



Determinan Kejadian Kanker Kolorektal (Studi Kasus Kontrol pada Pasien di Rumah Sakit Kanker Dharmais)

Silvia Rosyiana Majid¹, Fajar Ariyanti²

^{1,2}Program Studi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah Jakarta
Jl. Kertamukti, Pisangan, Ciputat, Kota Tangerang Selatan, Banten 15419

Email: silvia08elmajid@gmail.com¹, fajar.ariyanti@uinjkt.ac.id²

Abstrak

Kanker kolorektal menempati urutan kedua secara global dari seluruh jenis kanker. Prevalensi kejadian kanker kolorektal di Indonesia mengalami peningkatan dan ditemukan ketika sudah berada di stadium lanjut. Masih sedikitnya penelitian di Indonesia terkait hubungan faktor risiko kanker kolorektal yang dapat menjadi tambahan masukan dalam pembentukan program pencegahan dan pengendalian kanker kolorektal yang tepat. Tujuan penelitian ini adalah diketahuinya faktor penentu dalam kejadian kanker kolorektal pada pasien di Rumah Sakit Kanker Dharmais. Penelitian ini menggunakan desain *case-control retrospektif*. Subjek penelitian terdiri dari 56 pasien kanker kolorektal yang terdaftar di Rumah Sakit Kanker Dharmais tahun 2019 dan 28 kontrol dari keluarga pasien. Analisis bivariat menggunakan uji *Chi Square*, *Fisher exact* dan uji *T-independen*. Hasil dalam penelitian menunjukkan bahwa usia ($P_v=0,00$; $OR=5,95$) dan aktivitas fisik ($P_v=0,03$; $OR=0,336$) menunjukkan adanya asosiasi yang signifikan dengan kejadian kanker kolorektal. Sedangkan faktor yang menunjukkan tidak adanya hubungan adalah konsumsi lemak ($P_v=0,717$), konsumsi serat ($P_v=0,07$), status merokok ($P_v=0,998$), obesitas ($P_v=0,326$), konsumsi alkohol ($P_v=0,658$) dan riwayat IBD ($P_v=0,529$). Pada penelitian ini, aktivitas fisik memberikan efek protektif terhadap kejadian kanker kolorektal. Oleh karena itu, diharapkan masyarakat melakukan aktivitas fisik secara rutin dan pada kelompok yang memiliki risiko tinggi terhadap kanker kolorektal dapat segera melakukan deteksi dini.

Kata Kunci : Aktivitas fisik, determinan, kanker kolorektal, kasus kontrol, riwayat keluarga

Abstract

Colorectal cancer is the second leading cancer globally of all type of cancer. The prevalence of colorectal cancer in Indonesia has increased and most was found when they were in the advanced station. The lack of research in Indonesia related to the relationship of colorectal cancer risk factors that can be used as consideration in making properly colorectal cancer prevention and control programs. This study aimed to determine the risk factors for colorectal cancer in patient at Dharmais Cancer Hospital. This study used a retrospective case-control design. The study subjects consisted 56 of colorectal cancer patients registered at Dharmais Hospital in 2019 and 28 control from the patients family. Analysis was carried out to the bivariate stage using the Chi Square test, Fisher exact test and independent T test. The results in the study indicated that age ($P_v=0,00$; $OR=5,95$) and physical activity ($P_v=0,03$; $OR=0,336$) showed a significant association with the incidence of colorectal cancer. Whereas the factors that showed no relationship were fat consumption ($P_v=0,717$), fiber consumption ($P_v=0,07$), smoking status ($P_v=0,998$), obesity ($P_v=0,326$), alcohol consumption ($P_v=0,658$), and history of IBD ($P_v=0,529$). In this study, physical activity had a protective effect on the incidence of colorectal cancer. Therefore, it is suggested that the community will carry out regular physical activity and that those at high risk for colorectal cancer will be able to detect early.

