditemukan surat keterangan mayat dari RSKD yang menyatakan bahwa penderita meninggal dan pada saat penelusuran melalui telepon diketahui bahwa penderita telah meninggal.
2. Sensor, bila penderita sampai akhir pengamatan 5 tahun masih hidup, dan hilang dari pengamatan karena penderita telah pindah dari alamat yang tercatat, nomor telepon tidak aktif lagi atau nomor telepon yang dicatat salah dan penderita tidak mempunyai nomor telepon yang bisa dihubungi.

Tabel 5.3 Karakteristik Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994 – 2004 berdasarkan Status Kehidupan Penderita Hingga 5 Tahun

Variabel	n = 116	%	Stadium Awal		Stadium Lanjut	
			n = 25	%	n = 91	%
Status Kehidupan						
- Meninggal	46	39,7	4	16,0	42	46,2
- Sensor	70	60,3	21	84,0	49	53,8

Tabel 5.3 menunjukkan bahwa pada analisa ketahanan hidup 5 tahun secara keseluruhan status sensor lebih banyak proporsinya (60,3%) dibandingkan penderita dengan status meninggal (39,7%). Bila variabel status kehidupan dinilai berdasarkan stadium kanker dapat dilihat bahwa baik pada stadium awal maupun stadium lanjut penderita dengan status sensor lebih banyak daripada dengan status meninggal yaitu sebesar 84,0% dan 53,8%.

5.3. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara variabel independen dan variabel kovariat dengan variabel dependen yaitu probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal. Untuk menilai hubungan antar variabel digunakan metode statistik Kaplan Meier. Pengujian kemaknaan hubungan tersebut dilakukan dengan uji Log rank dengan derajat kemaknaan sebesar 5%.

Tabel 5.4. Hasil Analisa Bivariat Variabel Independen dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD Tahun 1994-2004

Variabel	LFU (%)	Status		Survival 5 tahun	95% CI	Uji Log Rank			Cox Regression	
		Kematian n=46(%)	Sensor n=70(%)			LRT	df	p Value	HR	(95%CI)
Keseluruhan	41,3			0,4223	0,3006- 0,5389					
Stadium										
Awal	44	4 (8,70%)	21 (30%)	0,7438	0,4445- 0,8976	11,02	1	0,0009	1	
Lanjut	41	42(91,30%)	49 (70%)	0,3158	0,1892- 0,4502				4,83	1,72-13,60
Jenis Histopatologi										
Adenokarsinoma	40	39(84,78)	62(88,57%)	0,4455	0,3145- 0,5682	1,86	2	0,3951	1	
Mucinous Adenoca	50	5(10,87)	5(7,14%)	0,3429	0,0543- 0,6747				1,89	0,73 - 4,91
Signet Ring Cell	40	2(4,35)	3(4,29)	0,3333	0,0090- 0,7741				0,97	0,23 - 4,03
Derajat Diferensiasi										
Baik	37,5	9(19,57%)	15(21,43%)	0,4478	0,1988- 0,6707				1	
Sedang	43,7	16(34,78%)	32(45,71%)	0,5277	0,3326- 0,6899	3,73	3	0,2919	0,95	0,42 - 2,16
Buruk	55	7(15,22%)	13(18,57%)	0,3750	0,0980- 0,6609				1,03	0,38 - 2,77
Tidak dinyatakan	29,2	14(30,43%)	10(14,29%)	0,2391	0,0622- 0,4784				1,86	0,78 - 4,41
Lokasi Tumor										
Kolon kiri	46,7	10(21,74%)	20(28,57%)	0,4956	0,2326 - 0,7133				1	
Kolon kanan	35,3	7(15,22%)	10(14,29%)	0,3929	0,1257 - 0,6564	0,64	2	0,7270	1,17	0,43 - 3,14
Rektum	40,6	29(63,04%)	40(57,14%)	0,4027	0,2492 - 0,5513				1,34	0,63 - 2,85
Gejala Perdarahan										
Ada perdarahan	44,4	29(63,04)	52(74,29)	0,4488	0,2988 - 0,5878	2,15	1	0,1427	1	
Tidak ada perdarahan	34,3	17(36,96%)	18(25,71)	0,3529	0,1596 - 0,5536				1,57	0,85 - 2,91
Jumlah Sel Darah Putih										
4000 - 10.000/ mm ³	41,3	27(58,70)	48(68,57%)	0,4806	0,3301 - 0,6161	2,65	1	0,1037	1	
> 10.000/mm ³	41,6	19(41,30)	22(31,43%)	0,2990	0,1189 - 0,5044				1,64	0,89 - 3,01
Kadar Serum CEA										
≤ 5 ng/ml	33,3	11(23,91%)	22(31,43%)	0,5398	0,3165 - 0,7185	3,94	2	0,1394	1	
> 5 ng/ml	48,7	14(30,43%)	25(35,71%)	0,3746	0,1660 - 0,5846				1,56	0,71 - 3,46
Tidak dinyatakan	40,9	21(45,65%)	23(32,86%)	0,3750	0,1912 - 0,5590				2,09	0,99 - 4,41
Umur										
< 40 tahun	52,4	7(15,22%)	14(20,00%)	0,3793	0,1017 - 0,6629	0,25	2	0,8807	1	
40 - 60 tahun	37,4	30(65,22%)	38(54,29%)	0,4285	0,2814 - 0,5675				1,09	0,47 - 2,50
> 60 tahun	55,5	9(19,57%)	18(25,71%)	0,4531	0,1790 - 0,6947				1,27	0,47 - 3,41
Jenis Kelamin										
Perempuan	44,4	22(47,83%)	32(45,71)	0,3586	0,1860 - 0,5351	0,00	1	0,9870	1	
Laki-laki	38,7	24(52,17%)	38(45,29)	0,4652	0,3019 - 0,6132				1,00	0,55 - 1,82
Tingkat Pendidikan										
Tinggi	35,2	33(71,74%)	41(58,57%)	0,4003	0,2599 - 0,5368	0,94	1	0,3335	1	
Rendah	52,3	13(28,26%)	29(41,43%)	0,4695	0,2381 - 0,6714				0,72	0,37 - 1,40
Status Pekerjaan										
Bekerja	36,7	26(56,52%)	34(48,57%)	0,4079	0,2499 - 0,5600	0,50	1	0,4806	1	
Tidak Bekerja	46,4	20(43,48%)	36(51,43%)	0,4358	0,2508 - 0,6072				0,81	0,44 - 1,46
Status Perkawinan										
Kawin	43,5	32(69,57%)	53(75,71%)	0,4415	0,2932 - 0,5800	0,00	1	0,9936	1	
Lainnya	35,5	14(30,43%)	17(25,29%)	0,3965	0,1929 - 0,5945				1,00	0,53 - 1,89
Indeks Massa Tubuh										
Normal										
Kurus	48,3	18(39,13%)	42(60,00%)	0,5001	0,3148 - 0,6600				1	
Gemuk	38,2	17(36,96%)	17(24,29%)	0,2830	0,1033 - 0,4955				1,74	0,88 - 3,43
Obesitas	0	1(2,17%)	1(1,43%)	0,5000	0,0060 - 0,9104	6,05	4	0,1956	1,36	0,18 - 10,27
Tidak dinyatakan	28,5	3(6,52%)	4(5,71%)	0,5556	0,0734 - 0,8761				0,77	0,18 - 3,32
	30,8	7(15,22%)	6(8,57%)	0,3125	0,0753 - 0,5927				2,43	1,02 - 5,84
Status Pengobatan										
Lengkap	38,9	12(26,09%)	24(34,29%)	0,5347	0,3156 - 0,7119	3,48	1	0,0621	1	
Tidak Lengkap	42,5	34(73,91%)	46(65,71%)	0,3577	0,2148 - 0,5031				1,85	0,95 - 3,61

Keterangan. LFU = Loss to Follow Up

5.3.1. Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal

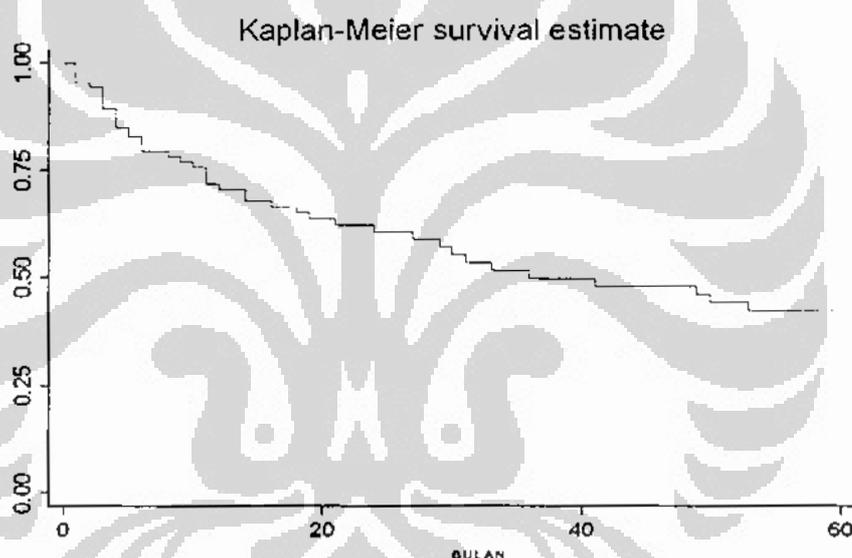
Dari seluruh sampel penelitian yang berjumlah 116 penderita kanker kolorektal ternyata yang termasuk dalam sensor pada akhir pengamatan 5 tahun sebanyak 70 orang (60,34%) dan meninggal 46 orang (39,66%) (tabel 5.5)

Tabel 5.5. Jumlah Penderita Kanker Kolorektal Yang Termasuk Dalam Kategori Sensor dan Meninggal Pada Tiap Bulan Pengamatan

Waktu Pengamatan (Bulan)	Kematian		Sensor	
	n = 46	%	n = 70	%
0	2	4,35	5	7,14
1	5	10,87	9	12,86
2	1	2,17	2	2,86
3	5	10,87	3	4,29
4	4	8,70	2	2,86
5	2	4,35	2	2,86
6	3	6,52	1	1,43
7	0	0,00	2	2,86
8	1	2,17	1	1,43
9	1	2,17	3	4,29
10	1	2,17	1	1,43
11	3	6,52	1	1,43
12	1	2,17	1	1,43
13	0	0,00	3	4,29
14	2	4,35	1	1,43
16	1	2,17	0	0,00
17	0	0,00	1	1,43
18	1	2,17	1	1,43
19	1	2,17	0	0,00
20	0	0,00	2	2,86
21	1	2,17	0	0,00
22	0	0,00	1	1,43
23	0	0,00	1	1,43
24	1	2,17	0	0,00
25	0	0,00	1	1,43
26	0	0,00	1	1,43
27	1	2,17	0	0,00
29	1	2,17	0	0,00
30	1	2,17	1	1,43
31	1	2,17	0	0,00
32	0	0,00	1	1,43
33	1	2,17	0	0,00
36	1	2,17	0	0,00
41	1	2,17	0	0,00
46	0	0,00	1	1,43
49	1	2,17	0	0,00
50	1	2,17	0	0,00
53	1	2,17	0	0,00
60	0	0,00	22	31,43

Dari hasil analisis didapatkan bahwa jumlah penderita yang masuk dalam kategori sensor terbanyak jika dilihat pada tiap bulan pengamatan yaitu pada bulan pengamatan ke 60 yaitu sebesar 31,43%, selanjutnya pada pengamatan bulan pertama yaitu sebesar 12,86%.

Gambar 5.15. Gambaran *Overall Survival* 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD Tahun 1994 – 2004



Dari gambar di atas terlihat bahwa *overall survival* 5 tahun penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD tahun 1994 – 2004 adalah sebesar 42,23% dengan median ketahanan hidup 5 tahun sebesar 36 bulan.

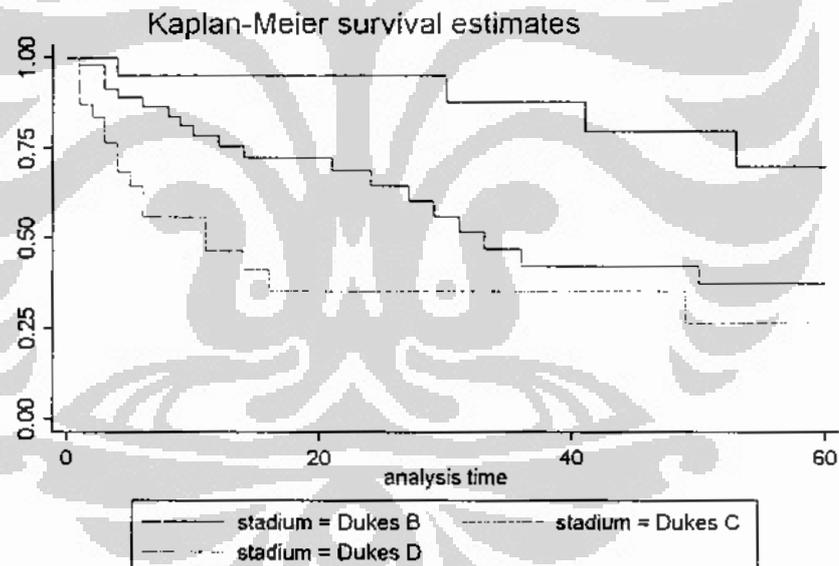
5.3.2. Stadium Kanker dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Hasil analisis bivariat dengan metode kaplan meier pada masing-masing stadium menurut kriteria Dukes bahwa hingga akhir pengamatan ke-60 probabilitas ketahanan hidup paling tinggi adalah pada stadium dukes B sebesar 74,38% dan terendah adalah stadium dukes D hanya sebesar 22,28% (lihat tabel 5.6).

Tabel 5.6. Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 berdasarkan Stadium Kanker Menurut Dukes

Stadium	Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun (%)	Median Waktu Ketahanan Hidup (Bulan)
Dukes A	-	-
Dukes B	74,38	> 53
Dukes C	37,28	31
Dukes D	22,28	11

Gambar 5.16. Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994 – 2004 Berdasarkan Stadium Kanker Menurut Dukes

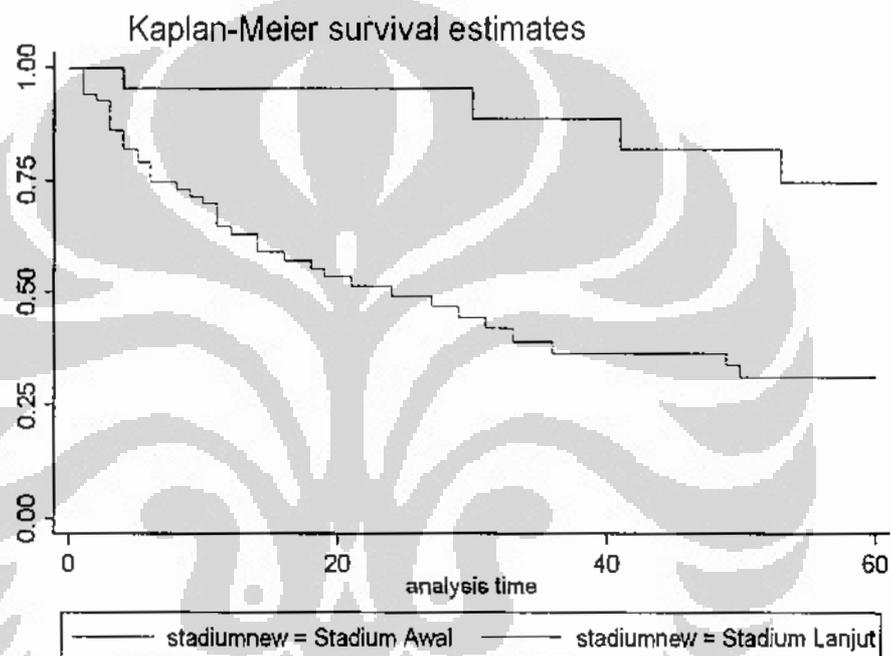


Pada analisis bivariat stadium kanker dengan pengelompokan stadium awal dan stadium lanjut, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada stadium awal adalah 74,38% sedangkan pada stadium lanjut hanya sebesar 31,58% dengan median ketahanan hidup pada stadium awal > 53 bulan dan pada stadium lanjut 24 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal dengan stadium

awal secara bermakna lebih tinggi dibandingkan penderita dengan stadium lanjut dengan $p\text{ value} = 0,0009$ (Log rank = 11,02; $df=1$) (lihat tabel 5.4).

Gambar 5.17 Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Kelompok Stadium Kanker



Analisis bivariat menggunakan regresi Cox yang dilakukan untuk mengetahui risiko kematian pada penderita kanker stadium awal dibandingkan penderita stadium lanjut memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal dengan stadium lanjut memiliki risiko kematian 4,83 kali (95% CI 1,72-13,60) dibandingkan pada stadium awal.

