

**HUBUNGAN ANTARA USIA DAN JENIS KELAMIN DENGAN
DERAJAT DIFERENSIASI KANKER KOLOREKTAL PADA
LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI
RSUD DR. SOEDARSO**

S
Winni Fattarini¹, Heru Fajar Trianto², Sari Eka Pratiwi³
¹⁻³ Universitas Tanjungpura
Email: i4061222008@student.untan.ac.id

ABSTRAK

Menurut pemeringkatan secara global di dunia, kanker kolorektal paling sering dijumpai pada laki-laki di urutan keempat dan pada wanita di urutan ketiga. Beberapa faktor klinikopatologik diketahui berperan sebagai indikator prognosis kanker ini, di antaranya usia, jenis kelamin, dan derajat diferensiasi histologis. Penelitian ini mengevaluasi hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan derajat diferensiasi kanker kolorektal berdasarkan data dari Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soedarso. Desain penelitian menggunakan pendekatan observasional analitik dengan metode potong lintang. Data diperoleh dari 207 pasien yang dipilih melalui teknik total sampling dan analisis dengan uji *Chi Square*. Hasil penelitian menunjukkan nilai *p* untuk hubungan usia dengan derajat diferensiasi sebesar 0,124 dan hubungan jenis kelamin dengan derajat diferensiasi sebesar 0,366. Dengan demikian, tidak terdapat hubungan bermakna antara usia maupun jenis kelamin dengan derajat diferensiasi kanker kolorektal pada laboratorium tersebut.

Kata Kunci: usia, jenis kelamin, derajat diferensiasi, kanker kolorektal

ABSTRACT

Colorectal cancer is the fourth most prevalent cancer in males and the third most common in women globally. Several clinicopathological factors are recognized as prognostic indicators of colorectal cancer, including age, sex, and histological grade of differentiation. Using data from Dr. Soedarso Regional General Hospital's Anatomical Pathology Laboratory, this study examines the association between age and sex and histological grade of differentiation in colon cancer patients. The research used an observational analytic design with a cross-sectional methodology. A total of 207 patients were enrolled via complete sampling and evaluated using the Chi-square test. The findings revealed p-values of 0.124 for the association between age and differentiation grade and 0.366 for the relationship between gender and differentiation grade. These findings show that there is no statistically significant relationship between age or gender and the degree of differentiation in colorectal cancer cases at the mentioned laboratory.

Keywords: age, gender, degree of differentiation, colorectal cancer

LATAR BELAKANG

Kanker kolorektal termasuk dalam jenis kanker yang sering ditemukan, menempati posisi keempat terbanyak pada laki-laki (setelah paru, prostat, dan lambung) serta peringkat ketiga pada perempuan (setelah payudara dan serviks). Tahun 2008, penyakit ini diperkirakan menyumbang 9,4% dari kasus kanker di dunia, dengan lebih dari 1.000.000 kasus baru yang terdiagnosis per tahun.[1,2] Pusat Patologi di Indonesia tahun 2013 menginformasikan bahwa kanker rektum menempati urutan kelima pada laki-laki dengan jumlah 1.580 kasus, dan kanker kolon berada di urutan kesembilan dengan 1.123 kasus. Pada perempuan, kanker rektum berada di posisi keempat (1.585 kasus), sedangkan kanker kolon tetap di urutan kesembilan (1.101 kasus).[3,5]

Faktor klinikopatologik seperti usia, jenis kelamin, dan derajat diferensiasi diketahui memiliki peran dalam menentukan prognosis kanker kolorektal.[6] Sekitar 90% kasus baru serta 93% kematian akibat kanker kolorektal terjadi pada individu berusia ≥ 50 tahun.[7] Derajat diferensiasi histopatologik termasuk indikator prognostik yang sangat signifikan.[1,2] Klasifikasi yang digunakan berdasarkan pedoman WHO untuk tumor saluran cerna membagi derajat diferensiasi menjadi tiga, yaitu *well differentiated*, *moderately differentiated*, dan *poorly differentiated*. [8] Diferensiasi histologis yang buruk dianggap sebagai salah satu faktor yang paling merugikan dalam prognosis kanker kolorektal. Oleh karena itu, penilaian histologis wajib dicantumkan dalam laporan patologi pada kasus kanker kolorektal sebagai bagian dari praktik medis rutin.[9] Hingga saat ini belum ditemukan penelitian sebelumnya di wilayah Kalimantan Barat yang secara khusus mengevaluasi hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan derajat diferensiasi kanker kolorektal.

