

**HUBUNGAN USIA DENGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI
KANKER KANDUNG KEMIH DI
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT HAJI ADAM MALIK
PERIODE 2011-2014**

Oleh :

MUHAMMAD FAKHRUR ROZI

120100163



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA**

MEDAN

2015

**HUBUNGAN USIA DENGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI
KANKER KANDUNG KEMIH DI
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT HAJI ADAM MALIK
PERIODE 2011-2014**

KARYA TULIS ILMIAH

**Diajukan Sebagai Salah satu Syarat Untuk Memperoleh
Kelulusan Sarjana Kedokteran**

Oleh :

MUHAMMAD FAKHRUR ROZI

120100163



FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

MEDAN

2015

HALAMAN PENGESAHAN

Nama : **Muhammad Fakhrur Rozi**
NIM : **120100163**
Judul : **Hubungan Usia dengan Gambaran Histopatologi
Kanker Kandung kemih di Rumah Sakit Umum
Pusat Haji Adam Malik Periode 2011-2014**

Pembimbing**Penguji I**

dr.Syah Mirsya Warli, Sp.U
(NIP: 19650505 199503 1 001)

dr.Cut Aryfa Andra, Sp.JP
(NIP: 19811117 200604 2 002)

Penguji II

dr,Ariyati Yosi, Sp.KK
(NIP: 19740906 200801 2 015)

Dekan,
Fakultas Kedokteran
Universitas Sumatera Utara

(Prof.dr.Gontar Alamsyah Siregar, Sp.PD-KGEH)
NIP. 19540220 198011 1 001

ABSTRAK

Kanker kandung kemih merupakan kanker terbanyak kedua setelah prostat pada sistem perkemihan. Kanker ini juga sangat terkait usia dan riwayat kebiasaan merokok. Seiring dengan meningkatnya usia, penderita kanker kandung kemih juga meningkat. Diperkirakan terdapat 429.793 penderita kanker kandung kemih di dunia dengan tingkat mortalitas 2%.

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat hubungan usia dengan gambaran histopatologi kanker kandung kemih yang dibagi menjadi dua kelompok besar *non-muscle invasive bladder cancer* (NMIBC) dan *muscle invasive bladder cancer* (MIBC). Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang melibatkan 87 sampel. Data merupakan data sekunder yang diperoleh dari instalasi rekam medik Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik periode 2011-2014. Analisis data dengan menggunakan *chi-square*.

Berdasarkan data yang diperoleh, sampel terdiri dari 62 orang (71,3%) adalah laki-laki, sedangkan untuk kelompok usia terbanyak adalah kelompok 51-60 tahun dengan jumlah 38 orang (43,7%). Laki-laki lebih banyak menderita jenis MIBC (31 orang) dibanding dengan perempuan (13 orang). Hasil analisis data menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara usia dengan gambaran histopatologi ($p > 0,05$).

Kata kunci : kanker kandung kemih, usia, invasi otot, non-invasi otot

ABSTRACT

Bladder carcinoma is the second most prominent type of cancer after prostate cancer in genitourinary system. It is known for its association with age and cigarette smoking. With age, the prevalence of bladder carcinoma is proportionally correlated. It is estimated that there are 429.793 people suffering bladder carcinoma with mortality rate accounts for 2%.

The aim of this study is to investigate the relationship of age differences and histopathology of bladder carcinoma which is then classified into two major categories, non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) and muscle invasive bladder cancer (MIBC). The study design is cross sectional involving 87 patients. In this present study, no primary data was used. Data was gained from patient's medical record of Haji Adam Malik General Hospital through 2011 – 2014. Relationship is then examined by using chi-square.

According to our research, 62 patients (71.3%) are men, and majority of sample is in the 51 – 60 years of age group (n=38, 43.7%). More men are suffering from MIBC (31 patients) compared to women (13 patients). Statistical analysis shows that there is no relationship between age differences and histopathology findings ($p>0.05$).

Key words: *age, bladder carcinoma, muscle invasive, non-muscle invasive*

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb.

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan karya tulis ilmiah (KTI) tepat pada waktunya.

Ucapan terima kasih saya ucapkan kepada seluruh pihak yang berperan selama proses penulisan KTI ini, yaitu:

1. dr.Syah Mirsyah Warli, Sp.U selaku dosen pembimbing yang terus memberikan arahan dan motivasi kepada penulis.
2. dr.Cut Aryfa Andra, Sp.JP dan dr.Aryati Yossi, Sp.KK sebagai dosen penguji yang telah memberikan banyak masukan kepada penulis.
3. Abah, Abdul Rahman AS, S.Pd dan Umi, Safniwati Saragih, S.Pd serta saudara-saudara saya, Rahmi Safila, S.Gz, Amirah Sofia, Ashal Fahisa, dan Nurul Hafnida yang tidak henti-henti memberi motivasi, mendoakan serta masukan kepada penulis.
4. Kevin Effendi dan Rahadi Putera selaku rekan sesama dosen pembimbing yang saling memberi motivasi.
5. Sahabat-sahabat yang memberi dukungan serta motivasi, Afdhal Putra, Anhar Syahfitra, Dedy Kurniawan, Dinda, Hesti A, Indah Royhan, Marwah Herliana, Mohammad Naufal, Siti Rahmi, Ammiruddin, Singgih Prasetyo, Yudha Prasetya, M.Yamin, Nurannisa, Hans Andre dan Kak Rizka Dani Anggita.
6. Sahabat-sahabat yang tergabung dalam TOMATO co.ltd yang hingga sekarang masih memberi motivasi serta dukungan, Febrina Audina, Tania Suri W, Afriando T, Fadra Sirvy, Nursabrina ditambah Fahri Swasdika.
7. Keluarga saya, bu Risnayanti dan bu Suzanna, serta paman-paman saya yang juga tetap memberikan doa dan dukungan kepada penulis.
8. Keluarga maupun teman-teman yang tidak dapat disebutkan namanya satu per satu.

Penulis menyadari ketidaksempurnaan penelitian ini. Oleh sebab itu, penulis meminta maaf bila terdapat kesalahan dan kekhilafan selama proses penelitian dan penulisan berlangsung. Kritik dan saran sangat dibutuhkan demi menyempurnakan KTI ini. Akhir kata, semoga tulisan ini dapat bermanfaat bagi pembaca, maupun bagi peneliti sendiri.

Hormat Saya

Muhammad Fakhur Rozi

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	i
ABSTRAK.....	ii
ABSTRACT.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Kandung Kemih.....	5
2.1.1. Embriologi.....	5
2.1.2. Anatomi dan Histologi.....	6
2.1.3. Fisiologi.....	8
2.2. Kanker Kandung Kemih.....	9
2.2.1. Etiologi dan Faktor Resiko.....	9
2.2.1.1. Usia.....	10
2.2.1.2. Merokok.....	10
2.2.1.3. Paparan Zat.....	11
2.2.1.4. Faktor Genetik.....	11
2.2.2. Klasifikasi dan <i>Stage</i>	12
2.2.3. Patogenesis.....	13
2.3. Hubungan antara Usia dengan Gambaran Histopatologis.....	15

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL....	17
3.1. Kerangka Konsep.....	17
3.2. Variabel dan Definisi Operasional.....	18
3.2.1. Variabel Penelitian.....	18
3.2.2. Defenisi Operasional.....	18
3.3. Hipotesis Penelitian.....	19
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	20
4.1. Rancangan Penelitian.....	20
4.1.1. Jenis Penelitian.....	20
4.1.2. Alur Penelitian.....	20
4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	21
4.2.1. Lokasi Penelitian.....	21
4.2.2. Waktu Penelitian.....	21
4.3. Populasi dan Sampel.....	21
4.3.1. Populasi.....	21
4.3.2. Sampel.....	22
4.3.3. Estimasi Besar Sampel.....	22
4.4. Metode Pengumpulan Data.....	23
4.4.1. Bahan.....	23
4.4.2. Alat.....	23
4.4.3. Jenis Data.....	23
4.4.4. Cara Kerja.....	23
4.5. Metode Analisa Data.....	24
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	25
5.1. Hasil penelitian.....	25
5.1.1. Deskripsi Lokasi Penelitian.....	25
5.1.2. Hasil Analisis Univariat.....	25
5.1.2.1. Distribusi Karakteristik Responden.....	25
5.1.2.2. Distribusi Gambaran Histopatologi Kanker Kandung Kemih (MIBC dan NMIBC).....	27
5.1.3. Hasil Analisis Bivariat.....	28

5.1.3.1. Hubungan Antara Usia dengan Gambaran Histopatologi Kanker Kandung Kemih (MIBC dan NMIBC).....	28
5.2. Pembahasan.....	29
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN.....	34
6.1. Kesimpulan.....	34
6.2. Saran.....	35
DAFTAR PUSTAKA.....	36
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Nomor	Judul	Halaman
2.1.	Klasifikasi Kanker Kandung Kemih Berdasarkan Sistem TNM.....	12
3.1.	Variabel, Definisi Operasional, Cara Ukur, Alat Ukur, Hasil Ukur, Dan Skala Pengukuran.....	18
5.1.	Distribusi Frekuensi Berdasarkan Jenis Kelamin.....	26
5.2.	Distribusi Frekuensi Berdasarkan Kelompok Usia Pasien.....	26
5.3.	Distribusi Frekuensi Berdasarkan Gambaran Histopatologi.....	27
5.4.	Distribusi Frekuensi Kanker Kandung Kemih Berdasarkan Jenis kelamin.....	27
5.5.	Tabulasi Silang Usia dengan Gambaran Histopatologi Kanker Kandung Kemih (MIBC dan NMIBC).....	28

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul	Halaman
2.1.	Pembelahan Kloaka menjadi Sinus Urogenital dan Kanal Anorektal.....	6
2.2.	Kandung Kemih Pria dan Struktur Reproduksi Aksesori.....	7
2.3.	Model Komposit Tumorigenesis dan Progresi Kanker Kandung Kemih.....	14
3.1.	Kerangka Konsep.....	17
4.1.	Alur Penelitian.....	20

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit yang tidak menular dan merupakan pembunuh nomor dua terbanyak dalam menyebabkan kematian setelah penyakit kardiovaskular. Diperkirakan 12% seluruh kematian diakibatkan oleh kanker. WHO dan Bank dunia pada tahun 2005 memperkirakan 12 juta orang di seluruh dunia menderita kanker dan 7,6 juta diantaranya meninggal dunia. Diprediksi angka ini akan terus naik pada tahun 2030 menjadi 26 juta penderita kanker dan akan ada 17 juta orang meninggal akibat penyakit ini (*International Union Against Cancer/UICC*, 2010). Prevalensi kanker di Indonesia adalah 4,3 per 1000 penduduk dan merupakan penyebab kematian nomor tujuh (5,7%) setelah stroke, tuberkulosis, hipertensi, cedera perinatal, dan diabetes melitus (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Sementara itu, insidensi keganasan kandung kemih menurut *American Cancer Society* terdapat 75.570 kasus baru kanker ini di Amerika Serikat pada tahun 2013 dan terdapat 15.210 orang yang meninggal akibat penyakit ini. Di dunia terdapat sekitar 275.000 orang yang terdiagnosa menderita kanker kandung kemih setiap tahunnya dan terdapat 180.000 orang meninggal akibat penyakit ini (*American Cancer Society/ACS*, 2013). Menurut data yang diperoleh dari WHO pada tahun 2012, terdapat 429.793 (3,1%) penderita kanker kandung kemih di dunia dengan tingkat mortalitas 2,0%. Di Indonesia sendiri terdapat 3,2 orang per 100.000 penderita kanker kandung kemih dengan tingkat mortalitas sebesar 1,9% (WHO, 2012).