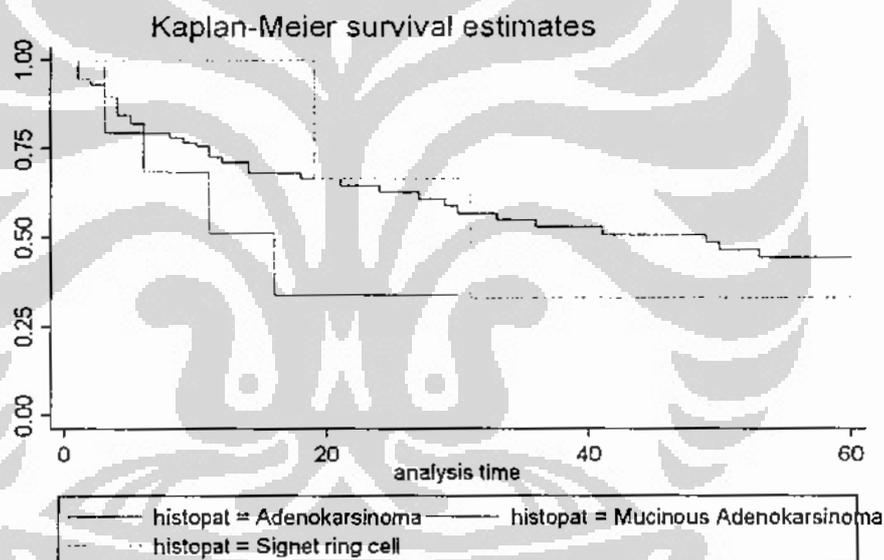
5.3.3. Jenis Histopatologi dengan Ketahanan Hidup Lima Tahun

Pada hasil analisis bivariat variabel jenis histopatologi ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada jenis adenokarsinoma adalah 44,55%, mucinous adenokarsinoma 34,29% dan *signet ring cell* sebesar 33,33% (lihat tabel

5.4). Median ketahanan hidup pada jenis adenokarsinoma sebesar 49 bulan, mucinous adenokarsinoma sebesar 16 bulan dan signet ring cell sebesar 31 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup diantara ketiga jenis histopatologi tersebut dengan $p = 0,3951$ (Log rank=1,86 , df=2)

Gambar 5.18 Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Jenis Histopatologi



Untuk analisis ketahanan hidup 5 tahun pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox yang dilakukan untuk mengetahui risiko kematian pada penderita kanker dengan jenis histopatologi adenokarsinoma dibandingkan penderita dengan jenis histopatologi mucinous adenokarsinoma dan signet ring cell. Hasil analisis tersebut memperlihatkan bahwa penderita kanker kolorektal dengan jenis adenokarsinoma memiliki risiko kematian lebih besar 1,89 kali (95% CI : 0,73-4,91) dibandingkan penderita jenis adenokarsinoma. Jenis histopatologi *signet ring cell*

memiliki risiko kematian lebih kecil sebesar 0,97 kali (95%CI:0,23-4,03) dibandingkan adenokarsinoma.

5.3.4. Derajat Diferensiasi Sel dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

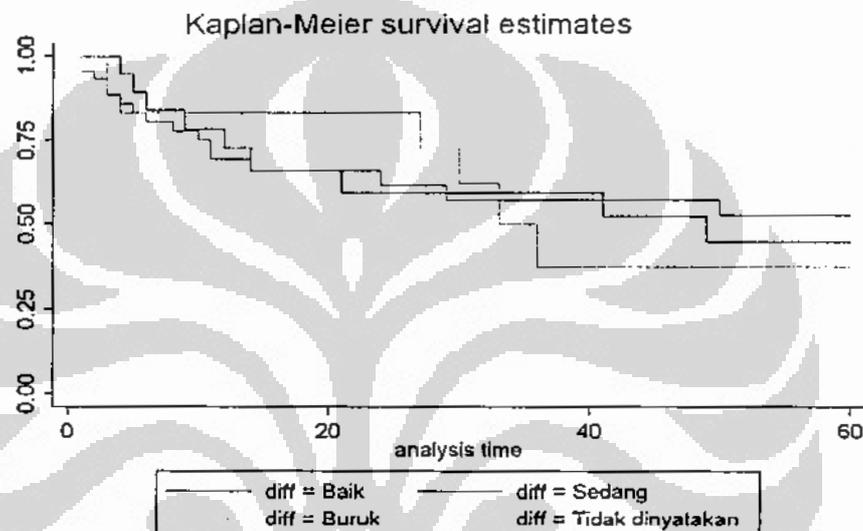
Pada hasil analisis bivariat variabel derajat diferensiasi sel, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada derajat diferensiasi baik adalah 44,78%, derajat diferensiasi sedang sebesar 52,77%, derajat diferensiasi buruk sebesar 37,50% dan derajat diferensiasi sel yang tidak dinyatakan adalah 23,91% (lihat tabel 5.4). Median ketahanan hidup pada derajat diferensiasi baik adalah 49 bulan, derajat diferensiasi sedang sebesar > 11 bulan, diferensiasi buruk sebesar 33 bulan dan derajat diferensiasi tidak dinyatakan sebesar 18 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal dengan diferensiasi sel baik belum tentu lebih tinggi dibandingkan penderita dengan gabungan diferensiasi baik, sedang dan derajat diferensiasi yang tidak dinyatakan dengan $p = 0,2919$ (Log rank = 3,73, df=3) (lihat tabel 5.4).

Pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox yang dilakukan untuk mengetahui risiko kematian pada penderita kanker dengan derajat diferensiasi sel baik dibandingkan dengan penderita dengan derajat diferensiasi sel sedang, buruk dan tidak dinyatakan. Dari analisis tersebut memperlihatkan hasil penderita kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi sel sedang memiliki risiko kematian sebesar 0,95 kali (95% CI : 0,42 – 2,16) dibandingkan penderita dengan derajat diferensiasi baik. Penderita dengan derajat diferensiasi buruk risiko kematiannya lebih besar 1,03 kali (95% CI: 0,38 – 2,77) dibandingkan derajat diferensiasi baik. Penderita dengan

derajat diferensiasi sel tidak dinyatakan risiko kematiannya lebih besar 1,86 kali (95%CI : 0,78-4,41) (lihat tabel 5.4)

Gambar 5.19. Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Derajat Diferensiasi

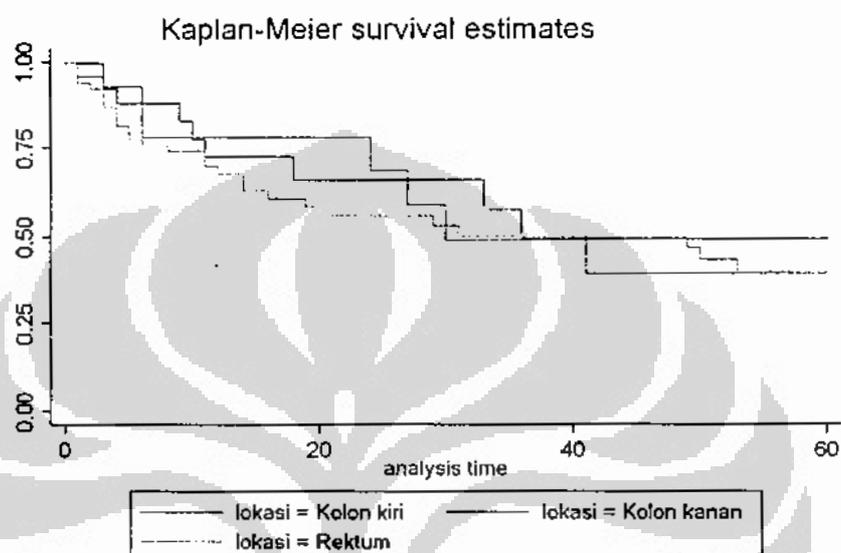


5.3.5. Lokasi Tumor dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Pada hasil analisis bivariat variabel lokasi tumor, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal dengan lokasi tumor pada saat dioperasi di daerah kolon sebelah kiri sebesar 49,56%, kolon sebelah kanan sebesar 39,29% dan di rektum sebesar 40,27% (lihat tabel 5.4). Median ketahanan hidup pada penderita yang lokasi tumor berada pada kolon sebelah kiri sebesar 36 bulan, kolon sebelah kanan sebesar 30 bulan dan yang berada di rektum sebesar 49 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal dengan lokasi tumor pada kolon sebelah kiri tidak berbeda dengan kolon sebelah kanan dan rektum dengan $p = 0,7270$ (Log rank = 0,64, $df = 2$).

Gambar 5.20 Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Lokasi Tumor



Sedangkan untuk analisis ketahanan hidup 5 tahun pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal dengan lokasi tumor kolon sebelah kanan memiliki risiko kematian lebih besar 1,17 kali (95%CI:0,43-3,14) dibandingkan dengan lokasi tumor pada kolon sebelah kiri. Penderita dengan lokasi tumor pada rektum risiko kematiannya sebesar 1,34 kali (95%CI:0,78-4,41) dibandingkan dengan lokasi tumor pada kolon sebelah kiri.

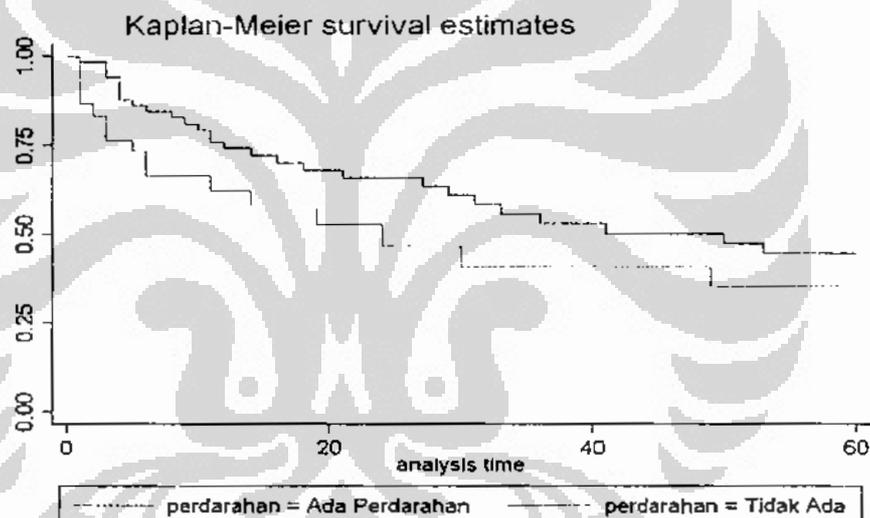
5.3.6. Gejala Perdarahan dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Pada hasil analisis bivariat variabel gejala perdarahan, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal yang ada perdarahan per anum adalah sebesar 44,88% dan penderita yang tidak mengalami perdarahan per anum sebesar 35,29% (lihat tabel 5.4). Median ketahanan hidup 5

tahun pada penderita yang ada perdarahan per anum adalah sebesar 50 bulan dan pada penderita yang tidak ada perdarahan per anum sebesar 24 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup antara yang ada perdarahan dan yang tidak ada perdarahan per anum dengan $p = 0,1427$ (Log rank=2,15, df = 1).

Gambar 5.21 Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Gejala Perdarahan



Sedangkan untuk analisis ketahanan hidup 5 tahun pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal yang tidak ada perdarahan memiliki risiko kematian lebih besar 1,57 kali (95%CI:0,85-2,91) dibandingkan dengan yang mengalami perdarahan.

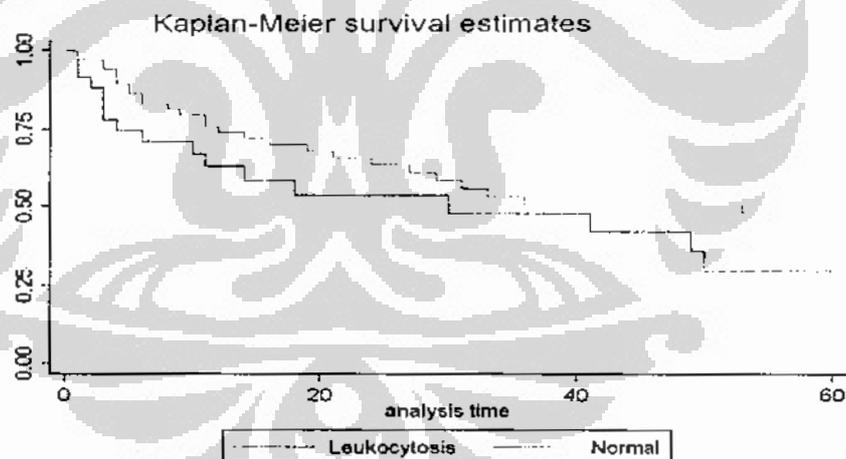
5.3.7. Jumlah Sel Darah Putih dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Pada hasil analisis bivariat variabel jumlah sel darah putih, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal yang jumlah sel darahnya $4000-10000/\text{mm}^3$ adalah sebesar 48,06% dan penderita yang sel

darah putihnya $> 10.000/\text{mm}^3$ sebesar 29,90 % (lihat tabel 5.4). Median ketahanan hidup 5 tahun pada penderita yang jumlah sel darah putihnya $4000-10000/\text{mm}^3$ adalah sebesar 53 bulan dan pada penderita yang sel darah putihnya $> 10.000/\text{mm}^3$ sebesar 30 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup antara penderita yang jumlah sel darah putihnya $4000-10000/\text{mm}^3$ dan yang sel darah putihnya $> 10.000/\text{mm}^3$ dengan $p = 0,1037$ (Log rank=2,65, df = 1).

Gambar 5.22 Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Jumlah Sel Darah Putih



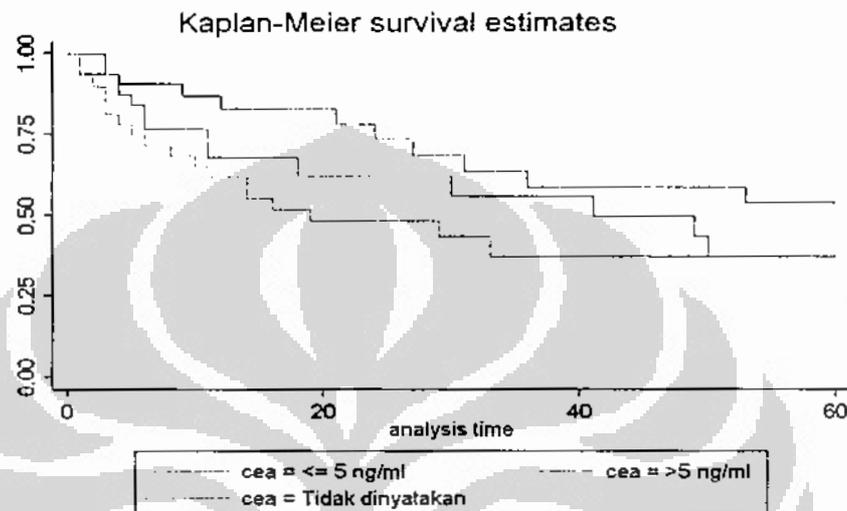
Sedangkan untuk analisis ketahanan hidup 5 tahun pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal yang jumlah sel darah putihnya $> 10.000/\text{mm}^3$ memiliki risiko kematian lebih besar 1,64 kali (95%CI: 0.89-3,01) dibandingkan penderita yang jumlah sel darah putihnya $4000-10000/\text{mm}^3$.

5.3.8. Kadar Serum CEA dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Pada hasil analisis bivariat variabel kadar serum CEA, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal yang kadar serum CEAny ≤ 5 ng/ml adalah 53,98% dan penderita yang kadar serum CEAny > 5 ng/ml adalah 37,46% dan kadar serum yang tidak dinyatakan sebesar 37,50 % (lihat tabel 5.4). Median ketahanan hidup 5 tahun pada penderita yang kadar serum CEAny ≤ 5 ng/ml adalah > 24 bulan, kadar serum CEA > 5 ng/ml adalah 41 bulan dan kadar serum CEA yang tidak dinyatakan adalah sebesar 19 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup diantara penderita yang kadar serum CEA ≤ 5 ng/ml, kadar serum > 5 ng/ml dan kadar serum yang tidak dinyatakan dengan $p = 0,1394$ (Log rank=3,94, df = 2). Sedangkan untuk analisis ketahanan hidup 5 tahun pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal yang kadar serum CEAny > 5 ng/ml memiliki risiko kematian lebih besaar 1,56 kali (95%CI:0,71-3,46) dibandingkan dengan penderita yang kadar serum CEAny ≤ 5 ng/ml. Penderita dengan kadar serum CEA yang tidak dinyatakan risiko kematiannya lebih besar 2,09 kali (95%CI: 0,99-4,41) dibandingkan dengan penderita dengan kadar serum CEA ≤ 5 ng/ml.

