



ARTIKEL PENELITIAN

Derajat Toksisitas Trombosit pada Penderita Kanker Kolorektal yang Mendapat Kemoterapi CapeOX

Degrees of Platelets Toxicity in Colorectal Cancer Patients who Received Capeox Chemotherapy

Yusmaidi¹, Rakhmi Rafie², Muhammad Nur³, Bilqis Nabilah⁴

¹Departemen Bedah Digestif Rumah Sakit Abdul Moeloek

²Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati

³Departemen Patologi Klinik Rumah Sakit Pringsewu

⁴Program Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati

Artikel info

Artikel history:

Received; 18 April 2020

Revised: 19 April 2020

Accepted; 22 April 2020

Abstrak

Pengobatan kanker kolorektal salah satunya adalah kemoterapi, Regimen/obat kemoterapi salah satunya adalah CapeOX (Capecitabine + Oxaliplatin). Penggunaan oxaliplatin yang merupakan kemoterapi berbasis platinum memiliki efek samping antara lain berupa toksisitas hematologi (myelosupresi) antara lain ialah kadar trombosit. Trombositopenia adalah jumlah trombosit yang kurang dari 100.000/mm³ hal ini merupakan salah satu toksisitas hematologi yang dapat ditemukan pada pasien kanker kolorektal yang menjalani kemoterapi. Tujuan Penelitian : Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan rerata kadar trombosit pre dan post kemoterapi CapeOX dan derajat toksisitas trombosit pada penderita kanker kolorektal yang mendapat kemoterapi CapeOX. Metode : Penelitian ini berbentuk historical (retrospective) cohort. Sampel penelitian ini adalah 70 pasien yang didapatkan dari perhitungan consecutive sampling. Analisis data menggunakan uji T-Test Berpasangan. Hasil : Usia pasien kanker kolorektal berkisar antara 18 tahun sampai dengan 73 tahun dengan frekuensi tertinggi 56-65 (38,6%). Perbandingan wanita 34(48,6%) dan laki-laki 36(51,4%). Didapatkan jenis operasi paling banyak digunakan adalah Low Anterior Resction sebanyak 40(57,1%). Terdapat penurunan rerata kadar trombosit tertinggi terjadi pada siklus keenam sebesar 54,186/mm³ dengan simpangan baku sebesar 16,127/mm³, dan didapatkan toksisitas trombosit derajat satu pada siklus ke-5 dan ke-6 masing-masing sebanyak 3(4,3%) dan 18(25,7%) dan yang mengalami derajat dua pada siklus ke-5 dan ke-6 masing-masing sebanyak 1(1,4%) dan 10(14,3%).

Abstract

Colorectal cancer treatment one of which is chemotherapy. One of the regimens/chemotherapy medicine is CapeOX (Capecitabine + Oxaliplatin). The use of oxaliplatin which is platinum-based chemotherapy has side effects in the form of hematological toxicity (myelosuppression) one of which is platelet count. Thrombocytopenia is a platelet count of less than 100,000 / mm³this is one of the hematological toxicity that can be found in colorectal cancer patients who received chemotherapy. Research Objective: The purpose of this study was to determine the difference average of platelet levels and pre and post-chemotherapy CapeOX and the form of the degree of platelet toxicity in colorectal cancer patients receiving CapeOX chemotherapy.Method: This study is a historical (retrospective) cohort. The sample of this study was 70 patients obtained from a consecutive sampling calculation. Data analysis using Paired T-Test.Results: The age of colorectal cancer patients ranged from 18 to 73 years, with the highest frequency of 56-65 (38.6%), comparison of female 34 (48.6%) and male 36 (51.4%). The most widely used type of surgery was a Low Anterior Resection of 40 (57.1%). In this study, the highest decrease in platelet levels occurred in the sixth series of 54.186/mm³ with a standard deviation of 16.127/mm³. There was a decrease in average platelet levels highest occurred in the sixth cycle of 54,186 / mm³ with a standard deviation of 16,127 / mm³, and obtained first-degree platelets) toxicity in the 5th and 6th cycles of 3 (4.3%) and 18 (25.7) and who experienced second degree in the 5th and 6th cycles of 1 (1.4%) and 10 (14.3%).