Selain itu, kanker kandung kemih merupakan 2% dari seluruh keganasan, dan merupakan keganasan terbanyak kedua pada sistem perkemihan setelah karsinoma prostat (Purnomo, 2011). Insidensi kanker kandung kemih berbanding lurus dengan usia seseorang, dengan usia terbanyak pada saat terdiagnosis adalah 65 tahun (*National Comprehensive Cancer Network/NCCN*, 2012).

Klasifikasi yang telah ditentukan oleh Marshall berperan dalam menentukan derajat invasi, namun terdapat pengelompokan kanker kandung kemih yang didasarkan pada tingkat invasi terhadap otot detrusor dan berperan dalam menentukan penatalaksanaan maupun prognosis (Purnomo, 2011). Jenis pertama merupakan kanker tidak menginvasi otot (*Non-Muscle Invasive Bladder Cancer* atau NMIBC) yang penatalaksanaannya terfokus pada penurunan rekurensi dan mencegah kanker menjadi stadium lanjut dengan cara reseksi kanker trans-uretra disertai dengan pemberian obat kemoterapi intravesika sedangkan jenis kedua meliputi kanker dengan menginvasi otot detrusor (*Muscle Invasive Bladder Cancer* atau MIBC). Tujuan terapi kelompok ini yaitu mencegah agresifitas kanker lokal dan mencegah metastasis dengan cara sistektomi radikal, radiasi eksterna, dan/atau kemoterapi (Ikatan Ahli Urologi Indonesia/IAUI, 2014). *Non-Muscle Invasive Bladder Cancer* (NMIBC) memiliki angka insidensi tertinggi dikarenakan progresinya lambat sehingga masih banyak penderita yang bertahan dalam jangka waktu lama, hal sebaliknya terjadi pada kelompok pasien dengan *Muscle Invasive Bladder Cancer* (MIBC), tingkat agresifitasnya menyebabkan banyak penderita pada kelompok ini memiliki angka kelangsungan hidup yang pendek (Burger *et al.*, 2013).

Berkaitan dengan usia, jumlah penderita kanker meningkat seiring bertambahnya usia dan paling sering terjadi pada usia tua, diperkirakan pada tahun 2030 lebih dari 70% penderita kanker adalah orang yang berusia lebih dari 65 tahun. Teori yang diajukan terhadap fenomena ini adalah akumulasi kerusakan genetik dan selular, paparan berkepanjangan terhadap karsinogen, dan perubahan yang terjadi pada diri seseorang ketika telah memiliki usia tua (Taylor dan Kuchel, 2009). Usia juga menjadi faktor resiko utama kanker kandung kemih selain merokok, paparan zat, ras dan etnik, jenis kelamin, iritasi dan infeksi kandung kemih berulang, kelainan kandung kemih maupun keturunan (*American Cancer Society/ACS*, 2013).

Studi epidemiologi yang dilakukan oleh Prout GR Jr *et al.* pada tahun 2005 selain menunjukkan adanya peningkatan angka kejadian kanker kandung

kemih seiring peningkatan usia, penelitian ini juga menghasilkan kesimpulan bahwa temuan NMIBC menurun seiring bertambahnya usia. Hal sebaliknya terjadi pada jenis MIBC, dijumpai adanya peningkatan temuan seiring bertambahnya usia. Hasil penelitian tersebut juga didukung oleh penelitian yang dilakukan Konety BR dan Joslyn SA pada tahun 2003 (Taylor dan Kuchel, 2009).

Oleh sebab itu, adanya pola temuan yang terbentuk antara jenis kanker yang tidak menginvasi otot (NMIBC) maupun menginvasi otot (MIBC) dengan usia seseorang, peneliti tertarik untuk mencari hubungan antara usia dengan gambaran histopatologi yang digolongkan menjadi kanker kandung kemih non invasi otot atau *Non Muscle Invasive Bladder Cancer* (NMIBC) dan kanker kandung kemih invasi otot atau *Muscle Invasive Bladder Cancer* (MIBC).

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian diatas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana hubungan antara usia dengan gambaran histopatologis kanker kandung kemih yang digolongkan menjadi kanker kandung kemih non invasi otot atau *Non Muscle Invasive Bladder Cancer* (NMIBC) dan kanker kandung kemih invasi otot atau *Muscle Invasive Bladder Cancer* (MIBC).”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

- Mengetahui adanya hubungan antara usia dengan gambaran histopatologi (NMIBC atau MIBC).

1.3.2. Tujuan Khusus

- Mengetahui angka kejadian kanker kandung kemih pada tahun 2011-2014.
- Mengetahui distribusi frekuensi penderita kanker kandung kemih berdasarkan usia dan jenis kelamin.

1.4. Manfaat penelitian

Peneliti berharap bahwa penelitian ini bermanfaat pada berbagai lapisan masyarakat maupun instansi, diantaranya:

1. Bagi RSUPHAM

Memberikan informasi mengenai pola hubungan usia dengan hasil temuan histopatologi.

2. Bagi Peneliti

Peneliti berharap agar penelitian ini dapat menambah pengetahuan mengenai hubungan antara usia dengan hasil temuan gambaran histopatologi terhadap peneliti-peneliti selanjutnya.

3. Bagi Masyarakat

Peneliti berharap agar penelitian ini menjadi sumber informasi bagi masyarakat bahwa semakin meningkat usia seseorang maka semakin tinggi pula resiko menderita kanker kandung kemih.

4. Bagi Peneliti Selanjutnya

Sebagai bahan rujukan bagi peneliti selanjutnya yang akan melakukan penelitian terkait.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kandung Kemih

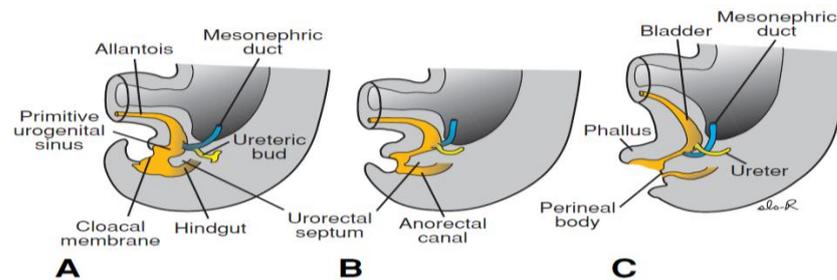
2.1.1. Embriologi

Selama minggu keempat sampai ketujuh kloaka terbagi menjadi dua bagian, membentuk sinus urogenital kearah anterior dan anal Kanal kearah posterior. Septum urorektal merupakan lapisan mesoderm diantara anal kanal primitif dan sinus urogenital. Ujung dari septum tersebut akan membentuk badan perineal (Sadler, 2012).

Pada minggu keenam sinus urogenital memiliki tiga bagian (Webster dan Wreede, 2012):

- a) Bagian vesikouretral pada bagian proksimal. Nantinya bagian ini akan meluas kearah lateral, akhirnya bagian ini akan membentuk kandung kemih, baik pada pria maupun wanita, dan membentuk uretra pada perempuan.
- b) Bagian pelvik pada bagian intermedia dan terkompresi secara lateral. Nantinya bagian ini akan membentuk uretra pars prostatika dan membranosa. Pada wanita akan membentuk uretra.
- c) Bagian phallus akan membentuk uretra pars spongiosa dan kelenjar bulbouretral. Pada wanita akan membentuk bulbus sinovaginal, bagian dua pertiga inferior vagina.

Saat lahir, bagian kubah kandung kemih akan dekat ke umbilikus, urakus dengan panjang 2-3 mm, arteri umbilikus berdekatan diameternya 5-7 mm, dan vena umbilikus diameternya adalah 10 mm. Pada bagian superior, urakus biasanya terbagi kedalam tiga serat jaringan fibrous, serat pertama melewati dinding abdomen ke corda umbilikus, dan dua yang lain akan terikat pada bagian adventisia dari arteri umbilikus (Bostwick dan Cheng, 2014).



Gambar 2.1. Pembelahan kloaka menjadi sinus urogenital dan kanal anorektal. Duktus mesonefrik secara bertahap diabsorpsi ke dalam dinding sinus urogenital, dan ureter masuk secara terpisah. **A.** Pada akhir minggu kelima. **B.** Minggu ketujuh. **C.** Minggu kedelapan. (Sadler, TW.2012. *Langman's Medical Embryology*. 12th ed. United States of America: Lippincott Williams and Wilkins)

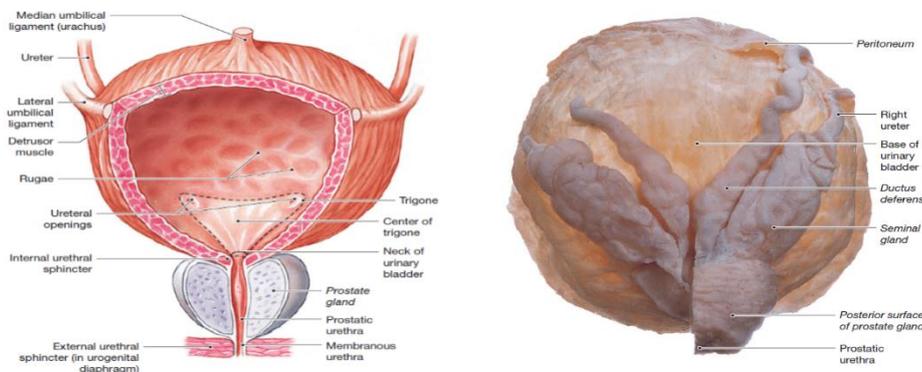
2.1.2. Anatomi dan Histologi

Kandung kemih merupakan organ berongga yang mampu meregang ketika menampung urin dan berada di rongga pelvik posterior terhadap simfisis pubis. Pada pria, organ ini langsung berada di anterior dari rektum; pada wanita, organ ini berada di anterior vagina dan inferior uterus. Lipatan-lipatan peritoneum menjaga kandung kemih tetap dalam posisinya. Ketika meregang karena akumulasi urin, bentuk kandung kemih berubah menjadi sferis atau berbentuk seperti bola sampai akhirnya mencapai rongga abdomen ketika dalam keadaan penuh (Rizzo, 2015 dan Tortorra, 2009).