Gambar 5.23 Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Kadar Serum CEA

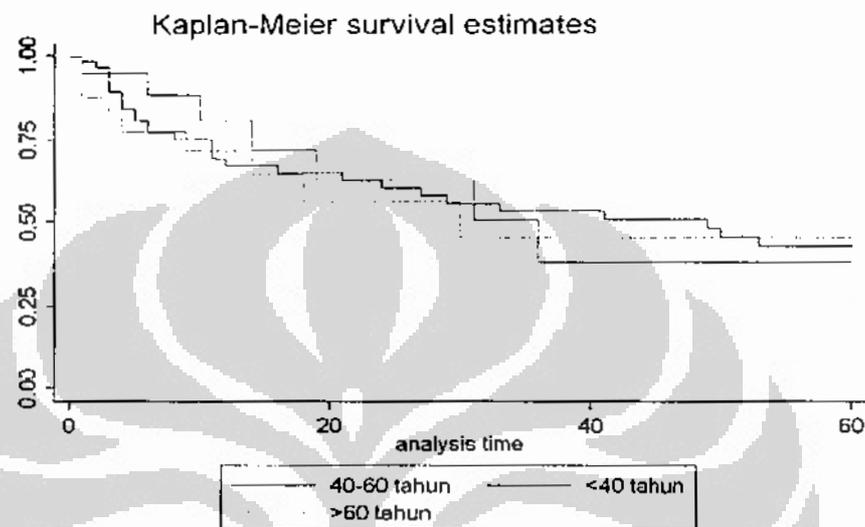


5.3.9. Umur Saat Didiagnosa dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Pada hasil analisis bivariat variabel umur saat didiagnosa, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal dengan umur saat didiagnosa < 40 tahun sebesar 37,93%, umur 40-60 tahun sebesar 42,85% dan umur > 60 tahun 45,31% (lihat tabel 5.4). Median ketahanan hidup 5 tahun pada penderita dengan umur < 40 tahun sebesar 36 bulan, 40-60 tahun sebesar 49 bulan dan > 60 tahun sebesar 30 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup diantara penderita dengan umur < 40 tahun, 40-60 tahun dan > 60 tahun dengan $p = 0,8807$ (Log rank=0,25, df = 2).

Gambar 5.24 Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Umur Saat Didiagnosa



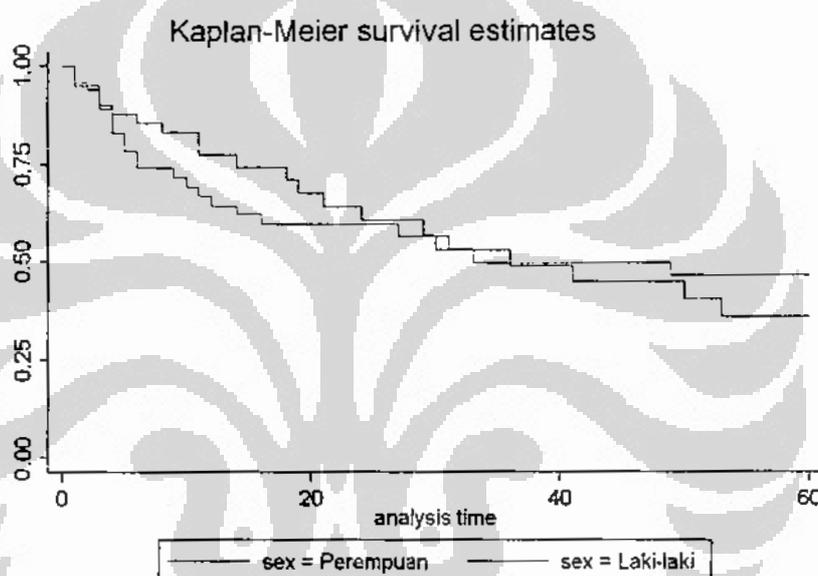
Sedangkan untuk analisis ketahanan hidup 5 tahun pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal yang berumur 40-60 tahun memiliki risiko kematian lebih besar 1,09 kali (95%CI:0,47-2,50) dibandingkan penderita dengan umur < 40 tahun. Penderita dengan umur > 60 tahun, risiko kematiannya lebih besar 1,27 kali (95%CI:0,47-3,41) bila dibandingkan dengan penderita dengan umur < 40 tahun.

5.3.10. Jenis Kelamin dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Pada hasil analisis bivariat variabel jenis kelamin, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal pada perempuan sebesar 35,86% dan pada laki-laki sebesar 46,52% (lihat tabel 5.4). Median ketahanan hidup 5 tahun pada perempuan sebesar 36 bulan dan pada laki-laki sebesar 33 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup diantara penderita perempuan dan laki-laki dengan $p = 0,9870$ (Log rank=0,00, $df = 1$).

Gambar 5.25 Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Jenis Kelamin



Sedangkan untuk analisis ketahanan hidup 5 tahun pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal pada laki-laki dan perempuan memiliki risiko kematian yang sama ($HR=1$, 95% CI:0,55-1,82).

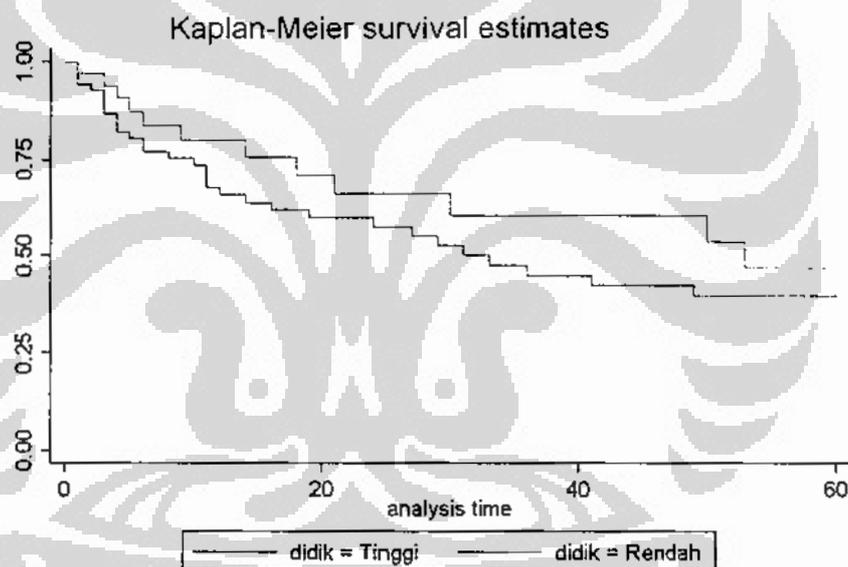
5.3.11. Tingkat Pendidikan dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Pada hasil analisis bivariat variabel tingkat pendidikan, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal pada penderita dengan tingkat pendidikan tinggi (SMA dan PT) sebesar 40,03% dan pada yang berpendidikan rendah (SD dan SMP) sebesar 46,95% (lihat tabel 5.4). Median

ketahanan hidup 5 tahun pada yang pendidikan tinggi sebesar 33 bulan dan pada pendidikan rendah sebesar 53 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup diantara penderita berpendidikan tinggi dan berpendidikan rendah dengan $p = 0,3335$ (Log rank=0,94, df= 1).

Gambar 5.26 Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Tingkat Pendidikan



Sedangkan untuk analisis ketahanan hidup 5 tahun pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal pada berpendidikan rendah memiliki risiko kematian 0,72 kali (95%CI:0,37-1,40) dibandingkan yang berpendidikan tinggi.

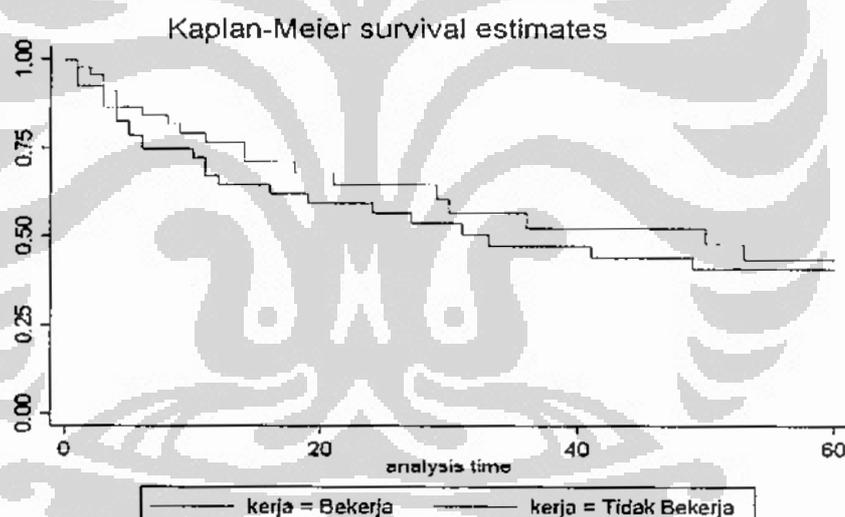
5.3.12. Status Pekerjaan dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Pada hasil analisis bivariat variabel status pekerjaan, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal pada penderita

yang bekerja sebesar 40,79% dan pada yang tidak bekerja sebesar 43,58% (lihat tabel 5.4). Median ketahanan hidup 5 tahun pada yang bekerja sebesar 33 bulan dan pada yang tidak bekerja sebesar 50 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup diantara penderita yang bekerja dan yang tidak bekerja dengan $p = 0,4806$ (Log rank=0,50, df = 1).

Gambar 5.27 Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Status Pekerjaan



Sedangkan untuk analisis ketahanan hidup 5 tahun pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal pada yang tidak bekerja memiliki risiko kematian 0,81 kali (95%CI:0,44-1,46) dibandingkan yang bekerja.

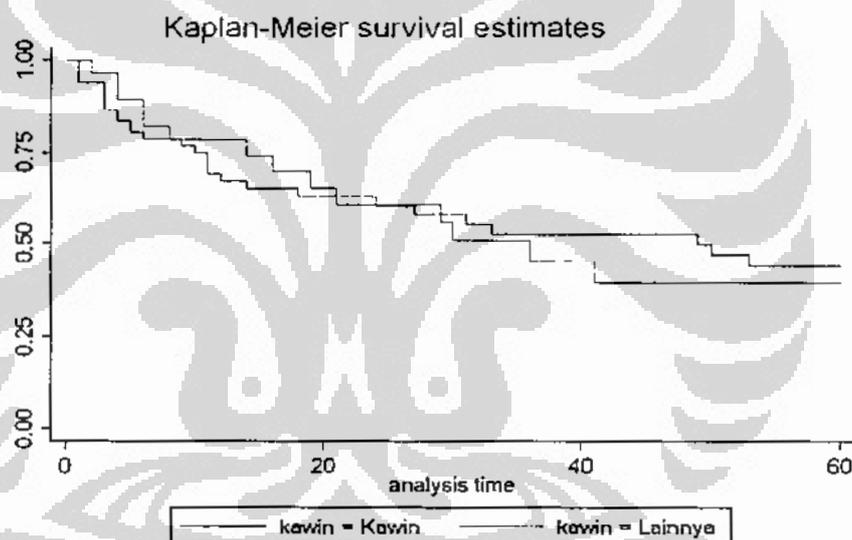
5.3.13. Status Perkawinan dengan Ketahanan Hidup 5 tahun

Pada hasil analisis bivariat variabel status perkawinan, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal pada penderita yang kawin sebesar 44,15% dan pada yang lainnya (belum kawin, janda dan duda)

sebesar 39,65% (lihat tabel 5.4). Median ketahanan hidup 5 tahun pada yang kawin sebesar 49 bulan dan pada yang lainnya sebesar 36 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup diantara penderita yang kawin dan yang lainnya dengan $p = 0,9936$ (Log rank=0,00, df = 1).

Gambar 5.28 Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Status Perkawinan



Sedangkan untuk analisis ketahanan hidup 5 tahun pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal pada yang status perkawinan lainnya (belum kawin, janda dan duda) memiliki risiko kematian yang sama dengan yang kawin (HR =1,0; 95% CI: 0,53-1,89).

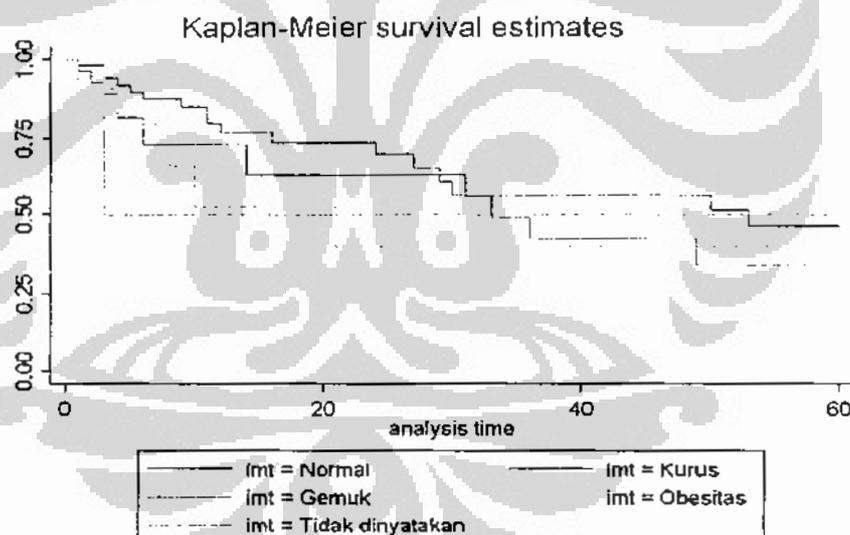
5.3.14. Indeks Massa Tubuh dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Pada hasil analisis bivariat variabel indeks massa tubuh, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal pada penderita yang IMT normal sebesar 50,01%, kurus sebesar 28,30%, gemuk sebesar 50%, obesitas 55,56% dan yang tidak dinyatakan sebesar 31,25% (lihat tabel 5.4). Median

ketahanan hidup 5 tahun pada IMT yang normal sebesar > 16 bulan, kurus sebesar 31 bulan, gemuk sebesar 3 bulan, obesitas sebesar > 41 bulan dan yang tidak dinyatakan sebesar 11 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup diantara penderita yang IMt normal dengan kurus, gemuk, obesitas dan yang tidak dinyatakan dengan $p = 0,1956$ (Log rank=6,05, df= 4).

Gambar 5.29 Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Indeks Massa Tubuh



Sedangkan untuk analisis ketahanan hidup 5 tahun pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal pada yang kurus memiliki risiko kematian sebesar 1,74 kali (95%CI:0,88-3,43) dibandingkan yang normal. Penderita yang gemuk memiliki risiko kematian sebesar 1,36 kali (95%CI: 0,18-10,27) dibandingkan yang normal. Penderita yang obesitas memiliki risiko kematian 0,77 kali lebih besar (95%CI : 0,18-3,32) dibandingkan

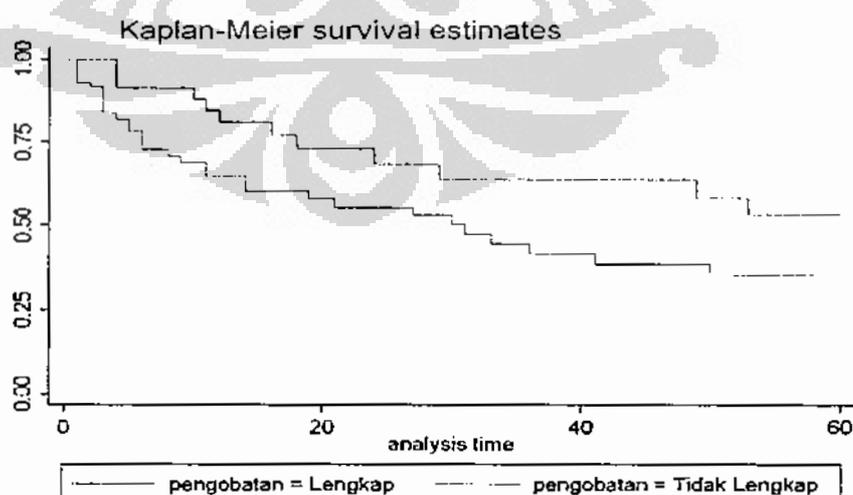
yang normal. Penderita yang IMTnya tidak dinyatakan memiliki risiko kematian sebesar 2,43 kali (95%CI:1,02-5,84) dibandingkan yang normal.

5.3.15. Status Pengobatan dengan Ketahanan Hidup Lima Tahun

Pada hasil analisis bivariat variabel status pengobatan, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal pada penderita yang pengobatannya lengkap sebesar 53,47% dan pada yang tidak lengkap sebesar 35,77% (lihat tabel 5.4). Median ketahanan hidup 5 tahun pada yang status pengobatan lengkap sebesar > 18 bulan dan pada yang tidak lengkap sebesar 31 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup diantara penderita yang status pengobatan yang lengkap dan yang tidak lengkap dengan $p = 0,0621$ (Log rank=3,48, df = 1).