Keywords: Physical activity, determinant, colorectal cancer, case-control, family history

Pendahuluan

Kanker kolorektal merupakan penyakit yang ditandai adanya pertumbuhan sel abnormal pada bagian kolon dan rektum.¹ Kontribusi kanker kolorektal pada kematian didunia menempati peringkat kedua yaitu sebanyak 9,6 juta kematian dan diperkirakan akan meningkat menjadi 17 juta kematian pada tahun 2030.^{2,3} Prevalensi kanker kolorektal meningkat secara signifikan di negara berkembang, salah satunya adalah Indonesia yang menempati peringkat pertama dari seluruh kasus kanker kolorektal di Asia Tenggara.^{2,4} Rumah Sakit Kanker Dharmais merupakan rumah sakit rujukan nasional yang memiliki pelayanan kesehatan kanker yang komprehensif, serta sebagai pusat penelitian dan pengembangan serta penapisan teknologi bidang kesehatan kanker.⁵ Jumlah kasus kanker kolorektal di Indonesia pada tahun 2018 sebanyak 30.017 kasus atau 8,6% dari semua jenis kanker.²

Faktor yang memberikan kontribusi terbesar dalam dalam peningkatan angka kejadian kanker kolorektal antara lain yaitu merokok, diet tidak sehat, rendahnya aktivitas fisik dan konsumsi alkohol.^{3,6} Sebanyak 30% kasus kanker kolorektal diakibatkan oleh faktor genetik keluarga dengan 5% diakibatkan oleh faktor genetik, pada penelitian ini subjek penelitian merupakan orang yang memiliki riwayat keluarga yang sama.⁷ Pengukuran konsumsi serat dan lemak dalam penelitian sebelumnya menggunakan satu instrumen penelitian, akan tetapi dalam penelitian ini digunakan dua metode pengukuran dimana *systematic error* dan *random error* dapat dikurangi melalui upaya kalibrasi secara internal dengan menggunakan lebih dari satu metode penilaian.⁸ Kerjasama dan kolaborasi multisektoral di tingkat nasional, regional dan global telah dicanangkan WHO dari tahun 2013-2020 untuk mengurangi angka morbiditas, mortalitas dan disabilitas.³ Diperlukan adanya penelitian terkait determinan kanker kolorektal yang dapat dijadikan sebagai *evidence* dalam penyusunan program penanggulangan dan pencegahan kanker kolorektal yang efektif

dan efisien. Namun setelah dilakukan tinjauan literatur di Indonesia jumlah penelitian terkait determinan kanker kolorektal masih kurang. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui determinan yang berhubungan dengan kejadian kanker kolorektal pada pasien kanker kolorektal di rumah sakit Dharmais.

Metode

Penelitian ini menggunakan studi kasus kontrol yang berbasis rumah sakit. Populasi penelitian merupakan pasien yang terdaftar di Rumah Sakit Kanker Pusat Dharmais pada periode Januari-Juli 2019 sebanyak 219 kasus. Perhitungan besar sampel dilakukan menggunakan rumus uji beda dua proporsi dengan nilai $\alpha = 5\%$ dan $\beta = 20\%$ kemudian ditambah dengan estimasi *drop out* sebesar 10%. Jumlah kelompok kasus dalam penelitian ini adalah sebesar 56 kasus, dan pada kelompok kontrol sebanyak 28 kontrol.

Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *purposive sampling* yaitu pemilihan sampel didasarkan atas kesesuaian sampel dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan sebelumnya. Kriteria inklusi kasus yaitu pasien yang terdiagnosis kanker kolorektal dan terdaftar dalam rekam medis pasien. Pasien yang memiliki rekam medis tidak lengkap dan tidak dapat berkomunikasi dengan baik akan dieksklusi dari penelitian ini. Sedangkan kriteria inklusi kontrol merupakan keluarga tingkat pertama seperti orang tua, saudara kandung atau anak dari pasien kanker kolorektal dan memiliki jenis kelamin yang sama dengan keluarga (kelompok kasus). Kelompok kasus yang terdiagnosis kanker jenis lainnya akan di eksklusi. Perbandingan jumlah kasus dan kontrol adalah 2:1.