Permukaan dalam kandung kemih dilapisi oleh epitel transisional (tunika mukosa) yang mampu mendukung fungsi kandung kemih, meregang ketika penuh dan membentuk lipatan ketika kosong. Epitel ini, biasa disebut urotelium, biasanya memiliki ketebalan sebanyak enam lapisan sel dan berada di atas membran basement yang tipis. Tunika submukosa atau lamina propia membentuk lapisan selanjutnya, terdiri dari jaringan ikat fibroelastik yang juga semakin mendukung fungsi kandung kemih. Lapisan ini dilewati oleh banyak pembuluh darah dan berisikan serat-serat otot polos dan berkumpul membentuk lapisan muskularis mukosa. Lapisan selanjutnya adalah lapisan otot polos atau tunika muskularis, serat-seratnya besar dan membentuk percabangan. Serat-serat otot ini

terjalin satu sama lain sehingga membentuk tiga lapisan otot yang akan dijelaskan di bagian selanjutnya. Pada bagian atas kandung kemih ketiga lapisan otot tersebut sulit dibedakan, hal tersebut berguna dalam menunjang fungsi kandung kemih ketika berisi penuh, berbentuk sferis (Wein *et al.*, 2012).

Lapisan otot dalam kaliks, pelvis renalis, dan ureter memiliki susunan yang berpilin. Serat-serat otot ini akan berubah menjadi panjang ketika memasuki kandung kemih. Serabut-serabutnya berjalan ke segala arah (tanpa lapisan yang jelas) sampai mendekati bagian leher kandung kemih tiga lapisan otot dapat dikenali; lapisan longitudinal interna, yang berada di bagian distal leher kandung kemih, menjadi sirkular di sekeliling ureter pars prostatika dan parenkim prostat pria, dan lapisan ini meluas sampai ke bagian meatus eksterna pada wanita. Serabut-serabut juga ikut dalam membentuk sfingter internus yang dikendalikan secara involunter. Lapisan media akan berakhir pada leher kandung kemih, dan lapisan longitudinal luar akan berlanjut ke ujung prostat pada pria dan berlanjut ke meatus uretra eksterna pada wanita (Junqueira dan Carneiro, 2013).



Gambar 2.2. Kiri: Kandung kemih. Kanan: Kandung kemih pria dan struktur reproduksi aksesori (Tampak posterior). (Sumber: Martini, Frederich H., 2012. *Human Anatomy*. 7th ed. United States of America: Pearson, 708).

Arteri utama yang menyuplai darah ke kandung kemih adalah percabangan arteri illiaka interna, diantaranya arteri vesika superior dan inferior. Arteri vesika superior menyuplai darah ke bagian anterosuperior kandung kemih dan merupakan cabang dari arteri umbilikus. Pada pria, arteri vesikal inferior menyuplai ke bagian posterior, fundus, dan leher kandung kemih. Pada wanita,

arteri vaginalis menggantikan arteri ini dan menyuplai darah ke bagian posteroinferior. Arteri obturator dan glutea inferior juga menyuplai darah ke kandung kemih (Moore, Dalley, dan Agur, 2010).

Kandung kemih menerima inervasi dari sistem saraf simpatis, melalui segmen T10-L2 korda spinalis, dan sistem saraf parasimpatis, melalui segmen S2-S4 korda spinalis. Nervus pudendal yang berasal dari segmen S2-S4 mempersarafi sfingter uretra eksternal. Sedangkan aliran limfatik kandung kemih dialirkan ke nodus limfa vesikal, iliaka eksternal, iliaka internal (Hipogastrik), dan iliaka komunis (Konety dan Carroll, 2008)

2.1.3. Fisiologi

Kandung kemih merupakan suatu ruang otot polos yang terdiri dari dua bagian utama yaitu: bagian korpus dan bagian leher berbentuk corong. Otot polos kandung kemih disebut otot detrusor. Serabutnya meluas ke segala arah dan, ketika berkonstraksi dapat meningkatkan tekanan di dalam kandung kemih hingga 40-60 mmHg. Jadi, kontraksi otot detrusor merupakan tahap utama pada proses pengosongan kandung kemih. Bentuk susunan tiga lapisan otot ini menyebabkan terbentuknya jalur elektrik bertahanan rendah dari sel otot yang satu ke yang lain, sehingga terjadi penyebaran potensial aksi ke segala arah secara cepat, menyebabkan seluruh kandung kemih berkontraksi pada saat yang bersamaan (Guyton dan Hall, 2010).

Hal diatas terjadi ketika reseptor regang di kandung kemih terangsang. Kandung kemih pada orang dewasa mampu menampung hingga 250 ml sampai 400ml urin sebelum tegangan di dindingnya mulai meningkat dan pada akhirnya mengaktifkan reseptor regang. Semakin meregang, semakin banyak pula reseptor yang diaktifkan. Serat-serat aferen dari reseptor regang tersebut membawa impuls ke medula spinalis dan akhirnya, melalui interneuron, merangsang saraf parasimpatis untuk kandung kemih dan menghambat neuron motorik ke sfingter eksternus. Stimulasi saraf ini mengakibatkan otot detrusor berkontraksi. Selain itu, rangsangan berkemih juga dipengaruhi oleh kontrol volunter (Sherwood, 2014).

2.2. Kanker kandung kemih

Di dunia, karsinoma sel transisional urotelial mencakup 90% dari seluruh kanker kandung kemih. Sisanya 10% adalah karsinoma sel skuamosa (3% sampai 8%) dan adenokarsinoma (1%). Selain itu, sarkoma, *small cell carcinoma*, dan kanker jenis lain juga dapat terjadi di kandung kemih (Chung, 2013).

Epitel transisional melapisi traktus urinarius dari pelvis renalis sampai ureter, kandung kemih, dan dua pertiga proximal uretra. Kanker dapat terjadi diberbagai lokasi, namun 90% keganasan berkembang di kandung kemih, 8% di pelvis renalis, dan sisanya 2% berkembang dari ureter atau uretra. Kanker kandung kemih merupakan kanker terbanyak nomor keempat pada pria dan kesepuluh pada wanita, dengan perkiraan angka penderita mencapai 60.240 kasus baru dan 12.710 kematian diprediksi terjadi selama tahun 2004. Perbandingan mortalitas antara kelompok MIBC dengan NMIBC adalah 5:1. Insidensinya empat kali lebih banyak terjadi pada pria dibanding wanita, dan dua kali lebih banyak pada orang yang berkulit putih dibanding orang yang berkulit hitam, dengan rata-rata usia terdiagnosis adalah 65 tahun. Jenis kanker ini menunjukkan sifat polikronotropism, yaitu suatu kecenderungan untuk terjadi kembali suatu saat dan pada lokasi baru di traktus urotelial. Oleh sebab itu, selama masih ada komponen epitel penyusun organ ini, transisional, evaluasi berkelanjutan dibutuhkan (Scher dan Motzer, 2012).

2.2.1. Etiologi dan faktor resiko

Etiologi dan faktor resiko kanker kandung kemih bersifat multifaktorial, faktor lingkungan, eksogen, dan faktor molekular, endogen. Postulat pertama yang dikemukakan oleh Rehn pada tahun 1895 adanya hubungan antara kanker kandung kemih dengan karsinogen yang berasal dari lingkungan. Banyak bukti-bukti yang diperoleh dari berbagai penelitian menunjukkan adanya pengaruh paparan berbagai zat kimia tertentu, pekerjaan, dan kegiatan industri dalam jangka waktu lama terhadap peningkatan resiko terjadinya kanker kandung kemih. Meningkatnya insidensi kanker kandung kemih, paling terlihat di negara-negara

maju, dan adanya periode laten yang lama antara paparan zat dan perkembangan kanker menunjukkan adanya efek kumulatif karsinogen pada transformasi maligna dari lapisan urotelial kandung kemih (*American Urologic Association/AUS*, 2007).

2.2.1.1.Usia

Berdasarkan hasil beberapa penelitian menunjukkan terjadinya peningkatan perubahan genetik yang paling sering terlihat pada usia tua yang sangat jarang ditemui pada usia muda. Terbukti dari meningkatnya frekuensi mutasi genetik terkait *tumor suppressor gene* (p53) pada orang tua. Selain itu, ketidakstabilan gen yang sering terlihat pada usia tua sangat mempengaruhi keadaan epigenetik seseorang, dan akhirnya orang-orang dengan usia tua cenderung membentuk suatukanker invasif dan bersifat *high-grade* (Wild *et al.*, 2007).

2.2.1.2. Merokok

Merokok merupakan faktor resiko yang paling diyakini sebagai penyebab berkembangnya kanker kandung kemih, menyebabkan 50%-65% pada pria dan 20%-30% pada wanita. Hubungan kausatif antara paparan rokok dan kanker telah dibuktikan melalui beberapa penelitian yang faktor pembiasnya telah dihindari. Insidensi kanker kandung kemih berkaitan erat dengan durasi merokok dan jumlah rokok yang dikonsumsi perhari. Resiko kanker kandung kemih juga meningkat pada orang-orang yang telah merokok pada usia muda atau telah terpapar asap rokok di lingkungan sejak kecil (Witjes *et al.*, 2014).

Sebuah penelitian metaanalisis yang melibatkan 216 studi observasional terhadap merokok dan kanker dari tahun 1961-2003 dengan membandingkan efek rokok pada kelompok perokok aktif dengan kelompok perokok pasif memperoleh hasil bahwa adanya peningkatan resiko terbentuknya kanker kandung kemih pada kedua kelompok. Dalam sebuah analisis, 21 studi menunjukkan resiko relatif perokok aktif adalah 2,77 (95% CI, 2,17-3,54), sementara pada 15 studi yang lain menunjukkan resiko relatif pada perokok aktif adalah 1,72 (95% CI, 1,46-2,04).

Adanya penurunan resiko yang cukup signifikan terlihat pada orang-orang yang berhenti merokok. Penurunannya sekitar 40% dalam 1-4 tahun semenjak berhenti merokok dan 60% setelah 25 tahun pemberhentian. Oleh karena itu, merokok mampu meningkatkan resiko terjadinya kanker kandung kemih (Gandini, 2008).

2.2.1.3. Paparan zat

Paparan zat yang berkaitan dengan okupasi merupakan faktor resiko kedua terpenting setelah rokok yang berperan dalam pembentukan kanker kandung kemih. Prevalensi kanker kandung kemih berkaitan dengan paparan zat selama bekerja sekitar 20%-25% dari semua kasus kanker kandung kemih. Substansi yang terlibat dalam paparan zat kimia termasuk derivat benzene dan amina aril (2-naftilamin, 4-ABP, 4,4-metilenedianilin, dan o-toluidin). Biasanya beberapa bidang industri yang menggunakan zat tersebut adalah industri pewarnaan (salon), karet, tekstil, cat, dan pengolahan kulit. Resiko kanker kandung kemih karena paparan zat terhadap karsinogen aromatik amin secara signifikan meningkat setelah 10 tahun atau lebih paparan; periode laten rata-rata biasanya melebihi 30 tahun (Harling *et al.*, 2010).