Gambar 5.30 Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004 Berdasarkan Status Pengobatan



Sedangkan untuk analisis ketahanan hidup 5 tahun pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal

pada yang status pengobatannya tidak lengkap memiliki risiko kematian 1,85 kali (95% CI: 0,95-3,61) dibandingkan yang status pengobatannya lengkap.

5.4. Analisis Multivariat

Analisis multivariat dalam penelitian ini dilakukan untuk menilai besarnya hubungan antara variabel stadium kanker dengan ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal. Penilaian besar hubungan tersebut dilakukan sebelum dan sesudah memperhitungkan variabel kovariat. Variabel kovariat dalam penelitian ini adalah jenis histopatologi, derajat diferensiasi sel, lokasi tumor, gejala perdarahan, jumlah sel darah putih, kadar serum CEA, umur saat didiagnosa, jenis kelamin, tingkat pendidikan, status pekerjaan, status perkawinan, IMT, dan status pengobatan.

Variabel kadar CEA terdapat 37,9% yang tidak dinyatakan sehingga variabel ini tidak diikuti dalam analisis multivariat, variabel IMT juga terdapat 11,2% yang tidak dinyatakan sehingga variabel ini juga tidak diikuti dalam analisis multivariat. Variabel-variabel yang akan masuk ke dalam analisis multivariat adalah variabel yang dari analisis bivariat memiliki *p value* < 0,25 dan variabel yang secara substansi penting dalam mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker kolorektal yaitu variabel stadium, jenis histopatologi, derajat diferensiasi sel, umur, status perkawinan, gejala perdarahan, jumlah sel darah putih dan status pengobatan.

Langkah pertama yang dilakukan dalam analisis ini adalah dengan melakukan pengujian asumsi *proportional hazard*. Untuk memastikan variabel dalam penelitian ini dapat dinilai dengan regresi Cox atau harus menggunakan *Extended regresi Cox (time dependent)*. Hasil pengujian ini dapat dilihat pada tabel 5.7. Dari hasil

pengujian ini terlihat bahwa semua variabel tersebut memenuhi uji asumsi proportional hazard sehingga dapat dilanjutkan dengan metode regresi Cox.

Tabel 5.7 Hasil Pengujian Asumsi Proportional Hazard dengan *Global Test*

Variabel	Nilai p (GOF)	Asumsi Proporsional ($p > 0,05$)
Stadium	0,2811	Terpenuhi
Jenis Histopatologi	0,1461	Terpenuhi
Derajat Diferensiasi Sel	0,6769	Terpenuhi
Gejala Perdarahan	0,1160	Terpenuhi
Jumlah Sel Darah Putih	0,2867	Terpenuhi
Umur	0,2742	Terpenuhi
Status Perkawinan	0,2527	Terpenuhi
Status Pengobatan	0,4405	Terpenuhi

5.4.1. Uji Konfounding

Langkah selanjutnya adalah melihat pengaruh masing-masing variabel kovariat yang masuk pada model terhadap hubungan stadium kanker dengan ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal. Pengaruh tersebut adalah efek konfounding yang ditimbulkan masing-masing variabel kovariat. Penilaian uji konfounding dilakukan dengan melihat selisih HR pada variabel stadium kanker pada model dengan seluruh variabel dibandingkan dengan model sebagian variabel.

$$\Delta \text{HR} = \frac{\text{HR Model 1} - \text{HR Model 2}}{\text{HR Model 1}} \times 100 \%$$

Tabel 5.8 Hasil Pengujian Konfounding antara Variabel Kovariat dengan Stadium Kanker untuk Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Kolorektal

Model	HR	$\Delta \text{HR}(\%)$	Interpretasi
Model 1	9,49	-	-
Model 2	9,26	2,42	Bukan Konfounder
Model 3	7,89	16,8	Konfounder
Model 4	6,68	29,6	Konfounder
Model 5	9,37	1,20	Bukan Konfounder
Model 6	7,94	16,44	Konfounder
Model 7	7,61	19,80	Konfounder
Model 8	6,16	35,09	Konfounder

Keterangan:

- Model 1: Variabel stadium, jenis histopatologi, derajat diferensiasi sel, gejala perdarahan, jumlah sel darah putih, umur, status perkawinan dan status pengobatan.
- Model 2: Model 1 tanpa variabel jenis histopatologi
- Model 3: Model 1 tanpa jenis histopatologi dan derajat diferensiasi sel
- Model 4: Model 1 tanpa jenis histopatologi, dan umur
- Model 5: Model 1 tanpa jenis histopatologi, dan gejala perdarahan.
- Model 6: Model 1 tanpa jenis histopatologi, gejala perdarahan dan status perkawinan
- Model 7: Model 1 tanpa jenis histopatologi, gejala perdarahan dan status pengobatan
- Model 8 : Model 1 tanpa jenis histopatologi, gejala perdarahan dan jumlah sel darah putih.

Hasil pengujian konfounding pada model di atas memperlihatkan bahwa variabel jenis histopatologi, dan gejala perdarahan mempunyai nilai Δ HR < 10%, sehingga kedua variabel tersebut bukan konfounder dalam hubungan antara variabel stadium dengan ketahanan hidup penderita kanker kolorektal sehingga tidak dimasukkan dalam model akhir analisis multivariat.

Untuk melihat adanya efek interaksi antara variabel stadium dengan ketahanan hidup maka sebelum melakukan uji konfounding terlebih dahulu melakukan uji interaksi antara variabel stadium dengan variabel yang dicurigai berinteraksi yaitu histopatologi, derajat diferensiasi sel, jumlah sel darah putih dan status pengobatan. Seleksinya dengan mengeluarkan secara bertahap variabel interaksi yang tidak signifikan ($p > 0,05$). Setelah dilakukan uji interaksi tersebut ternyata tidak ada variabel interaksi dengan p value > 0,05 (uji interaksi terlampir).

5.4.2. Model Akhir Multivariat

Variabel independen yang masuk pada model prediksi untuk perkiraan risiko kematian pada penderita kanker kolorektal setelah 5 tahun menyelesaikan pengobatannya akan dipilih variabel yang berdasarkan substansi berhubungan langsung dengan ketahanan hidup penderita kanker kolorektal dan pada saat uji konfounding variabel tersebut merupakan variabel konfounder yaitu variabel stadium, derajat diferensiasi sel, umur, status perkawinan, jumlah sel darah putih, dan status pengobatan.

Tabel 5.9 Hasil Analisis Multivariat Risiko Kematian Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Pengobatan di RSKD tahun 1994-2004

Variabel	β	p	Hazard Ratio			
			Crude	95% CI	Adjusted	95% CI
Stadium						
Awal			1		1	
Lanjut	2,24	0,000	4,83	1,72 - 13,60	9,37	2,88 - 30,48
Derajat diferensiasi						
Baik			1		1	
Sedang	-0,61	0,177	0,95	0,42 - 2,16	0,53	0,21 - 1,32
Buruk	-0,37	0,472	1,03	0,38 - 2,77	0,68	0,24 - 1,91
Tidak dinyatakan	0,95	0,063	1,86	0,78 - 4,41	2,60	0,94 - 7,12
Umur						
< 40 tahun			1		1	
40-60 tahun	1,01	0,029	1,09	0,47 - 2,50	2,75	1,11 - 6,79
> 60 tahun	0,49	0,357	1,27	0,47 - 3,41	1,63	0,57 - 4,65
Status Perkawinan						
Kawin			1		1	
Lainnya	0,58	0,101	1,00	0,53 - 1,89	1,79	0,89 - 3,60
Jumlah Sel Darah Putih						
4000-10000/mm ³			1		1	
> 10.000/mm ³	1,28	0,001	1,64	0,89 - 3,01	2,64	1,36 - 5,15
Status Pengobatan						
Lengkap			1		1	
Tidak Lengkap	1,21	0,002	1,85	0,95 - 3,61	3,34	1,53 - 7,27

Interpretasi:

1. Penderita kanker kolorektal dengan stadium lanjut memiliki peluang kematian sebesar 9,37 kali (95%CI: 2,88 - 30,48) dibanding stadium awal setelah

memperhitungkan derajat diferensiasi sel, umur, status perkawinan, jumlah sel darah putih, dan status pengobatan.

- 2.a. Penderita kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi sedang tidak berbeda bermakna terhadap terjadinya kematian dibanding derajat diferensiasi baik (HR: 0,53; 95%CI:0,21-1,32) setelah memperhitungkan stadium kanker, umur, status perkawinan, jumlah sel darah putih dan status pengobatan.
- 2.b. Penderita kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi buruk tidak berbeda bermakna terhadap terjadinya kematian dibanding derajat diferensiasi baik (HR: 0,68 ; 95%CI:0,24-1,91) setelah memperhitungkan stadium kanker, umur, status kawin, jumlah sel darah putih dan status pengobatan.
- 2.c. Penderita kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi tidak dinyatakan memiliki peluang kematian sebesar 2,6 kali (95%CI:0,95-7,12) dibanding derajat diferensiasi baik setelah memperhitungkan stadium kanker, umur, status perkawinan, jumlah sel darah putih dan status pengobatan.
3. a. Penderita kanker kolorektal dengan umur 40-60 tahun memiliki peluang kematian sebesar 2,75 kali (95%CI: 1,11 – 6,79) dibanding penderita dengan umur < 40 tahun setelah memperhitungkan stadium, derajat diferensiasi sel, status perkawinan, jumlah sel darah putih dan status pengobatan.
- 3.b. Penderita kanker kolorektal dengan umur > 60 tahun memiliki peluang kematian sebesar 1,63 kali (95%CI: 0,57 – 4,65) dibanding penderita dengan umur < 40 tahun setelah memperhitungkan stadium, derajat diferensiasi sel, status perkawinan, jumlah sel darah putih dan status pengobatan.
4. Penderita kanker kolorektal dengan status perkawinan lainnya (belum kawin/janda/duda) memiliki peluang kematian 1,79 kali (95%CI:0,89-3,60)

dibanding penderita yang dengan status perkawinan kawin setelah memperhitungkan stadium, derajat diferensiasi sel, umur, jumlah sel darah putih dan status pengobatan.

5. Penderita kanker kolorektal dengan jumlah sel darah putih $> 10.000/\text{mm}^3$ memiliki peluang kematian sebesar 2,64 kali (95%CI:1,36 – 5,15) dibanding jumlah sel darah putih $4000-10.000/\text{mm}^3$ setelah memperhitungkan stadium kanker, derajat diferensiasi sel, umur, status perkawinan dan status pengobatan.
6. Penderita kanker kolorektal dengan status pengobatan tidak lengkap memiliki peluang kematian sebesar 3,34 kali (95%CI:1,53 – 7,27) dibanding status pengobatan lengkap setelah memperhitungkan stadium kanker, derajat diferensiasi sel, umur, status perkawinan dan jumlah sel darah putih.

Hasil Akhir pemodelan dengan analisa multivariat adalah :

$$H_t = h_0 (5 \text{ tahun}) = H(t) = h_0(t) * e^{(2,24 \text{ stadium}) + (-0,62 \text{ derajat diferensiasi sedang}) + (-0,37 \text{ derajat diferensiasi buruk}) + (0,95 \text{ derajat diferensiasi yang tidak dinyatakan}) + (1,01 \text{ umur } 40-60 \text{ tahun}) + (0,49 \text{ umur } >60 \text{ tahun}) + (0,58 \text{ status perkawinan}) + (1,28 \text{ jumlah sel darah putih}) + (1,21 \text{ status pengobatan})}$$

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1. Kekuatan dan Kelemahan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dalam upaya ingin mengetahui pengaruh stadium kanker terhadap ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal yang mendapatkan pengobatan di RSKD tahun 1994 – 2004 dengan mengendalikan variabel kovariat lainnya. Beberapa upaya telah dilakukan untuk menjaga validitas hasil studi antara lain dengan membatasi subyek penelitian hanya pada kasus yang baru pertama kali mendapat pengobatan, namun demikian dalam setiap penelitian mempunyai keterbatasan-keterbatasan tersendiri, begitu juga halnya pada penelitian ini.

6.1.1. Desain Penelitian

Dalam penelitian ini desain yang digunakan adalah studi kohort, yaitu salah satu bentuk studi observasional dengan pemilihan subjek penelitian berdasarkan status paparan yang kemudian diamati sampai waktu tertentu dan dicatat apakah pada waktu tersebut subjek mengalami kejadian yang diteliti atau tidak. Untuk mengatasi keterbatasan waktu penelitian karena waktu observasi yang lama (lima tahun) maka kemudian penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif. Untuk mengetahui kontribusi waktu dan status kehidupan penderita kanker kolorektal, maka penderita kanker kolorektal yang memenuhi kriteria sampel dilakukan *follow-up* sampai berakhirnya waktu observasi.

Dengan demikian pada analisis ketahanan hidup seluruh sampel tersebut dapat dianalisis berdasarkan kontribusi waktu yang diberikannya sampai observasi terakhir, hal ini diketahui menjadi salah satu keunggulan *analisis survival* bila dibandingkan analisis lainnya (Kleinbaum, D.G., & Klein, M., 2005).

Penelitian ini menggunakan data rekam medik sehingga kualitas data sangat tergantung dengan ketersediaan dan kelengkapan data rekam medik. Selain itu penggunaan data rekam medik memiliki keterbatasan dalam kualitas data terkait dengan pengisiannya yang dilakukan oleh tenaga ahli yang berbeda-beda. Hasil dari pengumpulan data memperlihatkan banyak variabel penelitian mengalami *missing data* seperti variabel kadar CEA, berat badan dan tinggi badan yang mempresentasikan indeks massa tubuh dan bahkan ada variabel yang tidak bisa diteliti karena ketidaktersediaan data seperti ukuran tumor.

6.1.2. Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah semua penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan pertama kali di RSKD pada tahun 1994 – 2004 yaitu sebanyak 116 penderita yang terdiri dari 25 penderita dengan stadium awal dan 91 penderita dengan stadium lanjut. Dari jumlah tersebut terdapat 48 penderita (41,3%) yang tidak diketahui status kehidupannya. Walaupun jumlah sampelnya tidak memenuhi kriteria minimal jumlah sampel, akan tetapi jumlah ini merupakan jumlah keseluruhan (total) penderita kanker kolorektal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penderita yang mendapat pengobatan pertama kali di RSKD tahun 1994-2004 mempunyai rata-rata umur 52 tahun dengan umur termuda 21 tahun dan umur tertua adalah 88 tahun.

6.1.3. Validitas Interna Non Kausal

Validitas interna non kausal terdiri dari validitas observasi, validitas dalam pengontrolan confounding serta *variasi chance*.

Data yang dikumpulkan berasal dari catatan medik penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan dari tahun 1994-2004. Pada penelitian ini yang dinilai adalah ketahanan hidup dengan menilai faktor-faktor lain sebagai faktor prognostiknya. Data yang ada pada rekam medik adalah data mengenai faktor prognostiknya tetapi status kehidupan sekarang tidak diketahui dan harus dilakukan penelusuran melalui media komunikasi. Sebagaimana yang telah dijelaskan pada bab 5, banyak penderita yang salah meninggalkan nomor telepon atau nomor teleponnya tidak bisa dihubungi lagi. Hal ini menyebabkan terjadinya kehilangan informasi tentang status kehidupan penderita atau *loss to follow up* (LFU), sebesar 41,3%. Tetapi karena LFU pada stadium awal dan stadium lanjut memiliki proporsi yang hampir sama (lihat tabel 5.4.) maka LFU menyebabkan hasil ini *underestimated* dalam hal menilai *Hazard Ratio* (HR).

Penelitian dilakukan secara retrospektif, oleh karena itu besar kemungkinan banyak data yang tidak lengkap. Pada penelitian ini, pada beberapa variabel apabila data tidak lengkap, maka dilakukan imputasi terhadap data yang tidak lengkap tersebut. Jika variabel stadium tidak tercatat di kartu status, maka peneliti melakukan konfirmasi kepada dokter spesialis bedah digestif dengan membaca laporan patologi anatomi sehingga variabel stadium bisa ditentukan. Tetapi ada juga *missing data* yang tidak bisa dilakukan imputasi seperti derajat diferensiasi sel, kadar CEA, berat badan dan tinggi badan. Dengan gambaran tersebut, kemungkinan masih terjadi bias misklasifikasi *non differensial* sehingga hasil yang didapatkan *underestimated*.