METODOLOGI PENELITIAN

Lokasi penelitian ditetapkan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soedarso. Digunakan pendekatan observasional analitik dengan metode potong lintang. Sampel penelitian terdiri atas seluruh pasien

kanker kolorektal yang memiliki data rekam medis lengkap pada periode tahun 2017 hingga 2020. Digunakan teknik *total sampling*, sampel dikecualikan apabila pasien yang terdiagnosis kanker kolorektal tidak memiliki data hasil pemeriksaan patologi anatomi. Variabel independen diantaranya usia dan jenis kelamin, sedangkan variabel dependen adalah derajat diferensiasi kanker kolorektal yang ditemukan pada pasien selama periode tersebut.

Analisis univariat dilakukan terhadap variabel usia dan jenis kelamin sebagai variabel bebas, serta derajat diferensiasi kanker sebagai variabel tergantung.[10] Analisis bivariat menggunakan *Chi-square*. [11] Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soedarso telah memberikan persetujuan, dengan nomor surat keterangan etik: 02/RSUD/KEPK/I/2022.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian pada tabel 1 menunjukkan terdapat total 207 data pasien kanker kolorektal di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soedarso tahun 2017-2020. Jumlah pasien kanker kolorektal terbanyak adalah pada tahun 2020 yaitu berjumlah 72 orang (34,8%).

Tabel 1 Daftar distribusi frekuensi relatif pasien kanker kolorektal pertahun

Tahun	Jumlah	Persentase (%)
2017	40	19,3
2018	36	17,4
2019	59	28,5
2020	72	34,8
Total	207	100

Berdasarkan tabel 2 diketahui usia termuda pasien adalah 12 tahun sedangkan yang tertua berusia 86 tahun. Berdasarkan rumus *sturgess*, penggolongan usia terbagi dalam interval 10 tahun. Kasus kanker kolorektal terus mengalami peningkatan yang cukup besar dimulai dari rentang usia 32-41 tahun (13,5%) sampai puncak peningkatannya ditemukan pada rentang 52-61 tahun (30,4%). Proses penuaan yang berlangsung dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya mutasi atau penyimpangan sel, yang pada gilirannya berkontribusi pada munculnya penyakit degeneratif pada individu yang lebih tua.[12] Temuan ini sejalan

dengan temuan Gunasekaran *et al.*, yang mendapatkan kelompok usia terbanyak adalah mereka yang berusia antara 50-60 tahun.[13] Kondisi ini dapat dipicu oleh peningkatan risiko kanker yang terjadi secara tajam setelah usia 40 tahun, dengan 90% kasus muncul di atas 50 tahun.[12] Penelitian juga mencatat kasus kanker kolorektal pada usia termuda yaitu 12 tahun, yang menunjukkan adanya pergeseran tren usia untuk kejadian kanker kolorektal. Faktor-faktor yang berperan dalam pergeseran ini termasuk kombinasi antara faktor genetik dan perubahan gaya hidup, terutama pola makan yang lebih mengarah ke pola makan negara Barat.[12]

Tabel 2 Daftar distribusi frekuensi relatif pada rentang usia pasien

Rentang usia (Tahun)	2017	2018	2019	2020	Jumlah	(%)
12-21	1	0	1	0	2	1
22-31	2	1	5	2	10	4,8
32-41	7	5	7	9	28	13,5
42-51	10	8	15	16	49	23,7
52-61	10	10	17	26	63	30,4
62-71	8	9	12	12	41	19,8
72-81	2	2	2	5	11	5,3
82-91	0	1	0	2	3	1,4
Total	40	36	59	72	207	100