2.2.1.4. Faktor Genetik

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hubungan faktor genetik dan riwayat keluarga berpengaruh terhadap insidensi kanker kandung kemih. Hubungan antara riwayat keluarga penderita kanker dengan peningkatan resiko kanker kandung kemih diperiksa pada *Spanish Bladder Cancer Study*. Penelitian ini menemukan bahwa riwayat keluarga penderita kanker pada derajat pertama berkaitan dengan peningkatan resiko kanker kandung kemih. Hubungannya semakin kuat ketika seseorang menderita pada usia muda. Hasil penelitian tersebut mendukung hipotesis bahwa faktor genetik memiliki peranan dalam etiologi kanker kandung kemih. Studi tentang genom berkaitan dengan kanker kandung kemih memperoleh suatu simpulan bahwa terdapat banyak lokus yang rentan berkaitan dengan kanker kandung kemih. Polimorfism pada dua gen metabolisme karsinogen, NATS dan GSTM1, telah dikaitkan dengan peningkatan

resiko kanker kandung kemih. Perubahan aktivitas gen tersebut menyebabkan proses detoksifikasi berbagai zat toksik pada tubuh tidak adekuat (Murta-Nascimento, 2007).

2.2.2. Klasifikasi dan Stage

Keberadaan kanker kandung kemih dapat dibagi menjadi kanker epitelial (kanker urotelial) dan kanker yang tidak berasal dari epitel. Kanker urotelial dapat dibagi menjadi dua kelompok besar, papiler dan nonpapiler. Kanker papiler secara makroskopis bentuknya seperti *raspberry* dan diklasifikasikan sesuai dengan tingkat abnormalitas epitel tersebut. Klasifikasi histologis jenis kanker ini dibagi kembali menjadi *low grade* dan *high grade*. Selama beberapa tahun kanker

urotelial kandung kemih, ureter, dan pelvis renalis dianggap ganas sehingga sering diklasifikasikan sebagai suatu karsinoma, tanpa menghiraukan morfologinya. Namun, beberapa tahun terakhir terdapat bukti yang menunjukkan bahwa ada perbedaan yang cukup signifikan pada pola pertumbuhan dan prognosis diantara jenis-jenis kanker tersebut berdasarkan morfologi dan gejala klinis (Koss dan Hoda, 2012).

Stadium dan *Grade* adalah faktor prognosis signifikan dalam menilai rekurensi, progresifitas, dan

Tabel 2.1 Klasifikasi Kanker Kandung kemih berdasarkan sistem TNM (WHO,2002)

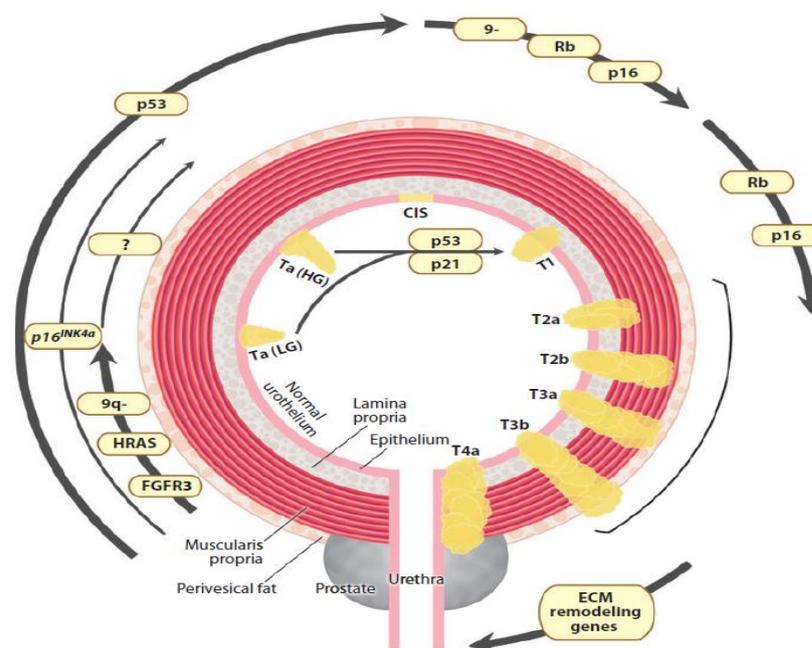
T: Primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma in situ: "flat tumour"
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle T2a: Tumour invades superficial muscle (inner half) T2b: Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue: T3a: Microscopically T3b: Macroscopically
T4	Tumour invades any of the following: prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall T4a: Tumour invades prostate, uterus, or vagina T4b: Tumour invades pelvic wall or abdominal wall
N: Lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node ≤ 2 cm in greatest dimension
N2	Metastasis in a single lymph node > 2 cm but not > 5 cm in greatest dimension, or multiple lymph nodes, none > 5 cm in greatest dimension
N3	Metastasis in a lymph node > 5 cm in greatest dimension
M: Distant metastasis	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

angka harapan hidup. Sistem *staging* yang paling banyak digunakan adalah sistem *kanker-node- metastases* (TNM). Menurut sistem ini juga klasifikasi kanker kandung kemih digolongkan menjadi dua kelompok besar, yaitu *Non Muscle Invasive Bladder Cancer* (NMIBC) dan *Muscle Invasive Bladder Cancer* (MIBC). NMIBC termasuk didalamnya (1) kanker papiler yang terbatas pada mukosa epitel (Stage Ta); (2) kanker yang menginvasi jaringan subepitel (contohnya, lamina propria; T1); dan (3) Tis (karsinoma in situ), sedangkan berdasarkan derajat displasia menurut WHO papilloma urotelial dibagi menjadi: *well differentiated* (G1), *moderately differentiated* (G2), atau *poorly differentiated* (G3). Pada tahun 2004 WHO dan *International Society of Urological Pathology* (ISUP) mempublikasikan sistem *grading* terbaru berdasarkan kriteria sitologi dan morfologi. Klasifikasi tersebut membedakan antara neoplasma urotelial papiloma potensial maligna rendah (*Papillary Urothelial Neoplasms of Low Maligna Potential* atau PUNLMP) dengan karsinoma urotelial, *low-grade* dan *high-grade* (Colombel, 2008).

2.2.3. Patogenesis

Kelompok NMIBC dibagi lagi menjadi fenotip karsinoma papiler (Ta) yang memiliki kecenderungan untuk terjadi kembali secara lokal, tetapi jarang menginvasi membran basemen atau bermetastasis. Lalu, karsinoma in situ (CIS) merupakan lesi yang memiliki kecenderungan untuk menginvasi dan bermetastasis. Tumorigenesis Ta mengikuti jalur molekular yang biasanya berbeda dari CIS maupun kanker invasif (T2-T4). Kanker papiler *low grade* biasanya memiliki kemampuan dalam mengaktivasi jalur tirosin-kinase-Ras, ditunjukkan melalui pengaktifasian mutasi pada *Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog* (HRAS) *gene* dan *fibroblast growth factor receptor 3* (FGFR3) *gene*. Kira-kira 70% kanker Ta *low-grade* memiliki mutasi pada FGFR3 dibandingkan dengan 10%-20% pada kanker invasif. Kanker Ta *high grade* sering berkaitan dengan delesi homozigot pada gen p16INK4a. Sebaliknya, pada kanker CIS maupun invasif menunjukkan adanya perubahan pada gen TP53 dan RB beserta jalur pensinyalannya. Kehilangan heterozigot pada kromosom 9q biasanya lebih

banyak terjadi pada kanker Ta *low grade*, walaupun Hartmann *et al.* menemukan delesi pada kromosom 9 pada kedua lesi displasia urotelium dan CIS. Ketika kanker papiler berubah menjadi fenotip invasif, hal tersebut biasanya dihasilkan dari akumulasi perubahan yang terjadi pada p53. Perubahan pada p16 telah diidentifikasi pada kanker invasif. Perubahan pada *cadherins*; *matrix metalloproteinases*(MMPs); *vascular endothelial growth factor* (VEGF); dan *thrombospondin-1* (TSP-1), yang akan melakukan remodeling terhadap matriks ekstraselular dan menginduksi angiogenesis kanker, umumnya juga terlihat pada kanker *muscle invasive* (T2-T4) (Rieger-Christ, 2003 dan Wu, 2005).



Gambar 2.3. Model komposit untuk tumorigenesis dan progresi kanker kandung kemih. Jalur Ras-MPK (Mitogen-activated protein kinase), ECM, extracellular matrix; FGFR3, fibroblast growth factor receptor 3; HG, high-grade; HRAS, protein of the Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog gene; LG, low-grade; Rb, retinoblastoma protein. (Sumber: Mitra, P.A., and Cote,R.J.2009. *Molecular Pathogenesis and Diagnostics of Bladder Cancer*. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2009.4:251-285).

Selain itu, perbedaan perubahan molekular antara NMIBC dengan MIBC menyebabkan perbedaan signifikan antara epidemiologi, perubahan kromosom,

prognosis, dan tatalaksana antara dua fenotip klinis ini, misalnya perokok lebih memiliki resiko akan terbentuknya MIBC dibanding NMBIC, pada MIBC kelainan kromosom lebih banyak dijumpai dibanding kanker Ta dan CIS. Walaupun rekurensi lokal sering terjadi pada kanker Ta. Namun, peningkatan mortalitas pada jenis kanker ini terkait dengan derajat invasinya (Montie, 2008).

2.3. Hubungan antara usia dengan gambaran histopatologis (NMIBC dan MIBC)

Beberapa hipotesis telah diajukan sebagai mekanisme potensial yang menghubungkan antara kanker dan penuaan. Proses biologis yang terjadi seiring bertambahnya usia dapat mempengaruhi baik kemunculan dan progresi kanker. Proses ini berkaitan di berbagai tingkat; contohnya, *tumor suppressor gene* (p53), terlibat pada perkembangan kanker maupun penuaan. Perubahan pada gen p53 (TP53) merupakan mutasi yang paling sering terjadi pada sel yang akan membentuk kanker (termasuk kanker kandung kemih), dan efisiensi respon terhadap mutasi p53 telah diketahui sangat bergantung pada usia. Pada studi yang dilakukan pada tikus, Fenget *et al.* melaporkan bahwa efisiensi respon terhadap p53 menurun pada tikus yang lebih tua dibanding pada kelompok tikus yang lebih muda. Penurunan respon tersebut dihasilkan akibat terjadinya penurunan aktivitas transkripsi dan apoptosis dependen p53. Penurunan stabilitas p53 setelah terpapar stres ditemukan sebagai faktor mayor pada penurunan ini (Feng, 2007).