Keywords:

Kanker kolorektal;
Kemoterapi;
Trombosit;

Corresponden author

Email: bilqisnabilah99@gmail.com



artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi CC BY -4.0

Pendahuluan

Trombositopenia didefinisikan sebagai jumlah trombosit yang kurang dari 100.000/mm³ (SI: 0,1 x 10¹²/L). Ketika jumlahnya turun hingga 20.000 sampai 50.000/mm³ (SI: 0,02 sampai 0,05 x 10¹²/L), risiko terhadap perdarahan meningkat. Jumlah kurang dari 20.000/mm³ (SI: 0,02 x 10¹²/L) berkaitan dengan peningkatan risiko terhadap perdarahan spontan dan sering membutuhkan transfusi keping darah (Smeltzer, 2001). Dan hal ini sering terjadi pada pasien-pasien kanker yang dikemoterapi khususnya kanker kolorektal.

Kanker kolorektal adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon dan/atau rectum (*American Cancer Society*, 2014). Insidensi kanker kolorektal di dunia menempati urutan ketiga (1,8 juta per tahun) serta penyebab kematian kedua terbanyak (881.000 kasus) dan juga kejadian dan tingkat kematian yang disebabkan oleh kanker kolorektal meningkat seiring bertambahnya usia. Secara keseluruhan, 90% kasus baru dan 94% kematian terjadi pada umur 50 tahun atau lebih. Pada umur 50 tahun, angka insidensi kanker kolorektal 15 kali lebih tinggi dibandingkan mereka yang berusia 20 sampai 49 tahun (*American Cancer Society*, 2011; *Globocan*, 2018).

Di Asia, kanker kolorektal juga merupakan masalah yang penting karena merupakan penyebab kematian terbanyak keenam. Berdasarkan studi epidemiologi sebelumnya menunjukkan bahwa di Indonesia usia pasien kanker kolorektal lebih muda daripada pasien kanker kolorektal di Negara maju. Lebih dari 30% kasus didapat pada pasien yang berumur 40 tahun atau lebih muda, sedangkan di negara maju, pasien yang umurnya kurang dari 50 tahun hanya 2-8 % saja. Kanker kolorektal merupakan jenis kanker keempat terbanyak. Angka kejadian kanker kolorektal di Indonesia adalah 30.017 kasus baru (19.113 pada laki-laki dan 10.904 pada wanita) dengan angka mortalitas sebanyak 16.034 kasus. (Abdullah, 2012) Di Provinsi Lampung sendiri, khususnya Kota Bandar Lampung juga telah dilakukan penelitian bertempat di RSUD dr. H. Abdul Moeloek yang menunjukkan peningkatan kejadian kanker kolorektal setiap tahunnya. Disebutkan bahwa terdapat 31 kasus pada tahun 2004–2005 dan meningkat menjadi 86 kasus pada tahun 2007–2009 (Harahap, 2019).

Terapi pada kanker kolorektal salah satunya adalah terapi adjuvan. Terapi adjuvan yang dikembangkan adalah dengan kemoterapi dan radioterapi. Radioterapi sebagai terapi adjuvan tidak menunjukkan perbaikan hasil akhir dari penyakit kanker kolorektal. Oleh karena itu kemoterapi adjuvan telah menjadi terapi standar pada tatalaksana kanker kolorektal akibat adanya bukti-bukti ilmiah yang menunjukkan penurunan risiko rekurensi dan kematian. (Kelompok Kerja Kanker Kolorektal Indonesia). Kemoterapi kanker berusaha keras menyebabkan kejadian sitotoksik yang letal atau apoptosis terhadap sel kanker sehingga dapat menghentikan perkembangan tumor. Idealnya, obat-obat anti kanker seharusnya hanya mengganggu proses sel yang bersifat unik pada sel-sel maligna. Sayangnya, sebagian besar obat antikanker saat ini tidak mengenali sel-sel neoplastik secara spesifik, tetapi memengaruhi seluruh jenis sel yang berproliferasi baik yang normal maupun abnormal. Oleh karena itu, hampir seluruh obat kemoterapi mempunyai efek toksik (Harvey RA, 2013) Salah satu efek samping yaitu toksisitas hematologi yang bisa terjadi pada pemberian obat kemoterapi dapat berupa trombositopenia. (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2018)