Pola makan negara barat (*western*) yang rendah serat dan tinggi lemak/gula, telah terbukti menginduksi peradangan dan dysbiosis usus, yang meningkatkan risiko kanker kolorektal onset dini. Hubungan antara minuman manis dan risiko onset dini kanker kolorektal mendukung hipotesis bahwa konsumsi sirup jagung fruktosa tinggi, pemanis utama dalam minuman sejak 1980-an, dapat mempercepat tumorigenesis usus. Penelitian juga menunjukkan asosiasi dengan makanan penutup manis, makanan cepat saji, dan makanan kaleng, yang mungkin dipengaruhi oleh kandungan gula rafinasi, garam, lemak jenuh, serta bahan kimia tambahan selama pengolahan dan pengemasan. Selain itu, penggunaan pengganti gula rendah kalori seperti sucralose dapat mempengaruhi mikrobiota usus, yang berpotensi berperan dalam peningkatan risiko kanker.[12]

Berdasarkan tabel 3 diketahui Mayoritas pasien dengan jenis kelamin Perempuan. Hal ini dijelaskan dengan pelaporan hasil dari tahun 2017-2020, yaitu dengan total sebanyak 107 kasus terjadi pada perempuan (51,7%) dan 100 kasus terjadi pada laki-laki (48,3%).

Tabel 3 Daftar distribusi frekuensi relatif pada jenis kelamin pasien

Jenis kelamin	2017	2018	2019	2020	Jumlah	Persentase (%)
Laki-laki	20	17	28	35	100	48,3
Perempuan	20	19	31	37	107	51,7
Total	40	36	59	72	207	100

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa penderita kanker kolorektal sebagian besar adalah perempuan. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya di RSUP Sanglah, Bali (2016) dan RS Hasan Sadikin, Bandung (2012), yang juga menemukan dominasi pasien perempuan.[15] Banyak pasien wanita dengan usia > 50 tahun telah mencapai menopause. Turunnya kadar estrogen endogen saat menopause berpotensi menurunkan aktivitas antineoplastik terhadap kanker kolorektal.[15] Penurunan kadar estrogen pada masa menopause diduga memengaruhi penurunan aktivitas antineoplastik estrogen terhadap kanker kolorektal. Secara genetik, perempuan juga lebih sering mengalami mutasi pada BRAF V600E dan *CpG island methylator phenotype (CIMP)-high*, yang berhubungan dengan pembentukan sessile serrated polyps (SSP). Selain itu, wanita memiliki frekuensi mutasi KRAS yang lebih tinggi pada kodon 12, yang dikaitkan dengan pertumbuhan adenoma yang lebih agresif.[16]

Tabel 4 menunjukkan derajat diferensiasi terbagi menjadi 3 yaitu, *well differentiated*, *moderate differentiated*, dan *poorly differentiated*. Sebanyak 187 (90,34%) kasus untuk *well differentiated*, dan masing-masing 10 kasus untuk *moderate differentiated* dan *poorly differentiated* (4,83%).

Tabel 4 Daftar distribusi frekuensi relatif pada derajat diferensiasi kanker pasien

Derajat Diferensiasi	2017	2018	2019	2020	Jumlah	Persentase (%)
<i>Well differentiated</i>	37	30	53	67	187	90,34
<i>Moderate differentiated</i>	2	3	3	2	10	4,83
<i>Poorly differentiated</i>	1	3	3	3	10	4,83
Total	40	36	59	72	207	100

Mayoritas pasien memiliki derajat diferensiasi baik (*well differentiated*). Temuan ini konsisten dengan penelitian oleh Devianti L dan Agus S (2019) [17], Novitasari dan Mulyadi IK (2014) [18], serta Gotra IM dan Moestikaningsih (2012)[19], serta Jayadi *et al* tahun (2013) [20], yang juga melaporkan bahwa derajat diferensiasi baik paling banyak ditemukan pada penderita kanker kolorektal. Derajat diferensiasi (*grading*) adalah hasil evaluasi mikroskopis sel kanker berdasarkan jumlah sel yang mengalami mitosis, kesamaan bentuk sel ganas dengan sel asal dan susunan homogenitas sel. Derajat diferensiasi dari kanker kolorektal dapat menentukan tingkat ganasnya suatu neoplasma.[22]