Perubahan terkait usia pada frekuensi mutasi dan epigenetik, studi variasi selular dan fisiologi yang bukan disebabkan oleh perubahan sekuens DNA, mungkin juga berkontribusi terhadap perkembangan kanker kandung kemih. Stuart *et al.* menggunakan model tikus transgene *in vivo* (Stratagene, La Jolla, CA) untuk mengukur frekuensi mutasi. Mereka menemukan frekuensi mutasi pada kandung kemih meningkat seiring meningkatnya usia tikus dan kandung kemih memiliki frekuensi mutasi tertinggi dibanding dengan jaringan lain yang diperiksa tetapi spektrum mutasi yang terjadi identik seperti yang ditemukan pada hewan yang lebih muda. Temuan ini mengindikasikan bahwa mutasi yang terlihat pada tikus yang berusia tua berasal dari lesi DNA yang terjadi pada *time point*

yang lebih awal, muda, dan berakumulasi selama replikasi dibanding kerusakan genetik sepanjang waktu. Selain itu, tidak dijumpainya mutasi terkait usia yang dihasilkan dari kerusakan oksidatif, perubahan pada polimerase DNA, atau efisiensi perbaikan DNA yang diamati. Hasil penelitian tersebut juga mengindikasikan bahwa kerusakan oksidatif atau akumulasi kerusakan pada DNA tidak berkontribusi terhadap penuaan kandung kemih atau kanker kandung kemih (Taylor, 2009).

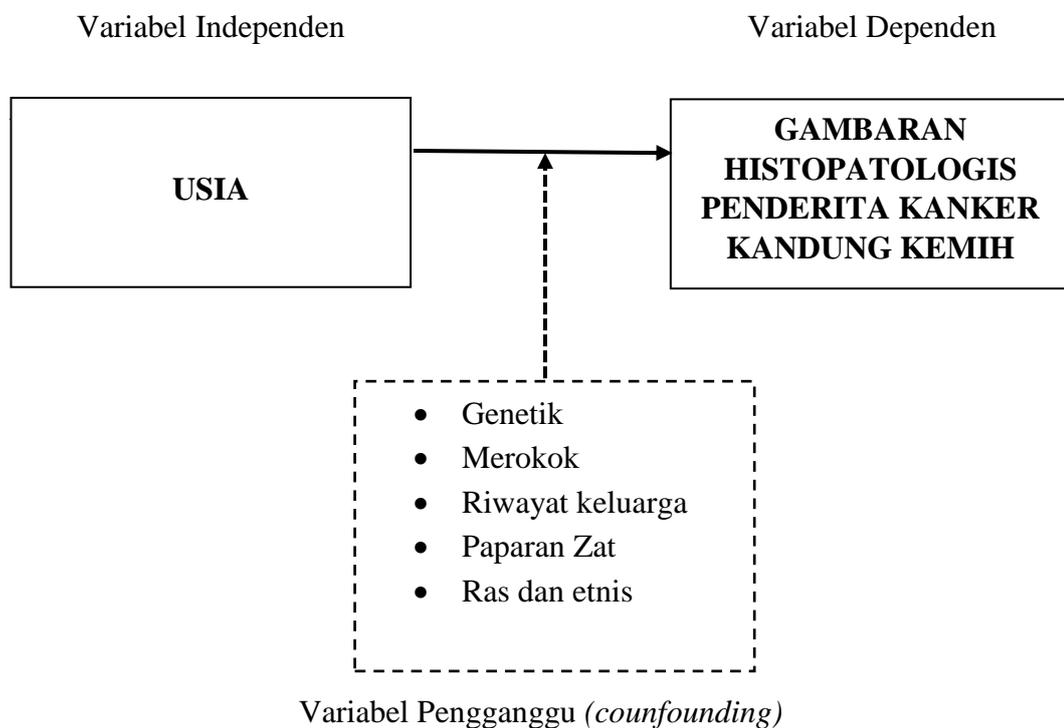
Berkaitan dengan histopatologi, adanya beberapa penelitian yang menghasilkan temuan yang berkaitan dengan usia. Penelitian yang dilakukan oleh Debkumar *et al.* melibatkan 264 pasien kanker kandung kemih (berusia 26-74 tahun) mendapatkan hasil bahwa hanya 5,3% (14 dari 264) pasien berusia lebih muda dari 40 tahun. Kanker berkategori *low-grade* umumnya ditemukan pada pasien yang lebih muda dari 60 tahun (52,6% vs. 39,5%; p-value=0.03). Sedangkan, NMIBC (Ta dan T1) relatif lebih banyak ditemukan pada usia lebih muda (65,92% vs. 57,8%) dan MIBC paling banyak ditemui pada usia diatas 60 tahun (42,9% vs. 34%; p-value=0.16) (Debkumar, 2013).

Sedangkan penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Yu Ching *et al.* mendapatkan hasil bahwa dari 30 pasien berusia muda (23 pria, 7 wanita; usia di bawah 40 tahun) terdapat 80% pasien memiliki kanker jenis NMIBC (15 PTa, 9 PT1, 4 PT2, 1 PT3, dan 1 PT4). Dari penelitian tersebut juga diperoleh hasil bahwa terdapat 26 pasien (87,2%) memiliki kanker kandung kemih tipe *low-grade*, dan empat lainnya menderita *high-grade* (Wen *et al.*, 2005).

BAB 3
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1. Kerangka Konsep

Berdasarkan tujuan penelitian yang telah disebutkan di atas maka kerangka konsep dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :



Keterangan : ————— = Variabel yang diteliti
----- = Variabel yang tidak diteliti

Gambar 3.1. Kerangka Konsep Hubungan antara Usia dengan Gambaran Histopatologis pada Penderita Kanker Kandung Kemih.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

- Variabel *independent* (bebas) adalah usia.
- Variabel *dependent* (terikat) adalah gambaran histopatologis penderita kanker kandung kemih.

3.2.2. Definisi Operasional

Tabel 3.1. Variabel, Definisi Operasional, Cara Ukur, Alat Ukur, Hasil Ukur, dan Skala Pengukuran

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Pengukuran
<u>Independen</u>	Lama penderita telah hidup yang tertera pada kolom usia di rekam medis.	Dengan melihat tanggal lahir pada rekam medis.	Data sekunder yang diperoleh dari rekam medis.	Dibagi atas dua kategori yaitu : • ≤ 60 tahun • > 60 tahun	Skala ordinal
<u>Dependen</u>	Hasil pembacaan histopatologi dari kanker	Dengan melihat pemeriksaan histopatologi pada rekam medis.	Data sekunder dari rekam medis yang memperlihatkan karakteristik	Tipe gambaran histopatologi yang dikelompokkan dalam dua hal :	Skala ordinal

kanker	kandung	histopatologi	• <i>Non</i>
kandung	kemih	pada kanker	<i>Muscle</i>
kemih	yang	kandung	<i>Invasive</i>
	dilakukan	kemih.	<i>Bladder</i>
	oleh		<i>Cancer</i>
	dokter		(NMIBC)
	spesialis		• <i>Muscle</i>
	patologi		<i>Invasive</i>
	anatomi.		<i>Bladder</i>
			<i>Cancer</i>
			(MIBC)

3.3. Hipotesis Penelitian

Ada hubungan antara usia dengan gambaran histopatologi (*non-muscle invasive* dan *muscle invasive*) pada penderita kanker kandung kemih di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2011-2014.

BAB 4 METODE PENELITIAN

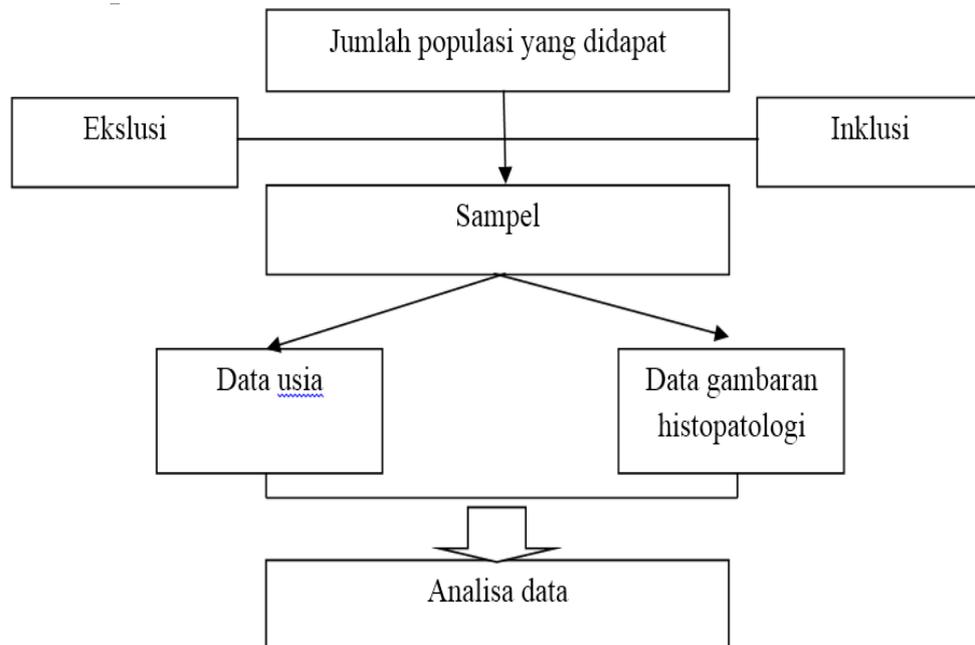
4.1. Rancangan Penelitian

4.1.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian kali ini adalah penelitian analitik, dengan desain *cross sectional* (potong lintang), yaitu dengan melakukan pengambilan data variabel independen dan dependen (usia dan gambaran histopatologi pada penderita kanker kandung kemih) secara simultan pada satu saat tanpa adanya follow up (Ghazali *et al*, 2011).

4.1.2. Alur Penelitian

Penjabaran dari kerangka konsep penelitian. Maka peneliti dapat menggambarkan alur penelitian sebagai berikut:



Gambar 4.1. Alur Penelitian.

4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian

4.2.1. Lokasi Penelitian

Tempat pengambilan data penelitian dilakukan di RSUP H. Adam Malik Medan tepatnya pada bagian instalasi rekam medis. Tempat ini menjadi pilihan karena RSUP H. Adam Malik merupakan Rumah Sakit Umum kelas A (SK Menkes No. 335/Menkes/SK/VIII/1990) karena memenuhi syarat sebagai Rumah Sakit Umum Kelas A yaitu : mempunyai fasilitas dan kemampuan pelayanan medis paling sedikit 4 (empat) spesialis dasar, 5 (lima) spesialis penunjang medis, 12 (dua belas) spesialis lain, dan 13 (tiga belas) subspecialis. Selain itu RSUP H. Adam Malik adalah Rumah Sakit Rujukan untuk wilayah pembangunan A yang meliputi Propinsi Sumatera Utara, Aceh, Sumatera Barat, dan Riau.