Adapun untuk mencegah konfounding dalam penelitian ini dikontrol melalui analisis multivariat pada variabel yang secara substansi penting dengan ketahanan hidup dan pada analisis bivariat nilai log rank testnya $< 0,25$ yaitu jenis histopatologi, derajat diferensiasi sel, umur, status perkawinan, jumlah sel darah putih, gejala perdarahan dan status pengobatan. Tetapi mungkin masih ada *residual konfounding* dalam penelitian ini seperti aktivitas fisik, IMT, ukuran tumor.

Jumlah sampel yang kecil, menyebabkan penelitian ini masih dipengaruhi variasi *chance*. Ini terlihat dengan lebarnya *Confidence Interval* (CI) dan masih banyak yang melewati angka satu. Pada beberapa variabel terlihat hubungannya kuat, tetapi CI-nya masih sangat lebar. Misalnya pada variabel stadium didapat nilai HR = 9,37 (95% CI: 2,88 – 30,48) dan pada status pengobatan di dapat HR = 3,34 (95% CI: 1,53- 7,27).

6.1.4. Validitas Interna Kausal

6.1.4.1. Kekuatan Hubungan

Nilai HR untuk variabel stadium adalah 9,37 (95%CI: 2,88 – 30,48) dengan $p = 0,0001$, ini menunjukkan hubungan yang sangat kuat antara stadium kanker dengan ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa penderita dengan stadium lanjut memiliki risiko 9,37 kali lebih besar untuk mengalami kematian dibandingkan dengan penderita pada stadium awal setelah memperhitungkan variabel derajat diferensiasi sel, umur, status perkawinan, jumlah sel darah putih dan status pengobatan.

6.1.4.2. Temporalitas

Penelitian ini memenuhi azas *temporality* karena variabel independen utama yang diteliti yaitu stadium kanker merupakan faktor prognostik terjadinya kematian. Penetapan stadium kanker ditentukan melalui operasi. Ketika penderita masuk rumah sakit dan dicurigai menderita kanker kolorektal, ketika itulah dilakukan operasi untuk menentukan stadiumnya, karena penentuan stadium berhubungan dengan terapi yang akan dilakukan. Jadi penentuan stadium ditentukan pada awal sekali pasien menderita kanker kolorektal, sehingga variabel stadium merupakan faktor prognostik yang penting untuk memprediksi terjadinya kematian.

6.1.4.3. Biological Gradient

Hubungan antara dua variabel akan semakin besar jika terdapat *biological gradient* atau sering disebut sebagai dosis respon. Untuk dapat melihat dosis respon secara statistik pada variabel kategorik, variabel tersebut diklasifikasikan minimal menjadi tiga kategori. Pada penelitian ini terlihat adanya dose respon pada variabel stadium. Untuk variabel stadium kanker sudah diklasifikasikan menjadi stadium awal dan lanjut, tetapi untuk menilai apakah ada dosis respon, maka bisa dinilai berdasarkan masing-masing stadium sebelum diklasifikasikan yaitu probabilitas ketahanan hidup stadium Dukes B sebesar 74,38%, Dukes C sebesar 37,28% dan Dukes D sebesar 22,28% . Ini menunjukkan makin tinggi stadium maka ketahanan hidup penderita kanker kolorektal makin buruk.

6.1.4.4. Konsistensi

Pengaruh antara stadium kanker dengan ketahanan hidup penderita kanker kolorektal jelas terlihat konsisten, karena baik sebelum maupun sesudah

memperhitungkan variabel kovariat lainnya, variabel stadium kanker sangat mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker kolorektal.

6.1.5. Validitas Eksterna

Validitas eksterna yang akan dibahas hanya mencakup generalisasi hasil studi, sedangkan konsistensi terhadap studi sebelumnya akan dibahas dalam pembahasan hasil penelitian.

Adapun hasil penelitian ini dapat digeneralisasi pada populasi yang sesuai dengan yang dilakukan dalam penelitian ini. Besarnya LFU pada studi ini sehingga masih diragukan apakah hasil studi ini bisa diaplikasikan ke populasi sumber yaitu di RSKD sendiri, karena hasil yang didapatkan masih *underestimated* karena diketahui pada populasi studi terdapat 41,3% yang tidak diketahui status kehidupannya hingga pada akhir 5 tahun pengamatan.

6.2. Pembahasan Hasil Penelitian

6.2.1. Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun

Pada penelitian ini, jumlah penderita kanker kolorektal yang meninggal selama 5 tahun tercatat sebanyak 46 orang (39,65%). Pada tabel 5.4 telah diperlihatkan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD dari tahun 1994 – 2004 secara keseluruhan (*overall survival*) adalah 42,23%.

Hasil probabilitas ketahanan hidup lima tahun penderita di RSKD ini sama dengan hasil penelitian di Eropa selama tahun 1985-1989 yaitu 42,7% dan tahun 2001 sebesar 47% (*National Statistic U.K.*). Ketahanan hidup 5 tahun di RSKD ini

lebih tinggi bila dibandingkan dengan ketahanan hidup 4 tahun di RS Sardjito Yogyakarta tahun 1999-2001 hanya sebesar 20% (Junardi, 2004) dan lebih tinggi lagi bila dibandingkan dengan ketahanan hidup 5 tahun di RS Sardjito Yogyakarta tahun 2002-2004 yang hanya sebesar 6,73% (Radjagukguk,2007).

Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada penelitian ini lebih rendah bila dibandingkan dengan laporan *SEER* di Amerika Serikat selama tahun 1989-1990 sebesar 59,2% dan pada penelitian Park Y.J di Korea Selatan dari tahun 1974 – 1999 dengan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun secara keseluruhan adalah 62,1% dan hasil penelitian yang dilaporkan oleh *SEER* selama tahun 1996-2004 yaitu 64,4% (Park, Y.J., et al, 1999 & Ries L.,2007). Hal ini dapat dijelaskan karena penderita yang datang ke RSKD lebih banyak yang datang sudah pada keadaan yang cukup parah yang menyebabkan lebih susah dalam penanganannya dan akhirnya ketahanan hidupnya lebih rendah.

6.2.2. Stadium Kanker dan Probabilitas Ketahanan Hidup

Angka ketahanan hidup 5 tahun yang dihasilkan pada masing-masing kelompok stadium menurut Dukes yaitu Dukes A (tidak ada penderita), Dukes B sebesar 74,38% (median survival > 53 bulan), Dukes C sebesar 37,28% (median survival 31 bulan), dan Dukes D sebesar 22,28% (median survival 11 bulan).

Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian Park Y.J di Korea Selatan dari tahun 1974-1999, probabilitas ketahanan hidup 5 tahun stadium Dukes B sebesar 74,6%, Dukes C sebesar 48,7% dan Dukes D sebesar 12,1% (Park, Y.J,1999). Penelitian ini berbeda sedikit dengan penelitian Avital S. di Israel dari tahun 1984-1987 dimana probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada stadium dukes B

sebesar 65%, Dukes C= 44% dan Dukes D sebesar 7% (Avital S.,1997). Hasil penelitian ini juga berbeda dengan penelitian di Roma, Italia dimana probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada stadium Dukes B sebesar 83%, Dukes C sebesar 58% dan Dukes D sebesar 43% (Ratto, C.,et al, 1998).

Bila dilakukan pengkategorian berdasarkan stadium awal (Dukes A-Dukes B) dan stadium lanjut (Duke C dan Duke D), probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD tahun 1994 – 2004 dengan stadium awal sebesar 74,38% lebih tinggi bila dibandingkan dengan stadium lanjut yaitu sebesar 31,58% dengan median ketahanan hidup pada stadium awal > 53 bulan dan pada stadium lanjut hanya 24 bulan. Ini memberikan arti bahwa setengah jumlah penderita kanker kolorektal pada stadium awal masih hidup hingga 5 tahun, sedangkan pada stadium lanjut setengah jumlah penderitanya hanya bertahan hidup hingga 2 tahun.

Pengujian kemaknaan hubungan dengan uji Log rank pada metode Kaplan Meier menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna secara statistik antara stadium kanker dengan ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal dengan $p = 0,0009$ (LRT = 11,2 df=1). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi stadium kanker semakin buruk keadaan penderita kanker kolorektal tersebut. Karena pada stadium lanjut kanker sudah bermetastase jauh bisa sampai ke organ hati, paru-paru, ginjal, tulang dan sebagainya sehingga penderita menjadi rentan terhadap infeksi.

Dengan pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox didapatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal dengan stadium lanjut memiliki risiko kematian 4,83 kali (95%CI: 1,72-13,60) dibandingkan pada stadium awal. Pada analisis

multivariat hasil tersebut tetap bermakna yaitu stadium lanjut memiliki risiko kematian 9,37 kali (95%CI:2,88 – 30,48) dibandingkan pada stadium awal setelah memperhitungkan variabel derajat diferensiasi sel, umur, status perkawinan, gejala perdarahan, jumlah sel darah putih sebelum operasi dan status pengobatan.

Risiko kematian pada stadium lanjut di RSKD ini lebih rendah dengan hasil penelitian kohort prospektif di Australia tahun 1990-1994 yaitu risiko kematian stadium IV (stadium lanjut) 51,4 kali (95%CI:26,8-98,5) lebih tinggi bila dibandingkan dengan stadium I (stadium awal) (Haydon, 2005). Tetapi hasil ini lebih tinggi dengan penelitian Park Y.J. di Korea Selatan, dia mendapatkan risiko kematian 1,8 kali pada stadium dengan $p = 0,0001$. Perbedaan ini mungkin disebabkan perbedaan kategori dari stadium dukes tersebut.

Hasil penelitian ini menunjukkan kesadaran pemeriksaan awal dari penderita kanker kolorektal ini masih rendah, dan penderita juga kurang mengenali gejala-gejala spesifik dari kanker kolorektal terbukti dengan tidak ada penderita yang ditemukan pada stadium dukes A dan dukes B juga sedikit (21,55%) dibandingkan dukes C dan dukes D (78,45%). Pada hal apabila penyakit ini ditemukan lebih dini akan dapat meningkatkan ketahanan hidup penderitanya karena penanganannya akan lebih baik bahkan menurut *the American Cancer Society*, ketika kanker kolorektal terdeteksi pada stadium awal maka ketahanan hidup 5 tahun bisa mencapai lebih dari 90% dan ketika terdeteksi sudah pada stadium lanjut maka ketahanan hidup 5 tahun hanya kurang dari 39% (*American Cancer Society*, 2007).

6.2.3. Derajat Diferensiasi Sel dan Probabilitas Ketahanan Hidup

Pada analisis bivariat variabel derajat diferensiasi sel ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita dengan derajat diferensiasi sel baik, sedang, buruk, dan tidak dinyatakan berturut-turut adalah sebesar 44,78%, 52,77%, 37,50% dan 23,91%. Median ketahanan hidup pada derajat diferensiasi baik, sedang, buruk dan tidak dinyatakan berturut-turut adalah 49 bulan, > 11 bulan, 33 bulan dan 18 bulan. Hal ini berarti setengah dari penderita dengan derajat diferensiasi baik mampu bertahan lebih dari 4 tahun. Setengah dari penderita dengan derajat diferensiasi sedang mampu bertahan > 11 bulan. Hasil penelitian Ueno(2004) di RS St Marks Inggris yang mengatakan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun dengan derajat diferensiasi yang buruk sebesar 33,5% dan jenis lainnya sebesar 76,03%.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal dengan diferensiasi sel baik belum tentu lebih tinggi dibandingkan penderita dengan gabungan diferensiasi baik, sedang dan derajat diferensiasi yang tidak dinyatakan dengan $p = 0,2919$ (Log rank = 3,73, $df=3$) (lihat tabel 5.4).

Pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox yang dilakukan untuk mengetahui risiko kematian pada penderita kanker dengan derajat diferensiasi sel baik dibandingkan dengan penderita dengan derajat diferensiasi sel sedang, buruk dan tidak dinyatakan. Dari analisis tersebut memperlihatkan hasil penderita kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi sel sedang tidak berbeda bermakna risiko kematiannya dibandingkan penderita dengan derajat diferensiasi baik(HR: 0,95 ;95% CI : 0,42 – 2,16). Penderita dengan derajat diferensiasi buruk risiko kematiannya risiko kematiannya juga tidak berbeda bermakna lebih besar 1,03 kali

(95% CI: 0,38 – 2,77) dibandingkan derajat diferensiasi baik. Penderita dengan derajat diferensiasi sel tidak dinyatakan risiko kematiannya lebih besar 1,86 kali (95%CI : 0,78-4,41).

Sedangkan pada analisis multivariat dengan menggunakan regresi Cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi sedang risiko kematiannya tidak berbeda bermakna dibandingkan penderita dengan derajat diferensiasi baik (HR: 0,54; 95%CI:0,22-1,32). Penderita dengan derajat diferensiasi buruk risiko kematiannya juga tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan derajat diferensiasi baik (HR: 0,68 ; 95%CI:0,25-1,91) dan penderita dengan derajat diferensiasi yang tidak dinyatakan memiliki risiko kematian sebesar 2,60 kali (95%CI:0,95-7,12) dibandingkan dengan derajat diferensiasi baik setelah memperhitungkan variabel stadium, umur, status perkawinan, jumlah sel darah putih dan status pengobatan.

Hasil penelitian kohort prospektif di Meulborne, Australia selama tahun 1990-1994 juga menemukan bahwa penderita kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi sedang memiliki risiko kematian tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan derajat diferensiasi baik (HR: 0,87; 95% CI: 0,46-1,64) Penderita dengan derajat diferensiasi buruk memiliki risiko kematian 1,38 kali (95%CI:0,72-2,66) dibandingkan dengan derajat diferensiasi baik. Penderita dengan derajat diferensiasi yang tidak dinyatakan memiliki risiko kematian sebesar 1,39 kali(95% CI: 0,68-2,83) dibandingkan dengan derajat diferensiasi baik setelah memperhitungkan umur dan jenis kelamin (Haydon, 2006). Hasil penelitian di RS St. Mark Inggris menemukan bahwa secara statistik bermakna penderita kanker kolorektal dengan derajat

diferensiasi buruk memiliki risiko kematian sebesar 1,71 kali (95%CI:1,23-2,39) dibandingkan derajat diferensiasi yang lainnya (Ueno, 2004).

Hasil penelitian di Iran dari Januari 2002-Januari 2007 juga secara statistik bermakna menemukan bahwa penderita kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi sedang memiliki risiko kematian sebesar 1,71 kali ($p = 0,014$) dibandingkan dengan derajat diferensiasi baik. Penderita dengan diferensiasi buruk memiliki risiko kematian sebesar 2,50 kali ($p = 0,007$) dibandingkan dengan derajat diferensiasi baik setelah memperhitungkan variabel indeks massa tubuh, metastase jauh, status perkawinan dan ukuran tumor (Dehkordi, 2008).

6.2.4. Umur Saat Diagnosis dan Probabilitas Ketahanan Hidup

Pada hasil analisis bivariat variabel umur saat didiagnosis, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal dengan umur saat didiagnosa < 40 tahun sebesar 37,93%, umur 40-60 tahun sebesar 42,85% dan umur > 60 tahun 45,31%. Median ketahanan hidup 5 tahun pada penderita dengan umur < 40 tahun sebesar 36 bulan, 40-60 tahun sebesar 49 bulan dan > 60 tahun sebesar 30 bulan. Artinya setengah dari penderita yang berumur < 40 tahun hingga 3 tahun. Setengah dari penderita yang berumur 40-60 tahun dapat bertahan hingga 4 tahun dan setengah dari penderita yang berumur > 60 tahun hanya dapat bertahan hidup kurang dari 3 tahun.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup diantara penderita dengan umur < 40 tahun, 40-60 tahun dan > 60 tahun dengan $p = 0,8807$ (Log rank=0,25, df = 2). Sedangkan pada analisis multivariat dengan menggunakan regresi Cox memperlihatkan hasil

bahwa penderita kanker kolorektal yang berumur 40-60 tahun memiliki risiko kematian 2,74 kali (95%CI:1,1-6,8) dibandingkan penderita yang berumur < 40 tahun dan penderita dengan umur > 60 tahun memiliki risiko kematian 1,63 kali (95% CI:0,57-4,65) dibandingkan penderita dengan umur < 40 tahun setelah memperhitungkan stadium, derajat diferensiasi sel, status perkawinan dan status pengobatan.

Hasil penelitian berbasis rumah sakit di Roma Italia menemukan bahwa umur saat didiagnosa < 40 tahun, 41-65 tahun, 66-74 tahun dan > 75 tahun memiliki probabilitas ketahanan hidup 5 tahun berturut-turut adalah 66%, 64%, 54% dan 51%. Dengan p value hasil log rank test = 0,01 menunjukkan ada perbedaan ketahanan hidup diantara kelompok umur tersebut (Ratto, 1998).