Hasil pada tabel 5 menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan derajat diferensiasi pasien kanker kolorektal. Hal ini didasarkan pada analisis uji statistik yang telah dilakukan. Hasil dari analisis tersebut diperoleh yaitu nilai $p = 0,124$. Dari sebaran data yang ada pada pasien dengan 8 kategori penggolongan usia, memiliki potensi yang hampir sama untuk menderita kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi *well differentiated*. [10,11] Hal ini memiliki kesamaan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Novitasari dan Mulyadi IK (2014), karena tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan derajat diferensiasi.[18]

Tabel 5 Hubungan usia dengan derajat diferensiasi kanker pasien

Rentang usia (Tahun)	Derajat Diferensiasi			Total		P value
	<i>Well differentiated</i>	<i>Moderate differentiated</i>	<i>Poorly differentiated</i>	jumlah	%	
12-21	1	0	1	2	1	0,124
22-31	10	0	0	10	4,8	
32-41	23	1	4	28	13,5	
42-51	45	2	2	49	23,7	
52-61	59	2	2	63	30,4	
62-71	36	4	1	41	19,8	
72-81	10	1	0	11	5,3	
82-91	3	0	0	3	1,4	
Total	187	10	10	207	100,0	

Berdasarkan penelitian Malik UK, *et al* (2022) juga diperoleh tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dan derajat diferensiasi. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa dari data jumlah pasien usia < 45 tahun dan 65 tahun tidak memiliki perbedaan yang signifikan.

Meningkatnya jumlah penderita kanker kolorektal dengan derajat tinggi pada usia muda dapat disebabkan oleh faktor genetik dan epigenetik, gaya hidup, kecepatan dalam menegakkan diagnosis yang berkaitan dengan pelaksanaan skrining, pemilihan terapi, dan akses fasilitas kesehatan yang mendukung terapi. Peningkatan pelaksanaan kegiatan skrining pada pasien dengan keluhan terkait organ kolorektal merupakan cara yang efektif untuk mendeteksi dini lesi prekursor yang dapat berkembang menjadi kanker sehingga dapat ditemukan dan diobati lebih cepat dan tepat untuk prognosis yang lebih baik.[27] Terjadinya peningkatan kejadian kanker kolorektal di usia tua dapat diakibatkan oleh penurunan imunitas dan akumulasi mutasi DNA.[23, 24]

Hasil penelitian pada tabel 6 menunjukkan bahwa derajat diferensiasi yang mayoritas ditemukan pada pasien laki-laki adalah *well differentiated* yang berjumlah 88 pasien dengan presentase 47,1%. Hubungan kedua variabel yaitu antara jenis kelamin dengan derajat diferensiasi kanker kolorektal pasien diuji statistik dengan menggunakan uji *Chi square*, didapat *p value* = 0,366 ($\alpha > 0,05$) yang berarti tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan derajat diferensiasi kanker kolorektal.

Tabel 6 Hubungan jenis kelamin dengan derajat diferensiasi kanker

Jenis kelamin	Derajat Diferensiasi			Total		P value
	<i>Well differentiated</i>	<i>Moderate differentiated</i>	<i>Poorly differentiated</i>	jumlah	%	
Laki-laki	88	5	7	100	48,3	0,366
Perempuan	99	5	3	107	51,7	
Total	187	10	10	207	100,0	