RSUP H. Adam Malik juga ditetapkan sebagai Rumah Sakit Pendidikan (Keputusan Menteri Kesehatan RI No. 502/Menkes/IX/1991) dan secara resmi menjadi pusat pendidikan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Oleh karena itu, RSUP H. Adam Malik sangat mewakili untuk menjadi acuan sumber data bagi penelitian ini.

4.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dimulai dengan pengusulan judul penelitian, penelusuran daftar pustaka, persiapan proposal penelitian, dan melakukan penelitian di instalasi rekam medik RSUPHAM pada bulan Agustus-September 2015. Oleh sebab itu, penelitian seluruhnya dilakukan dari bulan Mei-Desember 2015.

4.3. Populasi dan Sampel

4.3.1. Populasi

Populasi penelitian adalah penderita kanker kandung kemih di RSUP H. Adam Malik tahun 2011-2014.

4.3.2. Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *non-probability sampling* dengan jenis *consecutive sampling*. Pada jenis ini, semua sampel yang adadan memenuhi kriteria inklusi dimasukkan ke dalam penelitian hingga jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi (Sastroasmoro, 2013). Adapun kriteria inklusi, diantaranya:

Kriteria inklusi :

- a. Pasien yang didiagnosis dengan kanker kandung kemih periode 2011-2014.
- b. Sampel merupakan penderita kanker kandung kemih tipe transisional (Urotelial).
- c. Memiliki hasil gambaran histopatologi yang jelas pada rekam medis.

4.3.3. Estimasi Besar Sampel

Berdasarkan Bambang Mardiyono *et al* (2011) dalam Sudigdo Sastroasmoro, rumus besar sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah

$$n1=n2=\frac{(Z_{\alpha}\sqrt{2PQ}+Z_{\beta}\sqrt{P_1Q_1+P_2Q_2})^2}{(P_1-P_2)^2}$$

n = besar sampel minimum

Z_{α} = nilai distribusi normal baku pada α tertentu $\rightarrow 1,96$

Z_{β} = nilai distribusi normal baku pada β tertentu $\rightarrow 0,84$

P = $\frac{1}{2}(P_1+P_2) \rightarrow 0,639$

P1 = proporsi efek standar $\rightarrow 0,33$

P2 = proporsi efek yang diteliti $\rightarrow 0,608$ (Debkumar, 2013)

Q = $1-P \rightarrow 0,361$

Q1 = $1-P_1 \rightarrow 0,67$

Q2 = $1-P_2 \rightarrow 0,84$

Maka perhitungannya adalah:

$$n1=n2=\frac{(1,96\sqrt{2\times 0,639\times 0,361}+0,842\sqrt{(0,33\times 0,67)+(0,608\times 0,392)})^2}{(0,33-0,608)^2}$$

$$= 42,8 \approx 43 \text{ orang}$$

Berdasarkan hasil perhitungan diatas, maka diperoleh minimal sampel untuk masing-masing kelompok adalah 43 orang

4.4. Metode Pengumpulan Data

4.4.1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian merupakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis RSUP H. Adam Malik Medan periode 2011-2014.

4.4.2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah alat tulis untuk mencatat data yang didapat dari rekam medis dan komputer untuk pengolahan dan pemrosesan data.

4.4.3. Jenis Data

Jenis data yang digunakan adalah data sekunder yang berasal dari rekam medis RSUP H. Adam Malik Medan.

4.4.4. Cara Kerja

Penelitian dimulai dengan mengunjungi bagian instalasi rekam medis RSUP H. Adam Malik Medan untuk mengumpulkan nomor catatan rekam medis pasien yang telah didiagnosis dengan kanker kandung kemih pada tahun 2011-2014 dengan tujuan mengetahui jumlah populasi. Selanjutnya, memasukkan seluruh pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Data usia dan gambaran histopatologi setiap sampel dicatat kemudian dilakukan pengolahan data ke dalam komputer. Setelah data diolah, selanjutnya data dianalisis.

4.5. Metode Analisa Data

Data penelitian yang telah dikumpulkan akan dianalisis dengan bantuan program komputer SPSS dengan melalui proses berikut:

- a. **Editing**, yakni data yang telah dikumpulkan diperiksa kembali ketepatannya.
- b. **Coding**, yakni data yang telah dikumpulkan dan telah diperiksa kembali ketepatannya akan diberikan kode oleh peneliti sebelum dimasukkan ke dalam komputer.
- c. **Entry**, yakni data yang telah dikumpulkan, diperiksa kebenarannya, dan telah diberi kode akan dimasukkan ke program komputer untuk dilakukan pengolahan.
- d. **Cleaning**, yakni data yang sudah masuk ke dalam program komputer tadi dilakukan kembali pemeriksaan dan koreksi agar tidak terjadi kesalahan dalam pemasukan data.
- e. **Saving**, yakni data yang telah diperiksa untuk kedua kalinya tadi akan disimpan.
- f. **Analyze data**, yakni data yang telah dipastikan kebenarannya dan telah disimpan akan dilakukan analisis dengan statistic analitik untuk menguji hipotesis menggunakan *chi square*.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian

5.1.1. Deskripsi Lokasi Penelitian

Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik merupakan rumah sakit kelas-A sesuai dengan SK Menkes No. 335/Menkes/SK/VII/1990 dan sesuai dengan SK Menkes No. 502/Menkes/SK/IX/1991, RSUP H. Adam Malik juga sebagai Pusat Rujukan wilayah Pembangunan A yang meliputi Provinsi Sumatera Utara, Nanggroe Aceh Darussalam, Sumatera Barat, dan Riau. RSUP H. Adam Malik terletak di Jalan Bunga Lau No. 17 Km. 12.

Kecamatan Medan Tuntungan, Kotamadya Medan, Provinsi Sumatera Utara. Proses pengambilan data telah dilakukan pada tanggal 9-13 November 2015 di bagian Instalasi Rekam Medik Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik. Berdasarkan rekam medik yang telah dikumpulkan diperoleh data-data dan dapat disimpulkan dalam paparan di bagian selanjutnya.

5.1.2. Hasil Analisis Univariat

5.1.2.1 Distribusi Karakteristik Responden

Sampel penelitian yang masuk kedalam kriteria inklusi terdiri dari 87 rekam medik yang semuanya merupakan pasien dengan diagnosis kanker kandung kemih tipe transisional dan memiliki hasil patologi anatomi yang jelas (NMIBC dan MIBC).

Data penelitian yang digunakan adalah data sekunder karena bersumber dari rekam medis baik pasien yang masih hidup ataupun meninggal selama periode 2011-2014.

Tabel 5.1 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Frekuensi	Persen
Laki-Laki	62	71,3%
Perempuan	25	28,7%
Total	87	100%

Berdasarkan Tabel 5.1 dari 87 sampel penelitian diketahui mayoritas pasien adalah laki-laki yaitu sebanyak 62 sampel (71,3%) .

Tabel 5.2. Distribusi Frekuensi Kelompok Usia Pasien

Usia Pasien	Frekuensi	Persentase (%)
21 – 30	1	1,1
31 – 40	2	2,3
41 – 50	16	18,4
51 – 60	38	43,7
61 – 70	14	16,1
71 – 80	15	17,2
81 – 90	1	1,1
Total	87	100

Distribusi Frekuensi Kelompok Usia pasien penderita kanker kandung kemih di RSUP Haji Adam Malik periode 2011-2014 terdapat pada tabel 5.2. Tabel tersebut menunjukkan kelompok usia 51-60 tahun merupakan kelompok usia yang menderita kanker kandung kemih paling banyak yaitu sebanyak 38 pasien (43,7%), disusul oleh kelompok usia 41-50 tahun sebanyak 16 pasien (18,4%) dan kelompok usia 71-80 tahun sebanyak 15 pasien (17,2%). Kelompok usia 21-30 tahun dan 81-90 tahun adalah kelompok usia dengan penderita kanker kandung kemih paling sedikit yaitu sebanyak 1 pasien (1,1%).

5.1.2.2. Distribusi Gambaran Histopatologi Kanker Kandung Kemih (MIBC dan NMIBC)

Berdasarkan rekam medis pasien yang terdapat pada hasil laboratorium patologi anatomi diperoleh hasil sebagai berikut.

Tabel 5.3. Distribusi Frekuensi berdasarkan Gambaran Histopatologi

Histopatologi	Frekuensi	Persen
MIBC	44	50,6%
NMIBC	43	49,4%
Total	87	100%

Berdasarkan tabel 5.3 diperoleh hasil bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok MIBC dan NMIBC

Tabel 5.4. Distribusi Frekuensi Kanker Kandung Kemih Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Gambaran Histopatologi		Total
	MIBC	NMIBC	
Laki-Laki	31	31	62
Perempuan	13	12	25
Total	44	43	87

Berdasarkan Tabel 5.4 yang menunjukkan distribusi frekuensi kanker kandung kemih berdasarkan jenis kelamin di RSUP Haji Adam Malik periode 2011-2014, terdapat 31 pasien laki-laki penderita kanker kandung kemih dengan gambaran histopatologi MIBC setara dengan kelompok pasien laki-laki dengan gambaran histopatologi NMIBC. Pada kelompok pasien perempuan diperoleh hasil yang juga tidak jauh berbeda yaitu 13 pasien dengan gambaran histopatologi kanker kandung kemih MIBC dan 12 pasien dengan gambaran histopatologi NMIBC.

5.1.3. Hasil Analisis Bivariat

5.1.3.1. Hubungan Antara Usia dengan Gambaran Histopatologi Kanker Kandung Kemih (MIBC dan NMIBC)

Berdasarkan data yang diperoleh dari rekam medis pasien kanker kandung kemih di RSUP Haji Adam Malik periode 2011-2014 didapati hasil tabulasi silang antara usia dengan gambaran histopatologi (MIBC dan NMIBC) yang disajikan didalam tabel 5.5.

Tabel 5.5. Tabulasi Silang Usia dengan Gambaran Histopatologi Kanker Kandung Kemih (MIBC dan NMIBC)

Usia	Gambaran Histopatologi		Total	p-value
	MIBC	NMIBC		
≤ 60 tahun	25 28,7%	32 36,7%	57 65,5%	0,084
> 60 tahun	19 21,7%	11 12,6%	30 34,4%	
Total	44 50,5%	43 49,4%	87 100%	

Berdasarkan hasil tabulasi silang dari tabel 5.5 diperoleh bahwa pasien kanker kandung kemih di RSUP Haji Adam Malik periode 2011-2014 dengan gambaran histopatologi kanker kandung kemih MIBC dan sekaligus berusia dibawah atau sama dengan 60 tahun ada sekitar 25 pasien (28,7%) sedangkan penderita kanker kandung kemih pada kelompok usia yang sama dengan tipe NMIBC terdapat 32 pasien (36,7%).