Data yang digunakan merupakan data primer yang dikumpulkan melalui pengisian kuisioner kepada pasien dan keluarga pasien yang mencakup variabel aktivitas fisik, konsumsi serat, konsumsi lemak, konsumsi alkohol, status merokok dan riwayat *Inflammatory Bowel Disease* (IBD).

Sedangkan data sekunder diperoleh dari data rekam medis berupa usia, jenis kelamin, diagnosis penyakit, berat badan dan tinggi badan pasien di Rumah Sakit Kanker Dharmais.

Instrumen yang dipakai untuk membantu proses pengumpulan data yaitu kuisisioner, *food recall 2x24 hours* dan *Food Frequency Questionnaire (FFQ)*. Lembar kuisisioner terdiri dari pertanyaan terkait variabel usia, jenis kelamin, aktivitas fisik (kuisisioner baeccke), konsumsi alkohol (kuisisioner data dasar), status merokok (indeks brinkman), dan riwayat IBD. Kemudian untuk pengukuran konsumsi lemak dan konsumsi serat peneliti menggunakan dua jenis instrument yaitu *Food Recall 2x24 hours* dan FFQ.

Manajemen dan analisis data dilakukan menggunakan SPSS versi 20.0. Uji yang digunakan untuk analisis data kategorik adalah uji *chi square* untuk variabel usia, aktivitas fisik, obesitas, konsumsi alkohol serta riwayat IBD dan uji *fisher exact* digunakan untuk variabel status merokok. Variabel konsumsi serat dan konsumsi lemak dianalisis menggunakan uji T Independen karena data yang digunakan berupa data numerik. Analisis data numerik dilakukan setelah peneliti melakukan uji homogenitas dengan levene's test. Derajat kepercayaan dalam penelitian ini adalah sebesar 95%. Analisis hubungan dinyatakan signifikan secara statistik apabila nilai p value <0,05.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari komite etik penelitian Rumah Sakit Kanker Dharmais berdasarkan surat komite etik nomor 121/KEPK/VII/2019 dan dari komite etik penelitian Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah berdasarkan surat komite etik nomor Un.01/F10/KP.01.1/KE.SP/05.06.015/2019.

Hasil

Hasil penelitian menunjukkan jumlah responden yang ikut serta dalam penelitian totalnya adalah 84 responden, yang terdiri

dari 56 kelompok kasus dan 28 kelompok kontrol.

Tabel 1. Karakteristik Responden

Variabel	Kategori	Kasus		Kontrol	
		n	%	n	%
Jenis pelayanan	Rawat Jalan	49	87,5	27	96,4
	Rawat Inap	7	12,5	1	3,6
Jenis kelamin	Perempuan	33	58,9	16	57,1
	Laki-laki	23	41,1	12	42,9

Berdasarkan Tabel 1, diketahui sebagian besar responden pada kelompok kasus ditemukan di pelayanan rawat jalan yaitu sebanyak 49 responden (87,5%) dan sebanyak 7 responden di pelayanan rawat inap. Sedangkan dari 76,8% kelompok kasus terdapat 33 responden (58,9%) yang berjenis kelamin perempuan dan 23 responden (41,1%) berjenis kelamin laki-laki.

Kemudian untuk analisis hubungan faktor risiko kanker kolorektal pada pasien kanker kolorektal disajikan dalam Tabel 2. Sebagian besar kelompok kasus berusia lebih dari 40 tahun (76,8%). Sedangkan pada kelompok kontrol terdapat 10 responden (35,7%) yang berusia lebih dari 40 tahun. Hasil uji bivariat menunjukkan adanya asosiasi signifikan antara usia dengan kejadian kanker kolorektal (Pv=0,000). Subjek penelitian yang berusia ≥ 40 tahun memiliki risiko sebesar 5,954 kali untuk terkena kanker kolorektal dibanding dengan kelompok usia <40 tahun (OR=5,954; CI 95%=2,210-16,042) (**Tabel 2**).