Sebaran data antara pasien laki-laki dan perempuan memiliki peluang yang hampir sama mengalami kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi *well differentiated*. [10,11] Hasil pada penelitian ini memiliki kesamaan dengan hasil penelitian Devianti L dan Agus S (2019). Penelitian tersebut menyebutkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan derajat diferensiasi. [17,28] Berdasarkan penelitian oleh Malik UK, *et al* (2022) juga didapatkan tidak adanya hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dan derajat diferensiasi kanker kolorektal. Penelitian tersebut menyatakan tidak terdapat perbedaan bermakna dari derajat histologi baik pada derajat rendah

maupun derajat tinggi mengenai jenis kelamin. Perbedaan jumlah pasien yang dibedakan dari jenis kelamin mengarah pada hormon seks yang berimplikasi pada inisiasi dan perkembangan kanker kolorektal. Pasien pra-menopause memiliki *5-year survival rate* yang lebih baik daripada pasien pria pada usia yang sama, dan wanita yang lebih muda (<45 tahun) menunjukkan angka kematian yang lebih rendah dibanding wanita yang lebih tua (>50 tahun). Selain faktor hormonal, perbedaan genetik dan epigenetik tertentu antara jenis kelamin dapat menentukan risiko kanker kolorektal. Fenotip metilasi CpG *island* yang tinggi, lokasi tumor, jenis kelamin, dan diferensiasi tumor merupakan faktor prognostik untuk kanker kolorektal. Fenotip metilasi CpG *island* yang tinggi berkaitan dengan lokasi tumor yang menunjukkan tingginya jumlah pasien wanita dengan tumor di usus besar kanan. Fenotipe mutilator CpG *island* yang tinggi juga berhubungan dengan usia yang lebih tua, diferensiasi yang buruk, dan mutasi BRAF.[27]

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Tidak terdapat hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan derajat diferensiasi kanker kolorektal melalui hasil pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soedarso periode tahun 2017-2020.

Saran

Saran peneliti berdasarkan penelitian ini agar dapat dilanjutkan oleh mahasiswa kesehatan dengan menganalisis hubungan antar variabel derajat diferensiasi kanker dengan faktor risiko lainnya seperti riwayat penyakit penyerta atau terdapat paparan karsinogen.

DAFTAR PUSTAKA

1. Goldblum J, editor (penyunting). Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. Edisi ke-3. Philadelphia: Elsevier; 2015.hlm.737-62.
2. Pai RK, Gonzalo DH, Schaffer DF. Epithelial neoplasms of the colon. Dalam: Fenoglio-Preiser's Gastrointestinal Pathology. Edisi ke-4. Philadelphia: Wolters Kluwe; 2017.hlm.855-27.

3. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Kanker di Indonesia tahun 2013, data histopatologik. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia; 2017.
4. Yusra CA. Gambaran Pasien Kanker Kolorektal Di Rsud Dr. Soedarso Pontianak Periode Tahun 2006-2010. Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura. 2013;2(1).
5. Winanda W. Pola Distribusi Pasien Kanker Kolorektal di Ruang Rawat Inap RSU Dr. Soedarso Pontianak Tahun 2007-2011. Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura. 2013;1(1).
6. Sjo OH. Prognostic factors in colon cancer [tesis]. Oslo: University of Oslo; 2012.p.25-31.
7. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis : A review of mechanisms. Cancer Biol Med Journal. 2016;13(1):120-35.
8. Minhajat R, Benyamin AF, Miskad UA. The Relationship Between Histopathological Grading and Metastasis in Colorectal Carcinoma Patients. Nusantara Medical Science Journal, 2020;51-60.
9. Barresi V, Bonetti LR, Leni A, Caruso RA, Tuccari G. Histological grading in colorectal cancer: new insights and perspectives. Cellular and Molecular Biology Journal. 2015;1059-67.
10. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi 4. Jakarta: Sagung Seto; 2011.
11. Syahdrajat T. Panduan Penelitian Untuk Skripsi Kedokteran & Kesehatan. Yogyakarta: Rizky Offset; 2019.
12. Zannah SJ, Murti IS, Sulistiawati S. Hubungan Usia dengan Stadium Saat Diagnosis Penderita Kanker Kolorektal di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda: Relationship of Age and Stadium when Diagnosed of Cholorectal Cancer at RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Jurnal Sains dan Kesehatan. 2021 Oct 31;3(5):701-5.
13. Gunasekaran V, Ekawati NP, Sumadi IW. Karakteristik klinikopatologi karsinoma kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia tahun 2013-2017. Jurnal Intisari Sains Medis. 2019 Dec 1;10(3).
14. Low EE, Demb J, Liu L, Earles A, Bustamante R, Williams CD, Provenzale D, Kaltenbach T, Gawron AJ, Martinez ME, Gupta S. Risk factors for early-onset colorectal cancer. Gastroenterology Journal. 2020 Aug 1;159(2):492-501.
15. Dwijayanthi NK, Dewi NN, Mahayasa IM, Wayan I. Karakteristik Pasien Kanker Kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Berdasarkan Data Demografi, Temuan Klinis dan Gaya Hidup. E-Jurnal Medika Udayana. 2020 Jun 4;9(12):70-7.
16. White A, Ironmonger L, Steele RJ, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. BMC cancer. 2018 Dec;18(1):1-1.
17. Devianti L, Agus S. Hubungan antara beberapa faktor prognostik klinikopatologik karsinoma kolorektal di RSUD Dr. Achmad Mochtar Bukittinggi Tahun 2015-2017. Jurnal Kesehatan Andalas. 2019 May 14;8(2):269-74.