Variasi dari hasil penelitian ini mungkin disebabkan oleh karena perbedaan kriteria pengelompokan umur dari penderita. Hasil penelitian di RSKD ini mungkin disebabkan pasien dengan umur muda terlambat didiagnosis sehingga datang sudah kondisi parah sehingga *survival*nya lebih rendah dibandingkan yang umur lebih tua atau mungkin juga tumor lebih *aggressive* perkembangannya pada pasien dengan umur muda (Ratto,1998).

6.2.5. Status Perkawinan dan Probabilitas Ketahanan Hidup

Pada hasil analisis bivariat variabel status perkawinan, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal pada penderita yang kawin sebesar 44,15% dan pada yang lainnya (belum kawin, janda dan duda) sebesar 39,65%. Median ketahanan hidup 5 tahun pada yang kawin sebesar 49 bulan dan pada yang lainnya sebesar 36 bulan. Artinya setengah dari penderita yang kawin

dapat bertahan hidup lebih 4 tahun dan yang status perkawinan lainnya hanya dapat bertahan hidup 3 tahun.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup diantara penderita yang kawin dan yang lainnya dengan $p = 0,9936$ (Log rank=0,00, df = 1). Analisis ketahanan hidup 5 tahun pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal pada yang status perkawinan lainnya (belum kawin, janda dan duda) memiliki risiko kematian yang sama dengan yang kawin (HR =1,0; 95% CI: 0,53-1,89). Sedangkan pada analisis multivariat dengan menggunakan regresi Cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal dengan status perkawinan lainnya memiliki risiko kematian 1,79 kali (95%CI:0,89-3,60) dibandingkan penderita dengan status perkawinan kawin setelah memperhitungkan stadium, derajat diferensiasi sel, umur, jumlah sel darah putih dan status pengobatan.

Hasil ini sesuai dengan penelitian di Iran tahun 2002 - 2007 menemukan bahwa penderita kanker kolorektal yang belum menikah atau janda/duda memiliki ketahanan hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan penderita yang sudah menikah dengan risk ratio = 1,84 dan $P\ value = 0,041$ (Dehkordi B.M., et al, 2008).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penderita dengan status kawin yaitu penderita yang masih memiliki pasangan hidup menunjukkan kemampuan bertahan hidup 5 tahun lebih tinggi daripada yang tidak memiliki pasangan hidup karena dengan adanya pasangan hidup maka ada yang memberi dukungan baik fisik maupun psikis terhadap penderita. Sebagaimana diketahui pengobatan bagi penderita kanker membutuhkan waktu yang lama, biaya yang mahal, dan efek terapi yang tidak

nyaman bagi penderita. Dukungan dari orang sekitar yang akan membuat penderita sanggup menjalani itu semua.

6.2.6. Jumlah Sel Darah Putih dan Probabilitas Ketahanan Hidup

Pada hasil analisis bivariat variabel jumlah sel darah putih sebelum operasi ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal yang jumlah sel darah putihnya 4000-10000/mm³ adalah sebesar 48,06% dan penderita yang sel darah putihnya > 10.000/mm³ sebesar 29,90 % (lihat tabel 5.4). Median ketahanan hidup 5 tahun pada penderita yang jumlah sel darah putihnya 4000-10000/mm³ adalah sebesar 53 bulan dan pada penderita yang sel darah putihnya > 10.000/mm³ sebesar 30 bulan. Artinya setengah dari penderita yang jumlah sel darah putihnya 4000-10.000/mm³ dapat bertahan hidup lebih dari 4 tahun sementara penderita dengan jumlah sel darah putih > 10.000/mm³ hanya dapat bertahan hidup kurang dari 3 tahun.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup antara penderita yang jumlah sel darah putihnya 4000-10000/mm³ dan yang sel darah putihnya > 10.000/mm³ dengan $p = 0,1037$ (Log rank=2,65, df = 1).

Hasil penelitian Park Y.J di Korea Selatan (1999) menemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup lima tahun penderita kanker kolorektal dengan jumlah sel darah putih 4.000-10000mm³ adalah 66,8% dan yang > 10.000/mm³ adalah sebesar 58,7% dengan p (log rank test) adalah 0,0030.

Penilaian analisis ketahanan hidup 5 tahun pengujian bivariat dengan menggunakan regresi Cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal yang jumlah sel darah putihnya $> 10.000/\text{mm}^3$ memiliki risiko kematian lebih besar 1,64 kali (95%CI: 0.89-3,01) dibandingkan penderita yang jumlah sel darah putihnya 4000-10000/ mm^3 . Sedangkan pada analisis multivariat dengan menggunakan regresi Cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal dengan jumlah sel darah putih sebelum operasi $> 10.000/\text{mm}^3$ memiliki risiko kematian 2,64 kali (95%CI:1,36-5,15) dibandingkan penderita dengan jumlah sel darah putih 4000-10000/ mm^3 setelah memperhitungkan stadium, derajat diferensiasi sel, umur, status perkawinan dan status pengobatan.

Hal ini sangat dimungkinkan mengingat sel darah putih adalah alat pertahanan tubuh berarti dengan semakin meningkatnya jumlah sel darah putih dari keadaan normal menunjukkan penderita tersebut sudah cukup parah dan kemungkinan terjadinya infeksi tinggi dan mungkin sudah menyebar ke organ tubuh yang lain.

6.2.7. Status Pengobatan dan Probabilitas Ketahanan Hidup

Pada analisis bivariat variabel status pengobatan, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal pada penderita yang pengobatannya lengkap sebesar 53,47% dan pada yang tidak lengkap sebesar 35,77% (lihat tabel 5.4). Median ketahanan hidup 5 tahun pada yang status pengobatan lengkap sebesar > 18 bulan dan pada yang tidak lengkap sebesar 31 bulan. Artinya setengah dari penderita yang status pengobatannya lengkap dapat

bertahan hidup lebih dari 18 bulan sedang yang status pengobatannya tidak lengkap setengah dari penderitanya dapat bertahan hidup 31 bulan.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup diantara penderita yang status pengobatan yang lengkap dan yang tidak lengkap dengan $p = 0,0621$ (Log rank=3,48, df = 1). Pengujian bivariat dengan menggunakan regresi cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal pada yang status pengobatannya tidak lengkap memiliki risiko kematian 1,85 kali (95% CI: 0,95-3,61) dibandingkan yang status pengobatannya lengkap.

Sedangkan dengan analisis multivariat dengan regresi Cox didapatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal yang status pengobatannya tidak lengkap memiliki risiko kematian sebesar 3,34 kali (95%CI:1,53-7,27) dibandingkan penderita yang status pengobatannya lengkap setelah memperhitungkan variabel stadium, derajat diferensiasi sel, umur, status perkawinan dan jumlah sel darah putih.

Dalam penelitian ini semua penderita mendapat pengobatan utama untuk kanker kolorektal yaitu operasi untuk menghilangkan tumor dalam rangka kuratif ataupun untuk paliatif, yang berbeda adalah terapi adjuvannya. Ada penderita yang mendapat kemoterapi atau radioterapi sesuai dengan prosedural standar di RSKD tetapi banyak juga yang tidak sesuai dengan prosedural terapi yang ada di RSKD dengan berbagai macam alasan seperti masih merasa sakit, tidak datang lagi untuk di kemoterapi atau radioterapi.

Penelitian kohort prospektif di Melbourne, Australia tahun 1990-1994 menunjukkan bahwa penderita kanker kolorektal yang mendapat adjuvant kemoterapi pada stadium dukes B dan dukes C akan sebagai faktor

protektif/pencegah (HR=0,49; 95%CI:0,30-0,78) (Haydon, 2005). Pemakaian secara kombinasi dari obat kemoterapi berhubungan dengan peningkatan *survival* ketika diberikan post operatif kepada pasien tanpa penyakit penyerta. Terapi 5FU + levamisole menurunkan rekurensi dari kanker hingga 39%, menurunkan kematian akibat kanker hingga 32% (Schwartz SI, 2005).

6.2.8. Jenis Histopatologi dan Probabilitas Ketahanan Hidup

Pada hasil analisis bivariat jenis histopatologi ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada jenis adenokarsinoma adalah 44,55%, jenis mucinous adenokarsinoma sebesar 34,29% dan jenis signet ring cell sebesar 33,33%. Median ketahanan hidup pada jenis adenokarsinoma sebesar 49 bulan, mucinous sebesar 16 bulan dan *signet ring cell* sebesar 31 bulan. Hal ini berarti setengah dari penderita dengan jenis adenokarsinoma dapat hidup hingga lebih dari 4 tahun, setengah dari penderita dengan jenis mucinous adenokarsinoma dapat hidup hanya kurang dari 2 tahun dan setengah dari jenis signet ring cell dapat hidup kurang dari 3 tahun.

Pengujian kemaknaan hubungan dengan uji Log rank pada metode Kaplan Meier menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik antara jenis histopatologi dengan ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal dengan $p = 0,3951$ ($\log Rank test = 1,86$ $df=2$). Dengan pengujian bivariat dengan menggunakan regresi Cox didapatkan hasil bahwa penderita kanker kolorektal dengan jenis mucinous adenokarsinoma memiliki risiko kematian 1,89 kali (95%CI: 0,73-4,91) dibandingkan pada jenis adenokarsinoma. Jenis *signet ring cell* memiliki risiko kematian tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan jenis adenokarsinoma (HR: 0,97; 95%CI: 0,23-4,03).

Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian oleh Newland (1993) yang menemukan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal jenis adenokarsinoma adalah sebesar 40% dan jenis mucinous adenokarsinoma sebesar 31% tetapi berbeda dengan hasil penelitian Ueno(2004) di RS St Marks, Inggris yang mengatakan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun jenis adenokarsinoma sebesar 72,1% dan jenis lainnya sebesar 59,5%.

Variabel jenis histopatologi ini hanya masuk sampai kandidat model multivariat dan setelah dilakukan uji konfounding ternyata jenis histopatologi tidak termasuk sebagai konfounder. Jenis histopatologi tidak termasuk sebagai faktor prognostik dalam model multivariat sesuai dengan hasil penelitian Jass JR, dkk (1986), Schimitz-Moorman, dkk(1987) (Ratto, 1998). Perbedaan hasil penelitian ini mungkin disebabkan karena perbedaan pengklasifikasian jenis histopatologi tersebut dan jumlah sampel yang sedikit.

6.2.9. Gejala Perdarahan dan Probabilitas Ketahanan Hidup

Dari hasil analisis bivariat variabel gejala perdarahan, ditemukan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal yang ada perdarahan per anum adalah sebesar 44,88% dan penderita yang tidak mengalami perdarahan per anum sebesar 35,29% (lihat tabel 5.4). Median ketahanan hidup 5 tahun pada penderita yang ada perdarahan per anum adalah sebesar 50 bulan dan pada penderita yang tidak ada perdarahan per anum sebesar 24 bulan. Artinya setengah dari penderita yang mengalami gejala perdarahan dapat bertahan hidup lebih dari 4 tahun dan setengah dari penderita yang tidak ada perdarahan per anum hanya dapat bertahan hidup 2 tahun.

Analisis statistik dengan uji Log rank memperlihatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun antara yang ada perdarahan dan yang tidak ada perdarahan per anum dengan $p = 0,1427$ ($\log \text{rank} = 2,15$, $df = 1$). Hasil ini berbeda dengan penelitian Park(1999), dia mendapatkan ada perbedaan bermakna probabilitas ketahanan hidup 5 tahun antara penderita yang mengalami gejala perdarahan dengan yang tidak mengalami gejala perdarahan dengan $p \log \text{rank} = 0,0032$. Tetapi sama dengan penelitian di RSKD ini, gejala perdarahan ini hanya bertahan sampai di model bivariat tidak sampai ke model akhir multivariate karena setelah dilakukan uji konfounding ternyata variabel gejala perdarahan tidak termasuk konfounder (Park, 1999).

Gejala perdarahan pada penderita kanker kolorektal dikaitkan dengan ketahanan hidup adalah berhubungan dengan gejala dominan dari kanker kolorektal ini adalah adanya perdarahan per anum selain perubahan kebiasaan buang air besar dan *abdominal pain*. Diharapkan dengan adanya gejala perdarahan ini penderita dapat dengan segera memeriksakan diri ke pelayanan kesehatan dan dapat dengan segera ditindaklanjuti pengobatannya.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. Simpulan

1. *Overall survival* pada penderita kanker kolorektal yang mendapat pengobatan di RSKD dari Januari 1994 sampai Maret 2004 sebesar 42,23% dengan *lost to follow up* sebesar 41,3%.
2. Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker kolorektal stadium Dukes B sebesar 74,38%, Dukes C sebesar 37,28% dan Dukes D sebesar 22,28%. Probabilitas ketahanan hidup penderita kanker kolorektal stadium awal sebesar 74,38% lebih tinggi bila dibandingkan ketahanan hidup penderita dengan stadium lanjut yaitu sebesar 31,58%.
3. Variabel yang menjadi *kounfounder* dalam pengaruh stadium kanker terhadap ketahanan hidup lima tahun penderita KKR ini adalah derajat diferensiasi sel, umur, status perkawinan, jumlah sel darah putih sebelum operasi dan status kelengkapan pengobatan.
4. Risiko kematian penderita kanker kolorektal stadium lanjut 4,83 kali (95%CI:1,72-13,60) dibanding stadium awal sebelum memperhitungkan variabel kovariat lainnya. Setelah memperhitungkan variabel derajat diferensiasi sel, umur, status perkawinan, jumlah sel darah putih dan status pengobatan penderita kanker kolorektal stadium lanjut memiliki risiko kematian 9,37 kali (95% CI:2,88-30,48) dibanding stadium awal.

7.2. Saran

1. Kepada penderita kanker kolorektal
 - a. Untuk menginformasikan dengan tepat dan jelas mengenai keterangan tempat tinggal dan nomor telepon baik tetap maupun sementara dan keluarga yang bisa dihubungi dan diharapkan mempunyai inisiatif untuk menginformasikan kepada petugas RSKD jika pindah alamat dan mengganti nomor telepon.
 - b. Agar mengikuti prosedur pengobatan sampai selesai, karena hasil studi ini mendapatkan penderita dengan pengobatan tidak lengkap lebih buruk ketahanan hidupnya dibandingkan penderita dengan status pengobatan lengkap.
 - c. Untuk selalu melakukan kontrol ke rumah sakit sehingga dapat terus terpantau dan dapat segera diketahui jika penyakitnya kambuh lagi.
2. Kepada keluarga penderita agar selalu memberikan dukungan dan perhatian kepada penderita dalam menjalani pengobatan. Berdasarkan studi ini penderita yang masih memiliki pasangan hidup lebih baik ketahanan hidupnya dibandingkan penderita yang tidak memiliki pasangan hidup.
3. Kepada masyarakat agar lebih meningkatkan wawasannya mengenai gejala kanker kolorektal yang sering tidak nyata, apabila ada keluhan seringkan apapun terutama yang berkaitan dengan saluran pencernaan agar segera memeriksakan diri sehingga walaupun didiagnosis sebagai kanker kolorektal masih dalam stadium awal yang berdasarkan hasil penelitian ini probabilitas ketahanan hidupnya jauh lebih besar dibanding stadium lanjut.

4. Kepada Departemen Kesehatan, perlunya memberikan informasi yang menyeluruh kepada masyarakat tentang faktor risiko kanker kolorektal dan pentingnya deteksi dini penyakit kanker kolorektal ini.
5. Kepada tenaga medis dan paramedis disarankan agar lebih memperhatikan kelengkapan rekam medik penderita karena hanya dengan catatan yang akurat dapat digunakan untuk rekomendasi pengobatan yang tepat pada penderita kanker kolorektal. Diharapkan juga turut mencatat faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya kanker kolorektal, seperti diet, riwayat keluarga dan aktifitas fisik sehingga akan memudahkan jika dilakukan penelitian mengenai faktor risiko kanker kolorektal.
6. Manajemen data rekam medik RSKD, diharapkan agar pengelolaan pencatatan dan pelaporan rekam medik dilakukan lebih baik lagi sehingga informasi data rutin dapat lebih lengkap dan *missing* data dapat diminimalkan dan tidak terjadi kesulitan dalam menemukan rekam medik terutama bagi penderita yang sudah meninggal.
7. Bagi peneliti lain, dianjurkan melakukan penelitian lebih lanjut seperti :
 - a. Menilai probabilitas kekambuhan dari penderita kanker kolorektal dan faktor-faktor yang mempengaruhi kekambuhan tersebut.
 - b. Menilai faktor prognostik lain yang berkaitan dengan ketahanan hidup penderita kanker kolorektal seperti ukuran tumor, *comorbidity*, riwayat keluarga, aktifitas fisik, jenis operasi, dan tenaga medis yang mengoperasi.
 - c. Menilai perbedaan probabilitas ketahanan hidup penderita yang dari awal mendapatkan pengobatan di RSKD dibandingkan penderita yang sudah pernah mendapatkan pengobatan di tempat lain dan akhirnya dirujuk ke RSKD.