Asosiasi yang signifikan juga diperoleh pada aktivitas fisik dengan kanker kolorektal (Pv=0,03). Mayoritas responden penelitian berada pada tingkat aktivitas fisik yang tidak aktif yaitu 46 responden (82,1%) pada kelompok kasus dan 28 responden (60,7%) pada kelompok kontrol. Pasien kanker kolorektal yang memiliki indeks aktivitas fisik aktif memberikan efek preservasi terhadap kanker kolorektal sebesar 0,664 (OR= 0,336; CI 95%=0,121-0,933) (**Tabel 2**). Pasien kanker kolorektal yang tidak aktif dalam melakukan

Tabel 2. Hubungan Faktor Risiko Kanker Kolorektal dengan Kejadian Kanker Kolorektal

Variabel	Kategori	Kasus (n=56)		Kontrol (n=28)		Pv	95% CI	OR
		n	%	n	%			
Usia	≥40 tahun	43	76,8	10	35,7	0,000	2,210-16,042	5,954
	<40 tahun	13	23,2	18	64,3			
Aktivitas fisik	Tidak Aktif	46	82,1	17	60,7	0,033	0,121-0,933	0,336
	Aktif	10	17,9	11	39,3			
Obesitas	Obesitas	9	16,1	7	25,0	0,326	0,189-1,750	-
	Tidak Obesitas	47	83,9	21	75,0			
Konsumsi alkohol	Ya	5	8,9	1	3,6	0,658	0,294-23,821	-
	Tidak	51	91,1	27	96,4			
Status merokok	Sedang	2	3,6	1	3,6	0,998	-	-
	Ringan	15	26,8	10	35,7			
	Tidak Merokok	39	69,6	17	60,7			
Riwaya IBD	Ya	10	17,9	3	10,7	0,529	0,456-7,194	-
	Tidak	46	82,1	25	89,3			

aktivitas fisik lebih rentan untuk terkena kanker kolorektal.

Obesitas menunjukkan tidak adanya asosiasi yang signifikan dengan kejadian kanker kolorektal (Pv=0,326). Secara statistik konsumsi alkohol tidak menunjukkan adanya asosiasi yang bermakna terhadap kanker kolorektal (Pv=0,658). Merokok tidak menunjukkan adanya hubungan dengan kejadian kanker kolorektal (Pv=0,998). Sama halnya dengan riwayat IBD yang tidak menunjukkan adanya hubungan statistik yang signifikan dengan kejadian kanker kolorektal.

Hasil analisis variabel konsumsi serat dan konsumsi lemak pada pasien kanker kolorektal disajikan dalam Tabel 3.

Tabel 3. Hubungan Konsumsi dengan Kejadian Kanker Kolorektal

Variabel	Kasus	Kontrol	Pv
	Mean	Mean	
Konsumsi Serat (g)	12,93	35,35	0,07
Konsumsi Lemak (g)	28,83	35,07	0,71

Diketahui rata-rata konsumsi serat pada kelompok kontrol sebesar 35,35 gram/hari sedangkan pada kelompok kasus sebesar 12,93 gram/hari. Pada hasil analisis bivariat menunjukkan tidak adanya asosiasi antara konsumsi serat dengan kanker

kolorektal (Pv=0,07) (**Tabel 3**).

Rata-rata konsumsi lemak pada kelompok kontrol lebih tinggi (35,07 g/hr) dibandingkan dengan kelompok kasus (28,83 gr/hr). Pada hasil analisis bivariat menunjukkan konsumsi lemak tidak memiliki asosiasi yang signifikan dengan kanker kolorektal (Pv= 0,717).

Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas pasien kanker kolorektal berjenis kelamin perempuan. Secara hormonal perempuan memiliki risiko yang lebih 40% lebih rendah untuk kanker kolorektal dibandingkan dengan laki-laki.⁹ Hal ini disebabkan adanya reseptor esterogen ERβ yang terdapat di dalam hormon esterogen wanita yang memberikan faktor protektif terhadap kanker kolorektal. Esterogen dapat mencegah kanker kolorektal dengan melakukan inhibisi faktor inflamasi IL-6.^{9,10} Pada penelitian ini jumlah pasien kanker kolorektal mayoritas wanita yang telah memasuki masa menopause dimana kadar esterogen dan reseptor esterogen β mulai berkurang yang memicu berkembangnya sel kanker.¹¹ Terdapat konsistensi hasil pada penelitian ini dengan penelitian yang dilakukan oleh Hapsari dan Zhao, *et al.*^{11,12} Kedua penelitian tersebut menunjukkan bahwa kanker kolorektal mayoritas terjadi pada wanita yang telah memasuki masa menopause.

Aktivitas fisik memberikan efek protektif terhadap kanker kolorektal yang ditunjukkan dalam hasil penelitian ini. Mekanisme proteksi aktivitas fisik salah satunya melalui mekanisme imunitas maupun kinerja usus.¹⁴ Aktivitas fisik yang aktif dan teratur dapat meningkatkan sistem imun tubuh yang akan menambah jumlah dari sel *natural killer* dan memperkuat fungsinya sebagai *tumor suppression* sehingga menurunkan risiko kanker dengan mengenali dan mengeliminasi sel abnormal melalui komponen sistem imun yang didapat.¹⁴ Kinerja usus pada seseorang yang melakukan aktivitas fisik teratur dapat meningkatkan motilitas usus dengan merangsang pencernaan sehingga waktu transit makanan dalam kolon berkurang.^{15,16} Selain menjadi faktor protektif, aktivitas fisik juga dapat membantu mempercepat masa perawatan pasien kanker kolorektal dengan mempercepat proses penyembuhan dan memberikan rasa nyaman.¹⁷⁻²⁰

Penelitian ini tidak menunjukkan adanya hubungan antara serat dengan kejadian kanker kolorektal dikarenakan pengukuran konsumsi dilakukan ketika subjek penelitian sudah menjadi pasien sehingga konsumsi makanan dipengaruhi oleh faktor ketidakpatuhan pasien dan penanganan asupan khusus pada pasien. Hasil tersebut seiring dengan hasil pengkajian yang dilakukan oleh Slattery *et al.*, dimana konsumsi serat tidak memiliki keterkaitan dengan perkembangan kanker kolorektal secara signifikan.^{12,21-23} Konsumsi serat yang rendah dapat mengurangi perlindungan sel terhadap efek karsinogen karena enzim yang dapat meningkatkan dan memelihara pertumbuhan sel berkurang.¹⁶ Selain itu, konsumsi serat dapat mengurangi kontak antara substansi karsinogen dengan mukosa usus, dengan cara meningkatkan massa feses atau dengan memperpendek waktu transit isi usus melalui kolon dan rektum dalam hal ini selulosa paling efektif.²³⁻²⁵

Hasil lain yang menunjukkan tidak adanya keterkaitan yaitu konsumsi lemak dengan kanker kolorektal. Secara konsisten

konsumsi lemak, SFA, PUFA dan MUFA tidak menunjukkan hasil yang berhubungan dengan risiko kanker kolorektal.²⁶ Akan tetapi secara teori lemak dapat berhubungan dengan risiko kanker kolorektal. Lemak yang berada di saluran pencernaan (usus sampai rektum) akan dipecah menjadi asam empedu yaitu asam deoksikolat dan litikolat oleh bakteri. Dimana kedua asam empedu tersebut bersifat karsinogenik.²⁴

Obesitas tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan dengan kejadian kanker kolorektal. Penelitian sejalan yaitu penelitian yang dilakukan oleh Mahfoud, *et al.* Pada beberapa penelitian terdahulu memperoleh hasil yang berbeda akibat variasi dalam teknik pengukuran, alat atau instrumen yang digunakan serta penentuan nilai dalam kategorisasi.²⁷ Obesitas meningkatkan sirkulasi estrogen dan menurunkan sensitivitas insulin yang dapat mempengaruhi risiko kanker dan berhubungan dengan penimbunan adipositas abdomen.²⁸