18. Novitasari, Mulyadi IK. Hubungan antar parameter klinikopatologis pada karsinoma kolorektal postreseksi: analisis 227 kasus periode tahun 2010- 2014. *Medicina*. 2016;4(1):30-8.
19. Gotra IM, Moestikaningsih. Perbedaan ekspresi Cox-2 pada beberapa parameter klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal. *Jurnal Majalah Patologi Indonesia*. 2012;21(2):17-22.
20. Jayadi T, Harijadi, Tirtoprodjo P. Hubungan ekspresi protein NM23-H1, densitas limfovaskuler peri-tumoral dan invasi limfovaskuler dengan stadium dan diferensiasi histopatologi adenokarsinoma kolorektal. *Jurnal Majalah Patologi Indonesia*. 2013;22(2):1-6.
21. Agustina R, Windarti I, Ramadhian MR, Rahmanisa S, Kurniawaty E. Hubungan Derajat Diferensiasi Histopatologik dengan Rekurensi Kanker Payudara di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Jurnal Majority*. 2017;6(3):1-5.
22. Muhajir HA, Nur IM, Yulianto FA. Gambaran Karakteristik Penderita Kanker Kolorektal di Bagian Patologi Anatomi Rumah Sakit Al-Islam Bandung periode 2012-2016. Bandung: FK Universitas Islam Bandung. 2017 Aug 9:61-71.
23. Pantow RP, Waleleng BJ, Sedli BP. Profil adenokarsinoma kolon di RSUP Prof Dr. RD Kandou dan Siloam Hospitals Periode Januari 2016–Juni 2017. *e-CliniC Journal*, 2017;5(2).
24. Kurniawan T, Zahari A, Asri A. Hubungan Usia dengan Kedalaman Invasi dan Gambaran Histopatologi pada Penderita Karsinoma Kolorektal di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNAND pada Tahun 2008 sampai 2012. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 2017;6(2):351-6.
25. Stidham RW, Higgins PD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2018 May;31(03):168-78.
26. Dahlan MS. Membuat Proposal Penelitian Bidang Kedokteran dan Kesehatan. Edisi 2. Jakarta: Sagung Seto; 2016.p.99-111.
27. Malik UK, Miskad UA, Cangara MH, Soraya GV, Ghaznawie M, Wahid S. Age and Sex Difference Between Low-grade and High-grade Colorectal Adenocarcinoma. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR)*. 2022;62(2):393-8.
28. Bouk LA, Sasputra IN, Wungouw HP, Rante SD. Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Kolorektal di RSUD Prof. Dr. Wz Johannes Kupang. *Cendana Medical Journal (CMJ)*. 2021 Aug 5;9(1):135-40.