Pemberian kemoterapi yang menggunakan regimen CapeOX dimana mengandung oxaliplatin sebagai salah satu modalitas terapi kanker telah terbukti dapat memperbaiki hasil pengobatan kanker kolorektal baik untuk meningkatkan angka kesembuhan, ketahanan hidup, maupun masa bebas penyakit dan kualitas hidup penderita. Namun, kemoterapi tersebut juga menyebabkan berbagai efek samping dan komplikasi (Taleghani BM, 2005). Toksisitas hematologi (*myelosupresi*) merupakan efek samping pemberian kemoterapi berbasis platinum (oxaliplatin) yang paling sering ditemukan (25% dengan stadium III-IV) selama tiga siklus pemberian, dibandingkan dengan efek toksik terhadap system lainnya. Karena sifat toksisitas hematologi kemoterapi dapat mengalami efek toksik salah satunya berupa trombositopenia (Huq F, 2009).

Pada obat kemoterapi kanker kolorektal, trombositopenia terjadi karena semakin habisnya megakariosit, menurunnya pelepasan trombosit dari sumsum tulang, atau bertambahnya konsumsi perifer. Setelah menjalani kemoterapi, maka evaluasi sumsum tulang biasanya memperlihatkan penurunan absolut jumlah megakariosit akibat toksisitas langsung (Sugiarti M, 2015).

Metodelogi

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *historical (retrospective) cohort*. Penelitian ini dilaksanakan di Ruang Rafflesia (Ruang kemoterapi) dan Ruang Rekam Medik RSUD DR. H Abdul Moeloek. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari 2020. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh penderita kanker kolorektal yang mendapat kemoterapi CapeOX selama 6 siklus pada tahun 2018-2019

yaitu sebanyak 85, lalu sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *consecutive sampling* yaitu sebanyak 70 sampel. Metode pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian ini adalah pengumpulan data sekunder yang diperoleh dari data rekam medik untuk melihat kadar pre dan post kemoterapi CapeOX sepanjang tahun 2018 hingga 2019.

Data penelitian diolah dengan program *SPSS* dengan menggunakan analisis univariat untuk menjabarkan tabel distribusi variabel penelitian, kemudian dilanjutkan analisis bivariat dengan uji *T-Test* berpasangan untuk mengetahui perbedaan kadar trombosit pre dan post kemoterapi CapeOX.

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Karakteristik Penderita Kanker Kolorektal Pre dan Post Kemoterapi CapeOX

Karakteristik	Frekuensi	(%)
Usia (tahun)		
Anak (0-11)	0	0
Dewasa (12-45)	23	32,9
Lansia (46->65)	47	67,1
Jenis Kelamin		
Wanita	34	48,6
Laki-laki	36	51,4
Jenis Operasi		
<i>Hemicolectomi Dextra</i>	4	5,7
<i>Hemicolectomi Sinistra</i>	7	10,0
<i>Anterior Resection</i>	0	0
<i>Low Anterior Resection</i>	40	57,1
<i>Abdominoperineal Resection</i>	19	27,1

Sumber : data Primer diolah

Tabel 2. Rerata Kadar Trombosit pada Penderita Kanker Kolorektal Pre dan Post Kemoterapi CapeOX

	Pre (x1000/mm ³)	Post (x1000/mm ³)
Siklus ke-1	287.40	271.97
Siklus ke-2	271.97	252.59
Siklus ke-3	252.59	233.24
Siklus ke-4	233.24	209.81
Siklus ke-5	209.81	177.39
Siklus ke-5	177.39	123.20

Sumber: data Primer diolah

Tabel 3. Perbandingan Rerata Kadar Trombosit pada Penderita Kanker Kolorektal Pre dan Post Kemoterapi CapeOX