Pada kelompok usia diatas 60 tahun diperoleh hasil bahwa terdapat 19 pasien (21,7%) dengan gambaran histopatologi MIBC sedangkan dengan gambaran histopatologi NMIBC terdapat 11 pasien (12,6%).

Selanjutnya, perhitungan statistik dengan menggunakan *chi-square* diperoleh nilai *p-value* sebesar 0,084. Hal tersebut menandakan bahwa hipotesis 0 belum bisa ditolak atau tidak ada hubungan antara usia dengan gambaran histopatologis kanker kandung kemih (MIBC dan NMIBC).

5.2. Pembahasan

Penelitian ini melibatkan 87 sampel dengan rincian 62 sampel merupakan laki-laki dan 24 sampel merupakan perempuan. Seluruh sampel merupakan pasien rawat jalan maupun rawat inap di RSUP Haji Adam Malik periode 2011-2014. *International Agency for Research on Cancer (IARC)* mencatat melalui GLOBOCAN 2012 terdapat sekitar 330.380 penderita kanker kandung kemih yang berjenis kelamin laki-laki di seluruh dunia, sedangkan terdapat 99.413 penderita kanker kandung kemih yang berjenis kelamin wanita. Oleh sebab itu, kanker kandung kemih menempati urutan ketujuh dengan penderita kanker terbanyak pada laki-laki. Hasil yang sama juga ditunjukkan dari penelitian ini. Perlu diketahui bahwa faktor resiko utama dari kanker kandung kemih ada merokok. Burger *et al.* (2013) juga menyatakan bahwa merokok bertanggung jawab atas 50% kasus kanker kandung kemih (perokok awal; 2,22; 95% CI, 2,03-2,44; sedangkan perokok aktif berisiko sebesar 4,1; 95% CI, 3,7-4,5). Hal diatas sangat terkait dengan populasi kanker kandung kemih terbanyak yaitu laki-laki. Populasi perokok yang tiap tahun terus meningkat masih didominasi oleh populasi laki-laki. Selain itu, menurut Joshi *et al.* (2013) terdapat beberapa faktor resiko yang mungkin lebih banyak dimiliki oleh populasi laki-laki seperti faktor lingkungan, makanan, perbedaan anatomi, kebiasaan buang air, dan faktor hormonal. Selain itu, Fajkovic *et al.* (2011) melaporkan bahwa populasi perempuan memiliki insidensi yang rendah atas terjadinya kanker kandung kemih sampai dengan empat kali lebih rendah namun memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi dibanding populasi laki-laki.

Sementara itu, distribusi usia yang ditunjukkan pada tabel 5.2 jumlah sampel terbanyak berada dikisaran usia 41-80 tahun, dengan usia rata-rata terdiagnosa untuk laki-laki adalah 58 tahun sedangkan untuk perempuan adalah sekitar 57 tahun. Taylor III dan Kuchel (2009) menyatakan bahwa kanker kandung kemih sangat baik dihubungkan dengan penuaan dan paling sering terjadi pada usia tua, namun terdapat hasil berbeda pada rata-rata usia terdiagnosa pasien kanker kandung kemih dengan penelitian yang dimuat diartikel tersebut,

usia rata-rata terdiagnosa pada laki-laki yaitu 69 tahun, lebih tua dibanding rata-rata usia terdiagnosa pasien pada penelitian ini, sementara itu untuk rata-rata usia terdiagnosa pada perempuan yaitu 71 tahun, jauh lebih tua dibanding usia rata-rata terdiagnosa pada penelitian ini. Beberapa hipotesis telah ditunjukkan terhadap hubungan antara kedua variabel ini mulai dari penurunan efisiensi respon p53 terhadap stress seiring dengan meningkatnya usia sampai dengan peningkatan frekuensi mutasi dan epigenetik. Dalam artikel tersebut merangkum beberapa penelitian yang bertujuan dalam membuktikan hubungan antara usia dengan peningkatan kejadian kanker kandung kemih. Stuart *et al.* (2000) membuktikan bahwa frekuensi mutasi pada kandung kemih meningkat seiring dengan usia, dan terakumulasi seiring dengan keadaan DNA yang terus ber-replikasi, namun mutasi bukan disebabkan oleh kerusakan oksidatif, kegagalan sintesis DNA, atau kegagalan dalam perbaikan DNA juga ditemukan pada penelitian ini. Hipermetilasi DNA regio promotor dari *tumor suppressor gene* adalah perubahan epigenetik yang paling banyak diteliti. Pada saat suatu DNA mengalami hipermetilasi maka gen tersebut akan mengalami *silencing*, dan apabila terjadi pada gen yang mengkode *tumor suppressor gene* maka replikasi seluler akan tidak terawasi dengan baik. Marsit *et al.* (2007) menemukan bahwa prevalensi *silencing* epigenetik pada 16 tumor suppressor genes terdapat pada sekitar 331 pasien dengan kanker kandung kemih sel transisional. Usia, jenis kelamin laki-laki, dan perokok sangat terkait dengan perubahan metilasi ini. Seiring meningkatnya usia, jumlah pasien kanker kandung kemih periode 2011-2014 menurun, penyebab dari fenomena tersebut kebanyakan adalah usia harapan hidup masing-masing individu yang jarang mencapai kelompok usia 81 tahun keatas.

Lain halnya dengan tabel distribusi frekuensi gambaran histopatologi yang berasal dari pasien kanker kandung kemih di RSUP Haji Adam Malik periode 2011-2014, didapati hasil dimana tidak ada perbedaan antara temuan pasien dengan gambaran histopatologi MIBC dengan NMIBC. Di negara maju, pada saat terdiagnosa, kebanyakan merupakan NMIBC sebanyak 70% dan hanya berkisar 30% saja yang telah ditemukan pada stadium lanjut yaitu MIBC. Untuk data Indonesia sendiri, berdasarkan data yang dihimpun dari *guideline* kanker

kandung kemih Indonesia yang ditulis oleh Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI) di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, stadium terbanyak yang ditemukan adalah MIBC sebesar 90,8%. Di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo, dari 254 kasus didapati 95 kasus (37,4%) NMIBC dan selebihnya adalah MIBC. Fenomena perbedaan yang didapat dari hasil penelitian diatas terjadi akibat perbedaan fasilitas diagnostik tiap-tiap rumah sakit. Menurut Mitra (2009) NMIBC mampu berprogresi menjadi MIBC seiring dengan berjalannya waktu. Oleh sebab itu, fasilitas diagnostik yang memadai sangat mempengaruhi temuan ini. Untuk negara maju dengan peralatan diagnostik yang lebih memadai temuan NMIBC lebih awal terdeteksi dibanding MIBC, berbeda halnya dengan data yang diperoleh dari berbagai rumah sakit di Indonesia.

Berkaitan hubungan usia dengan gambaran histopatologi kanker kandung kemih, pada penelitian ini diperoleh nilai *p-value* 0,084 artinya penelitian ini belum mampu menolak hipotesis nol yaitu tidak ada hubungan antara usia dengan gambaran histopatologi kanker kandung kemih. Berbeda dengan temuan yang berasal dari beberapa penelitian yang menyimpulkan adanya kenaikan insidensi MIBC seiring dengan meningkatnya usia seseorang sedangkan insidensi NMIBC menurun seiring dengan meningkatnya usia seseorang. Studi deskriptif yang dilakukan oleh Prout GR Jr *et al.* (2005) memang menemukan adanya penurunan insidensi NMIBC seiring meningkatnya usia, NMIBC ditemukan 79,6% pada kelompok pasien dengan usia <55 tahun dan menurun menjadi 71,3% pada kelompok usia >85 tahun. Dalam penelitian yang sama ditemukan adanya kenaikan temuan MIBC seiring dengan meningkatnya usia, 19,4% pada kelompok usia <55 tahun meningkat menjadi 28,7% pada kelompok usia >85 tahun. Konety BR dan Joslyn SA (2003) menemukan hal yang sama, bahkan penelitian tersebut tidak menemukan penderita <55 tahun. Peningkatan yang terjadi pada penelitian tersebut cukup signifikan untuk MIBC seiring dengan meningkatnya usia, pada kelompok usia 55-64 tahun dijumpai terdapat 23,8% MIBC meningkat menjadi 32,4% pada kelompok usia >85 tahun. Nielsen *et al.* (2007) mendapatkan kesimpulan bahwa peningkatan usia juga berhubungan dengan peningkatan resiko terhadap progresifitas dan rekurensi terhadap kanker

ini. Bahkan, Joudi *et al.* (2006) yang melibatkan 1000 sampel memperoleh kesimpulan bahwa usia merupakan faktor independen terhadap respon terapi.

Mitra dan Cote (2009) menemukan perilaku berbeda dari NMIBC yang terdiri dari fenotip karsinoma papiler (Ta) dan karsinoma in situ (CIS). Karsinoma papiler bersifat lokal dan jarang menginvasi membran basemen atau bermetastasis, berbeda dengan karsinoma in situ yang cenderung menginvasi dan bermetastasis. Perbedaan tersebut menyebabkan perbedaan jalur molekular yang berbeda pada NMIBC (Ta dan CIS) maupun MIBC. Teori tersebut menandakan bahwa NMIBC dan MIBC memiliki patogenesis yang berbeda. Berkaitan dengan usia, menurut Shariat *et al.* (2009) terdapat tiga teori yang mampu menjelaskan interaksi antara karsinogenesis secara umum dengan proses penuaan. Pertama, seiring dengan bertambahnya usia, seseorang akan mengalami paparan karsinogen yang terus terakumulasi, seperti yang telah dijelaskan diatas. Kedua, penuaan memberikan waktu dalam perkembangan dan akumulasi kejadian ditingkat seluler yang dapat menyebabkan transformasi neoplasma. Ketiga, penuaan dapat diiringi oleh penurunan kemampuan kandung kemih mengosongkan urin secara maksimal, hal tersebut menyebabkan paparan yang terlalu lama terhadap karsinogen yang diekskresikan di urin. Namun, penelitian ini belum mampu membuktikan bahwa adanya hubungan usia dengan gambaran histopatologi kanker kandung kemih (NMIBC dan MIBC) diperoleh $p\text{-value} > 0,05$. Hal tersebut terjadi akibat beberapa hal, pertama, usia bukan merupakan faktor tunggal dalam menentukan apakah sebuah tumor akan menjadi non-invasif atau invasif. Jiang *et al.* (2011) membuktikan bahwa merokok diyakini lebih mempengaruhi kestabilan gen p53, gen FGFR3, serta jalur protein Rb dalam menjaga aktivitas sel. Kedua, faktor genetik juga merupakan faktor penentu. Burger (2013) menyatakan terdapat beberapa mutasi yang diturunkan sehingga mengakibatkan terbentuknya tumor invasif, diantaranya mutasi pada *N-acetyltransferase 2* (NAT2) dan *glutathione S-transferase mu 1* (GSTM1). Kedua hal tersebut terjadi akibat keterbatasan dalam mengeksklusi sampel, sehingga faktor pembias tidak dapat dihindari karena terbatasnya jumlah sampel kanker

kandung kemih di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik periode 2011-2014.