Mayoritas responden dalam penelitian ini tidak mengkonsumsi alkohol. Hasil analisis tidak menunjukkan adanya interaksi yang signifikan antara konsumsi alkohol dengan kanker kolorektal tetapi memberikan peluang yang cukup tinggi. Penelitian Zhao, *et al.*, menunjukkan hal yang sejalan, tetapi akan berbeda kondisi jika terdapat faktor pendukung seperti obesitas dan rendahnya konsumsi serat.^{13,27,29} Alkohol memberikan kontribusi sebesar 13% dalam peningkatan risiko kanker kolorektal. Semakin banyak konsumsi alkohol maka semakin tinggi risiko untuk kanker kolorektal.³⁰ Mekanisme konsumsi alkohol terjadi melalui penekanan kekebalan, keterlambatan perbaikan DNA, aktivasi prokarsinogen hati dengan menginduksi enzim sitokrom P-450, atau perubahan dalam komposisi asam empedu.³¹

Status merokok tidak menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik dalam penelitian ini. Hasil ini sejalan dengan meta analisis pada studi kohort prospektif sebelumnya dimana baik pada wanita maupun pria yang merokok >20 batang perhari selama >20 tahun mengalami

peningkatan risiko kanker kolorektal, namun tidak signifikan secara statistik.³² Hal yang sama juga ditunjukkan pada penelitian di Kuwait dan di Indonesia tepatnya di RSCM.^{33,34} Efek yang diakibatkan oleh rokok relatif lebih kecil pada kejadian kanker kolorektal dibandingkan dengan kanker pada saluran pernafasan.³²

Hasil penelitian menunjukkan bahwa riwayat IBD tidak berhubungan dengan kejadian kanker kolorektal. Persamaan hasil penelitian tersebut juga dapat dilihat pada penelitian yang dilakukan oleh El Taher, *et al.*, dimana hasil menunjukkan bahwa tidak ada hubungan, tetapi memberikan kontribusi sebesar 2,02 kali lebih berisiko dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat IBD.³⁵ Pasien dengan kolitis ulserativa dan penyakit Crohn memiliki peningkatan risiko terkena kanker kolorektal. Mengenai mekanisme karsinogenesis, sekarang telah diketahui bahwa perubahan molekuler yang bertanggung jawab untuk kanker kolorektal sporadis, yaitu ketidakstabilan kromosom, ketidakstabilan mikrosatelit dan hipermetilasi, juga berperan dalam karsinogenesis kolon yang terkait dengan colitis.³⁶ Variasi hasil penelitian yang diperoleh dilatarbelakangi oleh adanya perbedaan penentuan status riwayat IBD yang dilakukan.

Kesimpulan

Faktor yang memberikan kontribusi dalam kejadian kanker kolorektal adalah usia dan aktivitas fisik. Dimana aktivitas fisik memberikan efek protektif terhadap kejadian kanker kolorektal. Aktivitas fisik yang teratur penting untuk dilakukan karena dapat mencegah terjadinya kanker kolorektal. Oleh karena itu, diharapkan masyarakat umum dapat melakukan aktivitas fisik secara rutin dan bagi masyarakat yang memiliki risiko tinggi terhadap kanker kolorektal dapat segera melakukan deteksi dini kanker kolorektal.

Saran

Faktor gaya hidup merupakan

merupakan faktor yang memiliki kontribusi cukup besar dalam perkembangan kanker kolorektal. Gaya hidup seseorang dipengaruhi oleh banyak aspek. Bagi masyarakat diharapkan dapat melakukan deteksi dini kanker kolorektal khususnya pada seseorang yang memiliki risiko tinggi serta umum dapat melakukan aktivitas fisik secara rutin minimal 150 menit aktivitas fisik dengan intensitas sedang atau 75 menit dengan intensitas kuat setiap minggu atau dapat dilakukan dengan kombinasi keduanya. Diharapkan peneliti selanjutnya dapat meneliti faktor yang mempengaruhi gaya hidup terhadap kejadian kanker kolorektal.