DAFTAR PUSTAKA

Albert, J. 2007, *Kolonoskopi, Deteksi Tumor pada Usus Besar*, Dalam *Harian Sinar Merdeka* [online] [http :/www. Suaramerdeka.com/harian/0407/05/x_ora.html](http://www.Suaramerdeka.com/harian/0407/05/x_ora.html) [22 Pebruari 2008]

American Cancer Society. 2007, *Cancer Facts and Figures 2007*. Atlanta: American Cancer Society.

Ariawan I., 1998, *Besar dan Metode Sampel pada Penelitian Kesehatan*, Jurusan Biostatistik dan Kependudukan, FKM UI.

Avital, S., et al., 1997, *Survival of Colorectal Carcinoma in the Elderly A Prospective Study of Colorectal Carcinoma and a Five-Year Follow-Up*, *Dis Colon Rectum*, Vol 4 No. 5 Hal. 523 – 529. [online] Dari : [http://www. Springerlink.com](http://www.Springerlink.com) [15 Januari 2009]

Beaumont Hospitals, 2006, *Colorectal Cancer*. [online] Dari <http://www.beaumont hospitals.com/pls/portal30/site> [31 Januari 2009]

Boyle, P. 2000, *ABC of Colorectal Cancer: Epidemiology*. <http://www.google.com> [22 Pebruari 2008]

Boyle P, Ferlay J, 2005 *Cancer Incidence and Mortality in Europe 2004*. *Ann Oncol*, (online), Vol 16(3):481-488 . <http://www.pubmed.com>, [09 Januari 2009]

Boyle P, Ferlay J, 2007 *Cancer Incidence and Mortality in Europe 2006*. *Ann Oncol*, (online), Vol 18(3):581-592 <http://www.annonc.oxford journals.org/cgi/carten/abstract> [09 Januari 2009].

Bustan,M.,N. 1997, *Epidemiologi Penyakit Tidak Menular*, Rineka Cipta, Jakarta

Casciato D.A. 2004, *Manual of Clinical Oncology 5th ed* . Lippincott Williams & Wilkins: USA

Dehkordi, B.M.,Safae A.,& Zali,M.R.,2008, *Prognostic Factors in 1.138 Iranian Colorectal Cancer Patients*, *International Journal Colorectal Disease*, Vol 23, p.683-688. [online] www.springerlink.com [09 Pebruari 2009]

Depkes. 2006, *Gaya hidup penyebab kolorektal*, [Online], <http://www.depkes.go.id/index.php?option=news&task=viewarticle&sid=2058&Item id=2>, [16 Desember 2008].

Depkes. 2006, *Deteksi Dini Kanker Usus Besar*, [Online], <http://www.litbang.depkes.go.id/aktual/kliping/KankerUsus011106.htm>, diakses [16 Desember 2008]

Devita VT, Hellman S, & Rosenberg SA., 2005, *Cancer Principles & Practice of Oncology* 7 th ed. Lippincott Williams & Wilkins, USA.

Djauzi, S., 2005, *Panduan Hidup Sehat Dari Soal Ginjal Sampai Kanker*, Penerbit Buku Kompas, Jakarta

Famil J., Zahari A.,& Luthfi A., 2008, *Insiden Karsinoma Kolorektal DI RS. Dr. M. Djamil Padang Periode 2000-2004*, SMF Bedah FK Unand. <http://digestifunand.wordpress.com/2008/07/29/insiden-karsinoma-kolorektal-di-rs-dr-m-djamil-padang-periode-2000-2004> [31/01/09]

Fazeli S.M., Adel M.G., Lebaschi A.H., 2007, *Colorectal Carcinoma: A Retrospective, Descriptive Study of Age, Gender, Subsite, Stage, and Differentiation in Iran From 1995 to 2001 as Observed in Tehran University*, *Disease Of The Colon Rectum* Vol 50 NO. 7 page : 990-995. [online] [http : // www.proquest.com](http://www.proquest.com) [6 Desember 2008]

Ford H.,2006, *What is Radiation Therapy?* www.henryford.com/body.Cfm?id=39201 [31 Januari 2009]

Gatta G.,2005, *Cancer Survival in Europe and The United States* [book online] www.springerlink.com [29 Januari 2009]

Gerhardsson M et al, 1990, *Colorectal Cancer in Sweden : A Descriptive epidemiologic study*. *Acta Oncol*, [online]; 29(7):855-861 www.pubmed.com [31 Januari 2009]

Green J., et al, 2007, *Stage, Grade and Morphology of Tumours of the Colon and Rectum Recorded in the Oxford Cancer Registry, 1995 – 2003*, *British Journal of Cancer*, Vol 96 p. 140-142.[online] www.proquest.com [2 Desember 2008]

Hansen J., 1998, *Common Cancers in The Elderly*. *Drugs Aging* December 13(6):467-478 www.pubmed.com [31 Januari 2009]

Haydon, et al, 2006, *Effect of Physical Activity and Body Size on Survival after Diagnosis with Colorectal Cancer*, *Gut* Vol;55 p. 62–67. www.pubmed.com [07 Mei 2009]

Junardi, 2004, *Evaluasi Kelangsungan Hidup Pasien Keganasan Kolorektal di Sub Unit Bedah Digestif RS. DR. Sardjito Yogyakarta (Survival analysis), 1999 – 2001*, Bagian Ilmu Bedah, FK UGM, Yogyakarta.

Karyadi, Elvina,1997, *Memperbaiki Pola Makan Mencegah Kanker*. Dalam : Artikel Lepas. Intisari Nomor : 402 Januari 1997

Kastomo DR, Soemardi A., 2003, *Tindakan Bedah Pada Kanker Usus Besar Stadium Lanjut*, *MKI* Vol 55 No 7 Juli 2005

Kleinbaum D.G., Klein M., 1996, *Survival Analysis: A Self Learning Text* Springer-Verlag. New York

Kono S., et al, 2003, *A Case-Control Study of Colorectal Cancer in Relation to Lifestyle Factors and Genetic Polymorphisms: Design and Conduct of the Fukuoka Colorectal Cancer Study*, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, vol 5, p:393-400. www.apocp.org/ [31 Januari 2009]

Kune G., 1996, *Causes And Control Of Colorectal Cancer. A Model for Cancer Prevention*, Kluwer Academic Publisher, London.

Lemeshow S., dkk, 1997, *Besar Sampel Dalam Penelitian Kesehatan*, Gajah Mada University Press, Yogyakarta

Lesmana D., 2008, *Karakteristik Karsinoma Kolorektal di RS DR Cipto Mangunkusumo Periode Tahun 1999 – 2007*, Karya Tulis PPDSB FKUI, Jakarta

Lumenta J., 2000, *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrom (Lynch Syndrom)*, Makalah Tinjauan Pustaka, Bagian Ilmu Bedah, FKUI, Jakarta

Lynch HT, Chapelle ADL, 2003, *Hereditary Colorectal Cancer*, The New England Journal of Medicine [online], 348:919-932 www.pubmed.com [7 Mei 2009]

Mangunkusumo R., 1996, *Frekuensi Tumor Ganas di Indonesia Berdasarkan Pemeriksaan Histopatologi Dalam Buku Pencegahan dan Deteksi Dini Penyakit Kanker*, Pusat Perhimpunan Onkologi Indonesia, Penerbit UI-Press, Jakarta

Metria, 2001, *Colorectal Neoplasms; Immunity*, PPS Unair, Surabaya.(online) <http://digilib.litbang.depkes.go.id/go.php?id=jkpkbppk-gdl-res-2008-idabagusme-2493> [31 Januari 09]

Michels KB, et al, 2001, *Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers*. J National cancer Institute (online) Jun 2001, 93(11):879, www.pubmed.com [31 Januari 2009]

Murti, Bhisma, 1995, *Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi*. Gajah Mada University Press. Yogyakarta.

Mutsaerts E.L.R., 2005, *Prognostic Factors and Evaluation of Surgical Management of Hepatic Metastases From Colorectal Origin: A 10-Year Single-Institute Experience*, Journal of Gastrointestinal Surgery, Vo. 9 No. 2, 2005. p:178-186. [online] www.springerlink.com [29 Januari 2009]

National Cancer Institute's SEER, 2000, *Survival rates for colorectal cancer by stage*. http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_8_Colon_and_Rectum_Cancer_References.asp?sitearea= [12 Juni 2008]

National Cancer Institute, 2006, *SEER Cancer Statistic Review 1975-2003*, [online] <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html> [15 Desember 2008]

Nur F.D, 2003, *Hubungan Pola Konsumsi Daging Merah, Aktivitas Olahraga, dan Riwayat Keluarga dengan terjadinya Penyakit Kanker Kolon (Studi Kasus Kontrol di RSKD Jakarta tahun 2003)*, Tesis, FKM UI.

O'Connel J.B., et al, 2003, *Rates of Colon and Rectal Cancers Are Increasing in Young Adults*, *The American Surgeon*, Oktober 2003 page 866-871. [http : // www.proquest.com](http://www.proquest.com) [6 Desember 2008]

Park, Y.J., et al., 1999, *Prognostic Factors in 2230 Korean Colorectal Cancer Patients: Analysis of Consecutively Operated Cases*, *World Journal of Surgery*, Vol. 23 p.721-726. [www. springerlink.com](http://www.springerlink.com) [29 Januari 2009]

Parramore J.B., Wei J.P., & Yeh K.A., 1998, *Colorectal Cancer in Patients Under Forty: Presentation and Outcome*, *The American Surgeon*, Juni 1998 page 563-568. [http : // www.proquest.com](http://www.proquest.com) [6 Desember 2008]

Peddle C.J,et al, 2007, *Medical, Demographic, and Psychosocial Correlates of exercise in colorectal cancer survivors: an application of self-determination theory*, *Support Care Cancer* (2008) 16:9–17. www.springerlink.com [28 Mei 2009]

Platell C.,F.,E., Semmens, J.,B., 2004, *Review of Survival Curves for Colorectal Cancer*, *Disease of The Colon & Rectum*, Volume 47 page : 2070-2075 [http : // www.proquest.com](http://www.proquest.com) [6 Desember 2008]

Price S.A., Wilson L.M., 1995, *Fatofisiologi, Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, EGC, Jakarta

Radjagukguk A.M.S., 2007, *Analisis Ketahanan Hidup Karsinoma Kolorektal di RSUP DR. Sardjito Yogyakarta Tahun 2002-2004 (Abstrak)*, Bagian Ilmu Bedah, FK UGM

Ratto C., et al, 1998, *Prognostic Factors in Colorectal Cancer, Literature Review for Clinical Application*, *Disease Colon Rectum*, Vol 41 No.8 p. 1033-1048. [www. springerlink.com](http://www.springerlink.com) [17 Februari 2009]

Ries LAG, et al, 2008, *SEER Cancer Statistis Review, 1975-2005*, National Cancer Institute. [http://www. Seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html](http://www.Seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html) [17 Februari 2009]

Samila Y., 2008, *Kajian Epidemiologi Ketahanan Hidup 2 dan 5 tahun Penderita Kanker Endometrium Pengaruh Stadium RSKD Jakarta tahun 1994-2006*, Tesis, FKM UI

Sari U.J., 2008, *Kajian Epidemiologi Ketahanan Hidup 3 dan 5 Tahun Penderita Kanker Ovarium Epithelial Pengaruh Stadium RSKD Jakarta Tahun 1993-2005*, Tesis, FKM UI.

Sarjadi, Padmi T., Pawitra I., 1999, *Insiden Kanker Penduduk Semarang tahun 1990-1999*, M.Med Indonesiana, Vol 36 No. 1 Tahun 2001 hal : 15 – 21.

Schwartz SI, 2005, *Principles of Surgery* 8th Ed. The McGraw-Hill Companies, Singapura.

Silalahi J., 2006, *Antioksidan dalam Diet dan Karsinogenesis*. Cermin Dunia Kedokteran, [online]: 153:40. www.geogole.co.id [31 Januari 2009]

Soetiarto, F., 1996, *Registrasi Kanker Populasi di Kodya Ujung Pandang, Yogyakarta, dan Semarang Tahun 1996*, Badan Litbangkes Depkes RI, Tahun 2002

Soeripto et al, 2003, *Gastro-intestinal Cancer in Indonesia*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, (online) Vol. 4 no .4 http://www.apocp.org/cancer_download/Vol4_No4/soeripto.pdf, [31 Januari 2009]

Sriamporn S., et al, 1997, *Risk Factors for Colorectal Cancer in Northeast Thailand : Lifestyle Related*. *Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention* Vol 8, 2007 p:573-577. www.proquest.com [16 Desember 2008]

Sung Y.J., et al, 2005. *Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening* www.pubmed.com [31 Januari 2009]

Tambunan, Gani W., 1993, *Diagnosis dan Tata Laksana Sepuluh Jenis Kanker Terbanyak di Indonesia*, EGC, Jakarta.

Ueno H., et al, 2004, *A New Prognostic Staging System for Rectal Cancer*, *Annals of Surgery* • Volume 240, Number 5, p.832-839. www.pubmed.com [07 Mei 2009]

U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2007, *United States Cancer Statistics: 2004 Incidence and Mortality*. Atlanta (GA). <http://www.www.apps.nccd.cdc.gov/uscs> [2 Maret 2008]

U.S. Department of Health and Human Services. 2005, *United States Cancer Statistics: 1999–2002 Incidence and Mortality Web-based Report*. Atlanta, GA: www.cdc.gov/cancer/npcr/uscs/. [15 Desember 2008]

Washington M.K., 2008, *Colorectal Carcinoma : Selected Issues in Pathologic Examination and Staging and Determination of Prognostic Factors*, *Arch Pathol Lab Med*, Vol 132 p.1600-1606. www.springerlink.com [17 Desember 2008]

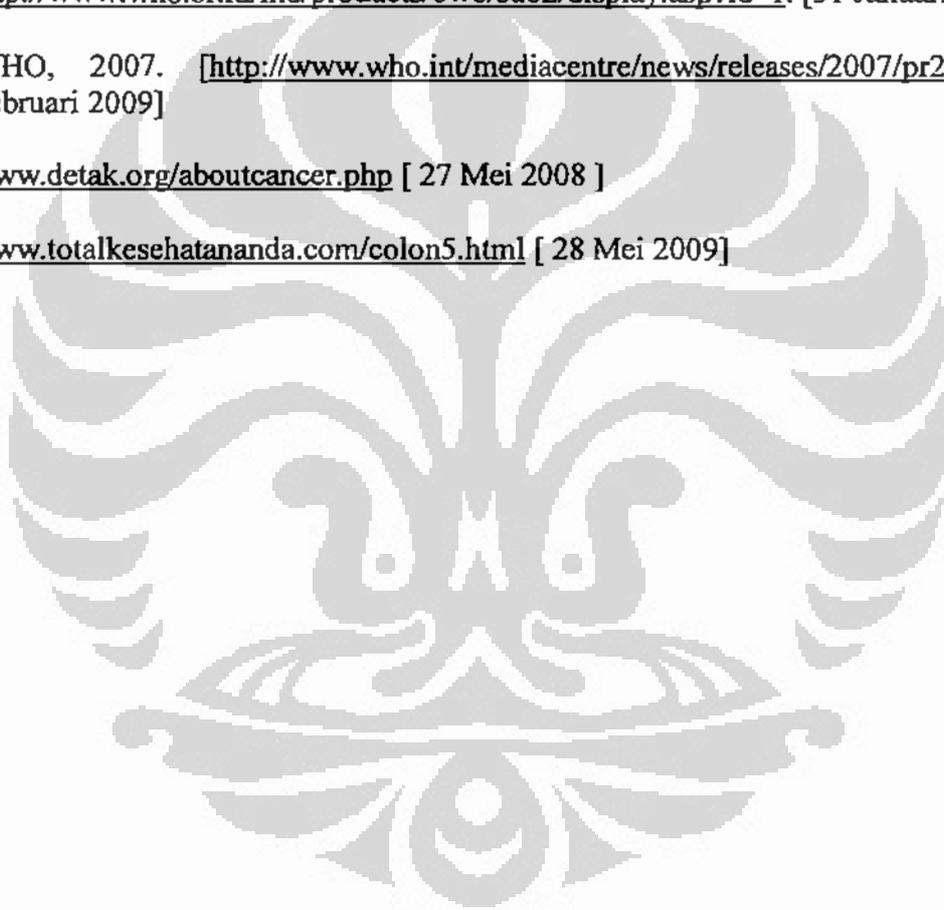
WaspodoA., 2008, *Kanker Kolorektal* [online]
<http://www.dharmais.co.id/new/content.php?page=article&lang=id&id=7>
[7 Desember 2008]

WHO, 2003. *Artikel mengenai Trend Dalam Pengembangan Kebijakan, Trend Dalam Pembangunan Sosial ekonomi, Kesehatan dan Lingkungan, Sumber-sumber kesehatan, Pengembangan Sistem Kesehatan, Pelayanan Kesehatan, Trend Dalam Status Kesehatan, Pandangan Ke Depan,* [online]
<http://www.who.or.id/ind/products/ow6/sub2/display.asp?id=1>. [31 Januari 2009]

WHO, 2007. [<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr27/en/>] [6 Februari 2009]

www.detak.org/aboutcancer.php [27 Mei 2008]

www.totalkesehatananda.com/colon5.html [28 Mei 2009]





Lampiran 1.