	Rerata ± SD (/mm ³)	P
Siklus 1 Pre-Post	15.429 ± 6.524	0,000
Siklus 2 Pre-Post	19.100 ± 9.208	0,000
Siklus 3 Pre-Post	19.343 ± 15.542	0,000
Siklus 4 Pre-Post	23.429 ± 12.639	0,000
Siklus 5 Pre-Post	32.429 ± 11.317	0,000
Siklus 6 Pre-Post	54.186 ± 16.127	0,000

Sumber: data Primer diolah

Tabel 4. Derajat Toksisitas Hematologi (Trombosit) ada Penderita Kanker Kolorektal yang mendapat Kemoterapi CapeOX

	Derajat (n (%))				Total
	1	2	3	4	
Siklus ke-1	0	0	0	0	0
Siklus ke-2	0	0	0	0	0
Siklus ke-3	0	0	0	0	0
Siklus ke-4	0	0	0	0	0
Siklus ke-5	3 (4,3%)	1 (1,4%)	0	0	4 (5,7%)
Siklus ke-6	18 (25,7%)	10 (14,3%)	0	0	29 (41,4%)

Sumber: data Primer diolah

Karakteristik Responden

Sampel penelitian ini terdiri dari 70 pasien kanker kolorektal yang mendapat kemoterapi CapeOX. Dari keseluruhan sampel didapatkan usia pasien berkisar 18 tahun sampai dengan 73 tahun, dengan didapatkan frekuensi tertinggi usia pasien 45 sampai > 65 tahun sebanyak 67,6%.

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Izzaty (2015) bahwa pada rentang umur 20-49 tahun pasien yang terdiagnosis kanker kolorektal sebanyak 19 orang (36,5%) dan pada rentang umur 50-79 tahun pasien yang terdiagnosis kanker kolorektal sebanyak 33 orang (63,5%) (Izzaty AH, 2015).

Data tersebut sesuai dengan penelitian *American Cancer Society* (2011) yang menyatakan bahwa angka insidensi kanker kolorektal lebih tinggi pada usia 50 tahun ke atas dibandingkan dengan usia 20-49 tahun (*American Cancer Society*, 2011).

Menurut Lao dan Grady (2012), usia merupakan faktor resiko yang penting dalam perkembangan kanker kolorektal. Kanker kolorektal muncul sebagai salah satu akibat dari akumulasi beberapa perubahan genetik dan epigenetik yang menyebabkan transformasi dari epitel normal menjadi adenokarsinoma (Sakai, 2014).

Pada penelitian ini didapatkan hasil antara penderita kanker kolorektal pada laki-laki lebih besar dibandingkan dengan wanita sebanyak 34 orang (48,6%) dan laki-laki sebanyak 36 orang (51,4%). Insiden kanker kolorektal di Indonesia pada tahun 2018 menurut GLOBOCAN pada laki-laki sebesar 19.113 dan pada wanita sebesar 10.904 kasus. Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Izzaty (2015) dimana didapatkan 52 pasien terdiagnosis kanker kolorektal, dengan 30 pasien laki-laki (57,7%) dan 22 pasien wanita (42,3%). Demikian juga dengan penelitian Wahidin dkk (2012) yang menyatakan bahwa laki-laki lebih sering terserang kanker kolorektal (4.13 per 100.000) dibandingkan dengan wanita (3.15 per 100.000).

Menurut penelitian Lin dkk (2013), banyaknya kejadian kanker kolorektal pada laki-laki berhubungan dengan tingkat estradiol. Estradiol dalam jumlah normal berfungsi dalam spermatogenesis dan fertilitas. Namun, jumlah estradiol yang berlebihan menghambat sekresi protein gonadotropin seperti LH yang selanjutnya akan mengurangi sekresi testosterone. Jumlah testosterone yang tinggi terbukti memiliki hubungan dengan berkurangnya resiko kanker kolorektal.