Daftar Pustaka

1. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019 [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2017. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2017-2019.pdf>
2. Globocan. Colorectal cancer. In: International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2018. Available from: http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf
3. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization [Internet]. 2013;102. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf
4. Lo A-C, Soliman AS, Khaled HM, Aboelyazid A, Joel K. Greenson. Lifestyle, Occupational, and Reproductive Factors and Risk of Colorectal Cancer. NIH public Access [Internet]. 2011;53(5):830-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223860/>
5. Kemenkes RI. Rumah Sakit Pelaksana Registrasi Kanker dan Rumah Sakit Pusat Pengendali Data Beban Kanker Nasional. In: Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK0202/MENKES/410/2016. 2016. p. 1-56.
6. Fardet A, D Pecollo N, Touvier M, L Martel P. Do alcoholic beverages, obesity and other nutritional factors modify the risk of familial colorectal cancer? A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2017;119(September):94-112. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.001>

7. Patel SG, Ahnen DJ. Familial Colon Cancer Syndrome: an Update of a Rapidly Evolving Field. *Curr Gastroenterol* [Internet]. 2013;14(3):577–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23526163>
8. National Cancer Institute. 24-hour Dietary Recall (24HR) At a Glance | Dietary Assessment Primer [Internet]. 2014. Available from: <https://dietassessmentprimer.cancer.gov/profiles/recall/index.html>
9. Chlebowski RT, Wende JW, Ritenbaugh C, Hubbell A, Ascensao J, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;(350):991–1004. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoA032071?articleTools=true>
10. Hendifar A, Yang D, Lenz F, Lurje G, Pohl A, Lenz C, et al. Gender Disparities in Metastatic Colorectal Cancer Survival. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2010;15(20):6391–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2779768/>
11. Chojjookhuu N, Hino S, Oo PS, Batmunkh B, Hishikawa Y. The role of estrogen receptors in intestinal homeostasis and disease. 2016;1–8.
12. Hapsari PK. Hubungan asupan serat, lemak, dan kalsium dengan kejadian karsinoma kolorektal di semarang. 2016; Available from: <https://www.neliti.com/id/publications/97462/hubungan-asupan-serat-lemak-dan-kalsium-dengan-kejadian-karsinoma-kolorektal-di>
13. Zhao J, Halfyard B, Roebathan, West BR, Buehler S, Sun Z, et al. Tobacco Smoking and Colorectal Cancer: A Population-based Case-control Study in Newfoundland and Labrador. *Can J Public Heal* [Internet]. 2010;101(4):281–9. Available from: http://sfx.scholarsportal.info/guelph/docview/763129306?accountid=11233%0Ahttp://sfx.scholarsportal.info/guelph?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ%3Acbcacomplete&atitle=Tobacco+Smoking+and+Colorectal+C
14. Wiharja A. The New Perspective of Exercise as a Breast Cancer Therapy. 2016;1(3):287–95. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/43fc/7434a4a75e5cf62f5a251fcca94401945612.pdf>
15. Song B, Cho KO, Jo Y, Oh JW, Kim YS. Colon transit time according to physical activity level in adults. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(1):64–9.
16. Corwin EJ. *Buku Saku Patofisiologi*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2001.
17. Vulpen JK, MJ V, Bisschop CN, N T, Buijs B, FJ B, et al. Effects of an Exercise Program in Colon Cancer Patients undergoing Chemotherapy. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 2016;48:767–75. Available from: https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2016/05000/Effects_of_an_Exercise_Program_in_Colon_Cancer.1.aspx
18. Kaplan MA. Effect of exercise on colorectal cancer prevention and treatment. 2019;11(5):348–67. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6522766/#:~:text=Physical activity may prevent approximately,colorectal cancer \(CRC\) diagnosis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6522766/#:~:text=Physical activity may prevent approximately,colorectal cancer (CRC) diagnosis.)