RUMAH SAKIT KANKER
"DHARMAIS"
(PUSAT KANKER NASIONAL)

SURAT KETERANGAN
NO: KP.00.02.2.9.013

Rumah Sakit Kanker " Dharmais " dengan ini menerangkan bahwa :

Nama : **Nikson Sitorus**
NPM : 0706189192
Fakultas : FKM – Universitas Indonesia
Jurusan : KESEHATAN MASYARAKAT, Peminatan Epidemiologi
Komunitas

Telah selesai melaksanakan dan mengambil data penelitian di RS.Kanker " Dharmais " ,
Jakarta untuk penelitian dengan judul : " Pengaruh Stadium Klinik Kanker Terhadap
Ketahanan Hidup Lima Tahun Penderita Kanker Kolon yang di Diagnosa di
RS.Kanker Dharmais –Jakarta,tahun 1994-2003" , dari tanggal 6 Maret 2009 sampai
dengan tanggal 5 April 2009.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Jakarta, 11 Mei 2009

Direksi RS.Kanker "Dharmais"
u.b.

Kepala Bagian
Penelitian dan Pengembangan



Dr.dr. Moorwati Sutandyo, Sp.PD.KHOM
NIP. 140109696

Lampiran 2.

Contoh Aplikasi Model Prediksi Ketahanan Hidup 5 tahun

1. Seorang penderita kanker kolorektal dengan :

- Stadium : Awal
- Derajat diferensiasi sel : Baik
- Umur : 40 – 60 tahun
- Status perkawinan : Kawin
- Jumlah sel darah putih : 4000 – 10000 mm³
- Status Pengobatan : Lengkap

$$H_t = h_0 (5 \text{ tahun}) = H(t) = h_0(t) * e^{(2,24 \text{ stadium}) + (-0,62 \text{ derajat diferensiasi sedang}) + (1,01 \text{ umur 40-60 tahun}) + (0,58 \text{ status perkawinan}) + (1,28 \text{ jumlah sel darah putih}) + (1,21 \text{ status pengobatan})}$$

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$$\begin{aligned} HR &= (2,24*0) + (-0,62*0) + (1,01*1) + (0,58*0) + (1,28*0) + (1,21*0) \\ &= 1,01 \end{aligned}$$

$$P = \frac{1}{1+e^{1,01}} \longrightarrow 26,70\%$$

Artinya : Jika seorang penderita kanker kolorektal datang ke RSKD dengan stadium awal, derajat diferensiasi baik, umur 40-60 tahun, status perkawinan kawin, jumlah sel darah putih sebelum operasi normal, dan status pengobatannya lengkap, maka peluang kematiannya setelah 5 tahun adalah 26,70%. Peluang kehidupannya setelah 5 tahun adalah sebesar 73,30%.

Lampiran 3.

Perhitungan Sampel

Dari penelitian sebelumnya (Platel F.E.C, dan Semmens J.B pada tahun 2004) pada penderita kanker kolorektal :

Probabilitas ketahanan hidup pada stadium awal (early stage) = 87,7%

Probabilitas ketahanan hidup pada stadium lanjut (advanced stage) = 59,1%

Dengan menggunakan rumus Gross dan Clark (1975) dalam Ariawan I.(1998) :

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha} \sqrt{2f(\lambda)} + Z_{1-\beta} \sqrt{f(\lambda_1) + f(\lambda_2)} \right]^2}{[\lambda_1 - \lambda_2]^2}$$

$$f(\lambda) = \frac{\lambda^3 T}{(\lambda T - 1 - e^{-\lambda T})}$$

$$S(t) = e^{-\lambda t}$$

• λ_1 dapat dihitung dengan :	• λ_2 dapat dihitung dengan
$S(t) = e^{-\lambda t}$	$S(t) = e^{-\lambda t}$
$0,877 = \ln e^{-\lambda t}$	$0,591 = \ln e^{-\lambda t}$
$\ln(0,877) = -\lambda_1 \times 5$	$\ln(0,591) = -\lambda_2 \times 5$
$-0,13 = -\lambda_1 \times 5$	$-0,52 = -\lambda_2 \times 5$
$\lambda_1 = 0,13/5$	$\lambda_2 = 0,52/5$
$= 0,026$	$= 0,104$

$$\begin{aligned} \bar{\lambda} &= \frac{\lambda_1 + \lambda_2}{2} \\ &= \frac{0,026 + 0,104}{2} \\ &= 0,065 \end{aligned}$$

Keterangan:

n : Jumlah sampel

α : Derajat kemaknaan sebesar 5%

$1 - \alpha$: Interval kepercayaan (confident interval) sebesar 95% = 1,65 (one tail)

$1 - \beta$: Kekuatan uji (power penelitian) sebesar 80% = 0,842

λ_1 : Insidens kematian karena kanker kolorektal setelah 5 tahun pada kelompok 1 (stadium awal)

λ_2 : Insidens kematian karena kanker kolorektal setelah 5 tahun pada kelompok 2 (stadium lanjut)

T : Waktu pengamatan total (5 tahun)

Dik. $\lambda_1 = 0,026$

$\lambda_2 = 0,104$

$\bar{\lambda} = 0,065$

T = 5 tahun

$$f(\lambda) = \frac{\lambda^3 T}{\lambda T - 1 + e^{-\lambda T}}$$

$$f(\lambda_1) = \frac{0,026^3 \times 5}{0,026 \times 5 - 1 + e^{-0,026 \times 5}}$$

$$= 0,0109$$

$$f(\lambda_2) = \frac{0,104^3 \times 5}{0,104 \times 5 - 1 + e^{-0,104 \times 5}}$$

$$= 0,0491$$

$$f(\lambda) = \frac{0,065^3 x 5}{0,065x5 - 1 + e^{-0,065x5}}$$

$$= 0,0289$$

$$n = \frac{[1,65\sqrt{2x0,0289} + 0,842\sqrt{0,0109 + 0,0491}]^2}{[0,026 - 0,104]^2}$$

$$= \frac{(0,397 + 0,206)^2}{0,0061}$$

$$= 60$$

Dari hasil perhitungan jumlah sampel minimal diatas, didapatkan sebanyak 60 orang dari masing-masing kelompok stadium, yaitu 60 penderita dengan stadium awal dan 60 orang penderita dengan stadium lanjut.

Lampiran 4.

Hasil Perhitungan *Power of Study* Pada Masing-Masing Variabel Independen

Rumus untuk menghitung power :

$$Z_{1-\beta} = \frac{(HR-1)\sqrt{N\varphi[(1-\pi_1)+\varphi(1-\pi_2)]/(1+\varphi)}}{(\varphi HR+1)} - Z_{1-\alpha/2}$$

Untuk memperoleh *power of study* maka hasil perhitungan dari rumus ini dikonversikan pada tabel konversi Z_{β} (Kelsey, et.al., 1996)

Keterangan

$Z_{1-\beta}$: Power

HR : Hazard Ratio

φ : Perbandingan jumlah kelompok tidak terpajan dibanding kelompok terpajan = 1.

N : Jumlah sampel = 116

Π_1 : Probabilitas ketahanan hidup lima tahun kelompok terpajan

Π_2 : Probabilitas ketahanan hidup lima tahun kelompok tidak terpajan

$Z_{1-\alpha/2}$: nilai Z : 1,65

Hasil Perhitungan *Power of Study* Menurut Variabel Independen Terhadap Ketahanan Hidup Lima Tahun Penderita Kanker Kolorektal di RSKD Jakarta.

Variabel	HR	Π_1	Π_2	Hasil $Z_{1-\beta}$	Power (%)
Stadium	4,83	0,3158	0,7438	3,20	99
Histopatologi	1,89	0,3429	0,4455	0,93	>80
Dif.sel	1,03	0,375	0,4478	-1,53	<8,2
Lokasi Tumor	1,34	0,4027	0,4956	-0,49	>30
Perdarahan	1,57	0,3529	0,4488	0,20	>40
WBC	1,64	0,299	0,4806	0,39	>60
CEA	1,56	0,3746	0,5398	0,09	>50
Umur	1,27	0,4531	0,3793	-0,67	>20
Sex	1	0,4652	0,3586	-1,65	<8,2
Didik	0,72	0,4695	0,4003	-2,97	<8,2
Kerja	0,81	0,4358	0,4079	-2,51	<8,2
Perkawinan	1	0,3965	0,4415	-1,65	<8,2
IMT	1,36	0,5	0,5001	-0,49	>30
Pengobatan	1,85	0,3577	0,5347	0,74	>70

Lampiran 5.

Uji Interaksi

Membuat variabel interaksi antara stadiumnew dgn histopat, diferensiasi, wbc dan pengobatan

Log likelihood = -163.94137 LR chi2(11) = 30.22
 Prob > chi2 = 0.0015

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
stadiumnew	1.995781	2.872711	0.48	0.631	.1188229 33.52167
histopat	.7863679	.2568186	-0.74	0.462	.4146037 1.491483
diff	1.230374	.7624536	0.33	0.738	.3652197 4.14496
perdarahan	1.878432	.6667538	1.78	0.076	.9368275 3.766443
wbckat	1.340881	1.370255	0.29	0.774	.1809431 9.936619
umurkat	1.164449	.2676367	0.66	0.508	.7421308 1.827092
kawin	1.350065	.4707093	0.86	0.389	.6816749 2.673818
pengobatan	.7237887	.7949788	-0.29	0.769	.0840791 6.23068
stadium_diff	1.075275	.6987866	0.11	0.911	.300851 3.843155
stadium_wbc	1.477497	1.59917	0.36	0.718	.1771037 12.3261
stadium_obat	3.814661	4.468233	1.14	0.253	.3840755 37.88744

. Mengeluarkan variabel interaksi yg p valuenya terbesar yi stadium_diff

Log likelihood = -163.94763 LR chi2(10) = 30.21
 Prob > chi2 = 0.0008

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
stadiumnew	2.251802	2.16466	0.84	0.398	.3421913 14.81806
histopat	.7897825	.2562403	-0.73	0.467	.4181578 1.491677
diff	1.314312	.2435626	1.47	0.140	.914024 1.889903
perdarahan	1.876054	.6661193	1.77	0.076	.9354367 3.762499
wbckat	1.350968	1.37738	0.30	0.768	.1831479 9.965245
umurkat	1.162457	.2666589	0.66	0.512	.7415116 1.822369
kawin	1.350116	.470994	0.86	0.390	.6814365 2.674955
pengobatan	.7570661	.7719248	-0.27	0.785	.1026186 5.585238
stadium_wbc	1.464871	1.582419	0.35	0.724	.1763167 12.17041
stadium_obat	3.636716	3.959849	1.19	0.236	.4304036 30.7286

. Kemudian mengeluarkan stadium_wbc

Log likelihood = -164.00982 LR chi2(9) = 30.08
 Prob > chi2 = 0.0004

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
stadiumnew	2.764497	2.206441	1.27	0.203	.578419 13.21264
histopat	.7848292	.2545444	-0.75	0.455	.4156274 1.481993
diff	1.312356	.2431486	1.47	0.142	.9127337 1.886945
perdarahan	1.877892	.6668269	1.77	0.076	.936299 3.766401
wbckat	1.893384	.6799497	1.78	0.075	.9366042 3.827552
umurkat	1.156329	.2649234	0.63	0.526	.7380145 1.811749
kawin	1.320612	.4526307	0.81	0.417	.6745769 2.585346
pengobatan	.7792065	.7894987	-0.25	0.806	.1069566 5.676718
stadium_obat	3.546291	3.83857	1.17	0.242	.4250285 29.58902

. Kemudian mengeluarkan stadium_obat

Log likelihood = -164.66846 LR chi2(8) = 28.77
 Prob > chi2 = 0.0003

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
stadiumnew	6.214168	3.413411	3.33	0.001	2.117494 18.23659
histopat	.785649	.2532836	-0.75	0.454	.4176492 1.477901
diff	1.324213	.2419138	1.54	0.124	.9256694 1.894347
perdarahan	1.783896	.6232623	1.66	0.098	.899445 3.538055
wbckat	1.971472	.6979831	1.92	0.055	.9849859 3.945948
umurkat	1.142473	.2614608	0.58	0.561	.7295316 1.789154
kawin	1.358239	.4634896	0.90	0.370	.6958403 2.651202
pengobatan	2.393858	.8628163	2.42	0.015	1.181137 4.851726

Ternyata variabel stadiumnew tidak berinteraksi dengan histopatologi, diferensiasi sel, wbckat, dan pengobatan karena p value dari semua variabel interaksi tersebut > 0,05 setelah dikeluarkan secara bertahap dari p value yang terbesar.

Lampiran 6.

No. Formulir :

**FORMULIR ISIAN PENELITIAN
PENGARUH STADIUM KLINIK KANKER TERHADAP KETAHANAN HIDUP LIMA TAHUN PENDERITA KANKER
KOLOREKTAL YANG MENDAPAT PENGobatan DI RSKD JAKARTA TAHUN 1994 - 2004**

1. Register Rumah Sakit : _____

2. Tanggal Masuk Rumah Sakit :

		-			-		
--	--	---	--	--	---	--	--

3. Nama : _____

4. Alamat Tetap : Jalan : _____
 RT/RW : _____
 Kelurahan : _____
 Kecamatan : _____
 Kab/Kota : _____
 Provinsi : _____
 Telp/HP : _____

5. Alamat Sementara di Jakarta (Bila Penderita dari luar kota)
 Jalan : _____
 RT/RW : _____
 Kelurahan : _____
 Kab/Kota : _____
 Telp/HP : _____

6. Jenis Kelamin : 0. = Perempuan 1. = Laki-laki

7. Umur : Tahun Bulan

8. Berat Badan : Kg

9. Tinggi Badan : Cm

10. Tingkat Pendidikan :
 0. = Tinggi (SMA / PT) 1.= Rendah (SD /SMP) 2. Tidak dinyatakan

11. Status Pekerjaan :
 0. = Bekerja 1. = Tidak Bekerja
 2. = Tidak Dinyatakan

12. Status Perkawinan :
 0. = Kawin 1. = Lainnya (blm kawin,janda/duda)

13. Peneterasi dinding usus :
 0. = T1 1.= T2 2. = T3 3. = T4

14. Regional Lymph Nodes :
 0. = N0 1. = N1 2. = N2 3. = N3

15. Metastasis Jauh :
 0. = Tidak Ada metastasis 1. = Ada Metastasis (lokasi :.....)
16. Stadium (Dukes) :
 0. = Dukes A 1. = Dukes B 2. = Dukes C 3. = Dukes D
17. Derajat Diferensiasi Sel :
 0. = Baik 1. = Sedang 2. = Buruk 3. = Tidak dinyatakan

18. Jenis Histopatologik :
 0. = Adenocarcinoma 1. = Mucinous Adenocarcinoma 2. = Signet Ring Cell
 3. = Tidak dinyatakan

19. Lokasi Tumor :
 0. = Kolon Sebelah Kiri 1. = Kolon sebelah Kanan 2. = Rektum

20. Gejala Perdarahan :
 0. = ada perdarahan 1. = Tidak Ada Perdarahan

21. Jumlah Sel Darah Putih (White Blood Cell): (.....)
 0. = 4000 - 10.000/ mm³ 1. = < 4000 / mm³ 2. = > 10.000/ mm³

22. Kadar Serum Carcinoembryonic Antigen (CEA) (ng/ml): (.....)
 0. = ≤ 2.5 1. = 2.6-5.0 2. = 5.1-10.0 3. = >10.0

23. Kelengkapan Pengobatan :
 0. = Lengkap 1. = Tidak Lengkap

24. Tanggal dioperasi :

		-			-		
--	--	---	--	--	---	--	--

25. Tanggal terakhir pengobatan I :

		-			-		
--	--	---	--	--	---	--	--

26. Status Kehidupan (setelah 5 tahun pengobatan) :
 0 = Hidup
 1 = Meninggal (Ke pertanyaan 27)
 2 = Hilang dari Follow-up (Ke pertanyaan 28)

27. Tanggal Meninggal :

		-			-		
--	--	---	--	--	---	--	--

28. Tanggal Hilang dari Pengamatan :

		-			-		
--	--	---	--	--	---	--	--

29. Jenis Kasus :
 0. = Pengobatan I 1. = Non Pengobatan I