Dari hasil penelitian ini didapatkan jenis operasi paling sering digunakan terhadap pasien kanker kolorektal adalah *Low Anterior Resection* sebanyak 40 orang (57,1%). Hal ini juga sesuai dengan teori yang disampaikan oleh Li Guo-Liu (2017) dimana *Low Anterior Resection* telah menjadi metode yang lebih banyak dipilih untuk pasien kanker rektal, dan juga *Low Anterior Resection* memiliki hasil yang lebih baik dan lebih menguntungkan dalam hal kualitas hidup pasien pasca operasi kanker rektal dibandingkan dengan metode *Abdomino Peroneal Resection*.

Perbandingan Rerata Kadar Trombosit pada Penderita Kanker Kolorektal Pre dan Post Kemoterapi CapeOX

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan rerata kadar trombosit pre dan post kemoterapi CapeOX, dan juga didapatkan peningkatan perbandingan jumlah rerata kadar trombosit yang mengalami penurunan yaitu dari siklus ke-1 sampai siklus ke-6 dimana pada siklus ke-1 didapatkan rerata kadar trombosit pre dan post kemoterapi CapeOX sebesar 15.429/mm³ dan terus meningkat sampai 54.186/mm³ pada siklus ke-6 dan bermakna secara statistik dengan $p < 0,005$ pada setiap siklus setelah pemberian kemoterapi CapeOX. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mimi Sugiarti di RSUD. DR. H. Abdul Moeloek pada tahun 2015 yaitu dimana terdapat efek samping yang dapat terjadi akibat kemoterapi ialah penurunan kadar trombosit setelah dilakukannya kemoterapi. Kejadian trombositopenia ini akan meningkat karena terpaparnya regimen kemoterapi CapeOX secara berulang.

Depresi sumsum tulang yang dapat mengakibatkan trombositopenia adalah senyawa oksalat yang terdapat pada derivat senyawa berbasis platinum yaitu *oxaliplatin*.¹² Depresi sumsum tulang terjadi karena mekanisme kerja dari senyawa oxaliplatin adalah dengan cara menghambat replikasi DNA dan sintesis RNA. Sitotoksitas dapat terjadi pada tahapan siklus sel manapun, tetapi sel-sel paling rentan terhadap kerja obat ini pada fase sintesis zat dan replikasi DNA. Kerja obat ini juga tidak hanya menyerang sel kanker tetapi menyerang sel yang sedang berproliferasi dengan baik juga akan terganggu, salah satunya yaitu megakariosit menjadi habis/menurun, sehingga pelepasan trombosit dari sumsum tulang juga menurun (Harvey RA, 2013).

Derajat Toksisitas Hematologi (Trombosit) Penderita Kanker Kolorektal yang mendapat Kemoterapi CapeOX

Dari penelitian ini didapatkan insidensi terjadinya toksisitas hematologi (trombosit) setelah dilakukan kemoterapi CapeOX enam siklus seperti pada tabel 4 di mana tidak terjadi toksisitas hematologi (trombosit) pada siklus ke-1 sampai siklus ke-4, tetapi sebanyak 3 pasien (4,3%) mengalami toksisitas hematologi (trombosit) derajat satu pada siklus ke-5 dan terus meningkat hingga siklus ke-6 sebanyak 18 pasien (25,7%). Dan juga pada siklus ke-5 dan siklus ke-6 terdapat toksisitas hematologi (trombosit) derajat dua masing-masing 1 pasien (1,4%) dan 10 pasien (14,3%). Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Faturahman (2017) dimana hampir tiap siklus kemoterapi terjadi toksisitas hematologi (trombosit). Toksisitas merupakan dimana terapi yang ditujukan membunuh sel-sel kanker yang membelah secara cepat, juga mengenai sel-sel normal yang sedang berproliferasi cepat, menyebabkan manifestasi yang toksik. Dalam hal ini toksisitas yang ditunjukkan adalah toksisitas hematologi yaitu depresi sumsum tulang yang menyebabkan trombositopenia. (Harvey RA, 2013)

Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat diambil kesimpulan terdapat perbedaan rerata kadar trombosit berupa penurunan yang bermakna secara statistik post kemoterapi pada siklus pertama sampai siklus ke enam dengan $p < 0,005$, dan didapatkan

peningkatan jumlah penderita yang mengalami toksisitas hematologi(trombosit) seiring dengan penambahan siklus kemoterapi.