19. Eyl RE, Xie K, Gallenkamp LK, Brenner H, Arndt V. Quality of life and physical activity in long-term (≥ 5 years post-diagnosis) colorectal cancer survivors - systematic review. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2018;16(1):1–13. Available from: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-018-0934-7>
20. Cramp F, B Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Nov 14 [cited 2019 Sep 15];(11). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006145.pub3>
21. Slattery ML, Curtin K, Sweeney C, Levin TR, Potter J, Wolff RK, et al. Diet and lifestyle factor associations with CpG island methylator phenotype and BRAF mutations in colon cancer. *Int J Cancer* [Internet]. 2007;120(3):656–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17096326/>
22. Afrah NA. Hubungan Asupan Kalsium dan Serat dengan Kejadian Kanker Kolorektal. 2014; Available from: <http://etd.repository.ugm.ac.id/penelitian/detail/73319>
23. Han C, Shin A, Lee J, Lee J, Park JW, Oh JH, et al. Dietary calcium intake and the risk of colorectal cancer: A case control study. *BMC Cancer* [Internet]. 2015;15(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1963-9>
24. Tamba E. Karsinogenesis Kanker Kolorektal, Hubungannya dengan Diet dan Mikroflora Usus [Internet]. Vol. 18, *Jurnal Kedokteran Meditek*. 2012. p. 25–34. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/908>
25. Winaktu GJ. Peran Serat Makanan dalam Pencegahan Kanker Kolorektal. *J Kedokt M* [Internet]. 2011;17(43):17–25. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Ked/article/viewFile/203/199>
26. Kim M, Park K. Dietary Fat Intake and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. 2018; Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6315498/>
27. Mahfouz EM, Sadek RR, Abdel-Latif WM, Mosallem FAH, Hassan EE. The role of dietary and lifestyle factors in the development of colorectal cancer: Case control study in Minia, Egypt. *Cent Eur J Public Health* [Internet]. 2014;22(4):215–22. Available from: <https://doi.org/10.21101/cejph.a3919>
 28. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, et al. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349764/>
 29. Bardou M, Montembault S, Giraud V, Balian A, Borotto E, Houdayer C, et al. Excessive alcohol consumption favours high risk polyp or colorectal cancer occurrence among patients with adenomas: A case control study. *Gut* [Internet]. 2002;50(1):38–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773084/>
 30. Wang Y, Duan H, Yang H, Lin J. Original Article A pooled analysis of alcohol intake and colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2015;8(5):6878–89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509170/pdf/ijcem0008-6878.pdf>
 31. Kune GA, Vitetta L. Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutr Cancer* [Internet]. 1992;(18):97–111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1437657/>
 32. Tsoi KKF, Pau CYY, Wu WKK, Chan FKL, Griffiths S, Sung JY. Cigarette Smoking and the Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009;7(6):682–688.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.02.016>
 33. Alsheredah N, Akhtar S. Diet, obesity and colorectal carcinoma risk: results from a national cancer registry- based middle-eastern study. *Alsheredah Akhtar BMC Cancer* 181227 [Internet]. 2018;1–10. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-5132-9>
 34. Swarjana IK. Metodologi Penelitian Kesehatan : Tuntutan Praktik Pembuatan Proposal Penelitian untuk Mahasiswa Keperawatan, Kebidanan dan Profesi Bidang Kesehatan Lainnya. Edisi Revi. Bendatu M, editor. Yogyakarta: CV. ANDI OFFSET; 2015.
 35. El-taher SM, Alenezy A, Salama BMM, Taha MM. Risk Factors of Colorectal Cancer ; A Case-Control Study. *Egypt J Community Med* [Internet]. 2016;34(1):1–15. Available from: https://ejcm.journals.ekb.eg/article_643.html
 36. Triantafyllidis JK, Nasioulas G, Kosmids PA. Colorectal Cancer and Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Risk Factors, Mechanisms of Carcinogenesis and Prevention Strategies. *Anticancer Res* [Internet]. 2009;29:2727–38. Available from: <http://ar.iiarjournals.org/content/29/7/2727.full.pdf%5Cnpapers3://publication/uuid/11F05AF6-F4B7-4501-A713-9B2003382084>