Berdasarkan penelitian ini bagi RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung perlu dilakukan pemilihan regimen kemoterapi yang tepat terhadap pasien kanker kolorektal yang menjalani kemoterapi agar meminimalisir penurunan kadar trombosit pada pasien kanker kolorektal yang menjalani terapi, dan juga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut perihal derajat toksisitas hematologi (trombosit) pada penderita kanker kolorektal yang mendapat kemoterapi sehingga dapat diketahui secara pasti regimen kemoterapi mana yang memiliki efek samping paling kecil terhadap penurunan kadar trombosit pada pasien kanker kolorektal yang menjalani kemoterapi sehingga pada saatnya dapat bermanfaat dalam meningkatkan pengetahuan di bidang ilmu kemoterapi khususnya dibidang kanker kolorektal.

Daftar Rujukan

- Abdullah, M., Sudoyo, A. W., Utomo, A. R., Fauzi, A., & Rani, A. A. (2012). Molecular profile of colorectal cancer in Indonesia: is there another pathway?. *Gastroenterology and Hepatology from bed to bench*, 5(2), 71.
- American Cancer Society (2011) Information and Resources about for Cancer: Colorectal Cancer. Diakses pada September 2019. Sumber, <https://www.cancer.org/>
- Smeltzer, S. C., & Bare, B. G. (2001). Buku Ajar Keperawatan Medikal-Bedah, Vol. 3. EGC.
- American Cancer Society (2014) Information and Resources about for Cancer: Colorectal Cancer. Diakses pada September 2019. Sumber, <https://www.cancer.org/>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
- Harahap, ARN. Faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2013-2016. [Tugas Akhir]. Bandar Lampung: Universitas Lampung; 2019.
- Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2013). Farmakologi ulasan bergambar. *Jakarta: EGC*.
- Huq F, Yu JQ, Beale P. Platinum and Other Heavy Metal Compounds in Cancer Chemotherapy. *Studies on New Platinum Compound*. Totowa: Humana Press; 2009.
- Kelompok Kerja Kanker Kolorektal Indonesia (2014). *Pengelolaan Karsinoma Kolorektal, Suatu Panduan Klinis Nasional*.
Sumber: [http://download.ikabdi.org/Panduan_KKR_\(radioterapi_updated\).doc](http://download.ikabdi.org/Panduan_KKR_(radioterapi_updated).doc)
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018) Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Kolorektal. Jakarta:Kementerian Kesehatan
- Hamas Izzaty, A. (2015). *Hubungan Antara Faktor Usia Dengan Kejadian Kanker Kolorektal Di Rsud Moewardi Surakarta Tahun 2010-2013* (Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta)
- Lao, V. V., & Grady, W. M. (2011). Epigenetics and colorectal cancer. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 8(12), 686.
- Taleghani BM, Fontana S, Meyer O, Ahrens N, Novak U, Borner MM, et al. Oxaliplatin-induced immune pancytopenia. *Transfusion*. 2005;45(5):704-8.
- Lin, J. H., Zhang, S. M., Rexrode, K. M., Manson, J. E., Chan, A. T., Wu, K., ... & Buring, J. E. (2013). Association between sex hormones and colorectal cancer risk in men and women. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(4), 419-424.

- Liu, L. G., Yan, X. B., Shan, Z. Z., Yan, L. L., Jiang, C. Y., Zhou, J., ... & Jin, Z. M. (2017). Anorectal functional outcome following laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. *Molecular and clinical oncology*, 6(4), 613-621.
- Sakai, E., Nakajima, A., & Kaneda, A. (2014). Accumulation of aberrant DNA methylation during colorectal cancer development. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(4), 978.
- Sugiarti, M. (2017). Pengaruh Khemoterapi Terhadap Jumlah Trombosit Pasien Penderita Kanker di RS Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Jurnal Analis Kesehatan*, 4(2), 450-455.
- Wahidin, M., Noviani, R., Hermawan, S., Andriani, V., Ardian, A., & Djarir, H. (2012). Population-based cancer registration in Indonesia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(4), 1709-1710.