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan analisis data dan pembahasan, maka dapat diambil kesimpulan mengenai hubungan usia dengan gambaran histopatologi kanker kandung kemih (NMIBC dan MIBC) di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik periode 2011-2014 sebagai berikut:

1. Sampel yang diperoleh untuk kanker kandung kemih di RSUPHAM periode 2011-2014 sebanyak 87 sampel.
2. Distribusi frekuensi berdasarkan jenis kelamin diperoleh hasil kelompok laki-laki merupakan penderita terbanyak dengan frekuensi 62 orang (71,3%) sedangkan pada kelompok perempuan terdapat 24 orang (27,6%).
3. Distribusi frekuensi kelompok usia pasien terbanyak terdapat pada kelompok usia 51-60 tahun sebanyak 38 orang (43,7%) sedangkan kelompok 21-30 tahun dan 81-90 tahun masing-masing 1 orang (1,1%).
4. Distribusi frekuensi berdasarkan gambaran histopatologi tidak ada perbedaan antara kelompok NMIBC (n=43 orang, 49,4%) dan MIBC (n=44, 50,6%).
5. Distribusi frekuensi kanker kandung kemih berdasarkan jenis kelamin diperoleh hasil kelompok laki-laki tidak memiliki perbedaan antara NMIBC dan MIBC, masing-masing 31 orang. Hal yang sama juga dijumpai pada kelompok perempuan, NMIBC (n=12 orang) sedangkan MIBC (n=13 orang).
6. Hasil analisis bivariat yang berasal dari hubungan antara usia dengan gambaran histopatologi kanker kandung kemih (NMIBC dan MIBC) tidak menunjukkan hubungan yang signifikan ($p > 0,05$). Sehingga, Hasil analisis data menunjukkan tidak ada hubungan antara usia dengan gambaran histopatologi kanker kandung kemih.

6.2. Saran

Berdasarkan penelitian ini peneliti memberi saran terhadap beberapa hal, sebagai berikut:

1. Dibutuhkan sebuah studi lanjutan dengan desain penelitian *cohort* dengan sampel yang lebih besar agar mampu benar-benar menggambarkan keadaan populasi kanker kandung kemih secara nyata.
2. Penulis berharap diadakan *screening* berupa deteksi dini kanker kandung kemih pada orang-orang yang berusia diatas 50 tahun.
3. Selain deteksi dini, diperlukan kesadaran kepada masyarakat yang berusia diatas 50 tahun terhadap gejala-gejala awal kanker kandung kemih.

DAFTAR PUSTAKA

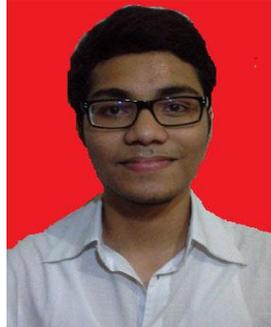
- American cancer society.2013. *Cancer Facts and Figures*.
- American Urologic Association.2007. *Guideline for The Management of Non-muscle Invasive Bladder Cancer (Stages Ta, T1, and Tis)*.
- Bostwick, D.G and Cheng, L.2012. *Urologic Surgical Pathology. 3rd ed.* Elsevier. United States of America.
- Brooks, J.D. 2012. *Anatomy of The Lower Urinary Tract and Male Genitalia. Dalam: Kavoussi, L.R., Novick, A.C., Partin, A.W., and Peters, C.A.(eds). Campbell-Walsh Urology. 10th ed.* Saunders Elsevier. United States of America.
- Burger, Maximilian et al. 2013. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *European Urology*. 63:234-241.
- Cheng, et al.2009. Staging and Reporting of Urothelial Carcinoma of The Urinary Bladder. *Modern Pathology* 22, S70–S95.
- Chung, K.T.2013. The Etiology of Bladder Cancer and Its Prevention.Chung, J *Cancer Sci Ther*. 5.10.
- Colombel, et.al.2008. Epidemiology, Staging,Grading, and Risk Stratification of Bladder Cancer. *European urology supplements*. 7.hh.618–626.
- Debkumar,Ray, et al.2013. A retrospective study of bladder cancer and the impact of age, sex and smoking habits with related clinicopathological correlations in the tribal population of Bankura,WB,India. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 10. Issue 4. hh. 29-32.
- Fajkovic et al. 2011. Impact of Gender on Bladder Cancer Incidence, Staging, and Prognosis. *World J Urol*. 2011 Aug;29(4):457-63
- Feng Z *et al.* 2007. Declining p53 function in the aging process: a possible mechanism for the increased tumor incidence in older populations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104: 16633.16638

- FN, Joudi et al. 2006. The Impact of Age on The Response of Patients with Superficial Bladder Cancer to Intravesical Immunotherapy. *J Urol.* 2006 May;175(5):1634-9
- Gandini, S.2008. Tobacco Smoking and Cancer: A Meta-Analysis. *Int. J. Cancer:* 122, 155–164 (2008).
- Guyton, A.C., and Hall, J.E. 2010. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12nd ed.* Saunders Elsevier. United States of America. hh.330
- Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, et al. 2010. Bladder Cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ.* 67(5):351 8.
- HN, Joshi et al. 2013. Urinary Bladder Carcinoma: Impact of Smoking, Age, and Its Clino-pathological Spectrum. *Kathmandu Univ Med J* 2013;44():292-295.
- Jiang, Xuejuan et al. 2011. Cigarette Smoking and Subtypes of Bladder Cancer. *Int.J.Cancer:*130, 896-901.
- Junqueira, L.C., and Carneiro, J. 2013. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas. 13rd ed.* McGrawHill. United States of America. hh.398.
- Kementrian Kesehatan RI. 2013. *Panduan Memperingati Hari Kanker Sedunia di Indonesia.* Jakarta: Kementerian Kesehatan RI
- Konety, B.R., and Carroll, P.R. 2008. *Anatomy of The Genitourinary Tract. Dalam: Tanagho, E.A., and McAninch, J.W. Smith's General Urology. 17th ed.* McGrawHill: United States of America. hh.7-8.
- Konety BR and Joslyn SA. 2003. Factors Influencing Aggressive Therapy for Bladder Cancer: An Analysis of Data from The SEER Program. *J Urol* 170:1765-1771.
- Koss, L.G., and Hoda, R.S. 2012. *Koss's Cytology of The Urinary Tract With Histopathologic Correlations.* Springer:United States of America. hh.76-77.
- Lango, et al.2012. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGrawHill. United States of America. hh.1865.

- Marsit, CJ et al. 2007. Promoter Hypermethylation is Associated with Current Smoking, Age, Gender, and Survival in Bladder Cancer. *Carcinogenesis* 28:1745-1751.
- Mitra, P.A., and Cote, R.J.2009. Molecular Pathogenesis and Diagnostics of Bladder Cancer.*Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*4:251-285. Didapat dari: <https://users.hepforge.org/~holsch/Doktorarbeit/Literatur/paper/bca%20allgemein/mitra.pdf> [Diakses pada 26 April 2015]
- Montie JE., Eisenberger MA., El-Galley R., Herr HW., and Hudes GR. 2008. *Bladder cancer*. In *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, ed. RJ Winn, J McClure. Fort Washington, PA: Natl. Compr.Cancer Netw. pp44.
- Moore, K.L., Dalley. A.F., and Agur, A.M.R. 2010. *Clinically Oriented Anatomy. 6th ed.* Lippincott William and Wilkins. United States of America.
- Mortara, Isabel.2008. *The International Union Against Cancer-Global Cancer Control*.
- Murta-Nascimento C., Silverman DT., Kogevinas M., et al. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk?.*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16 (8): 1595-600.
- National Comprehensive Cancer Network. 2014. *NCCN Guidelines Version 2.2014 Bladder Cancer*.
- Nielsen ME, et al. Advanced Age is Associated With Poorer Bladder Cancer-specific Survival in Patients Treated with Radical Cystectomy. *Eur Urol* 2007;51:699-706.
- Prout GR Jr et al. 2005. Age and Comorbidity Impact Surgical Therapy in Older Bladder Carcinoma Patients: A Population-based Study. *Cancer* 104:1638-1647.
- Purnomo, B.B. 2011. *Dasar-dasar Urologi. Edisi ketiga*. Sagung Seto.Jakarta.
- Rieger-Christ KM., Mourtzinou A., Lee PJ., Zagha RM., Cain J., et al. 2003. *Identification of fibroblast growth factor receptor 3 mutations in urine sediment DNA samples complements cytology in bladder tumor detection*.

- Cancer 98:737 44. Didapat dari: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.11536/epdf> [Diakses pada 26 April 2015].
- Rizzo, C.D. 2012. *Fundamentals of Anatomy and Physiology. 4th ed.* Cengage: United States of America. hh.443
- Sadler, T.W. 2012. *Medical Embryology. 10th ed.* Lippincott Williams and Wilkins. United States of America. hh.240-241.
- Scher, H.I and Motzer, R.J. 2012. *Bladder and Renal Cell Carcinoma. Dalam: Harrison's: Principles of Internal Medicine. 18th ed.* McGrawHill: United States of America. hh.539.
- Shariat, Shahrokh F, et al. 2009. The Effect of Age and Gender on Bladder Cancer: A Critical review of The Literature. *BJUInternational* |105,300–308|
- Sherwood, L.2014. *Human Physiology From Cells to Systems. 9th ed.* Cengage. United States of America. hh.528.
- Stuart GR et al. 2000. Mutation Frequency and Specificity with Age in Liver, Bladder, and Brain of lacl Transgenic Mice. *Genetics* 154: 1291-1300.
- Taylor, J.A and Kuchel G.A. 2009. Bladder Cancer in The Elderly: Clinical Outcomes, Basic Mechanisms, and Future Research Direction. *Natural clinical practice urology.* vol.6 No.3. Didapat dari: <http://www.nature.com/clinicalpracticedoi:10.1038/ncpuro1315> [Diakses pada 18 April 2015]
- Tortora, J.G and Derrickson, B.2009. *Principles of Anatomy and Physiology. 12nd ed.* Wiley. United States of America. hh.1050.
- UICC. 2010. World Cancer Factsheet: World Cancer Burden (2008).
- Warli, S.M., Umbas, R, Hardjowijoto, S. et al. 2014. *Panduan Penanganan Kanker Kandung Kemih Tipe Urotelial.* Ikatan Ahli Urologi Indonesia.
- Webster, S and de Wreede, R. 2012. *Embryology at Glance.* Wiley-Blackwell. United Kingdom. hh.77.

- Wen, Yu-ching, et al.2005. Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder in Young Adults — Clinical Experience at Taipei Veterans General Hospital. *J Chin Med Assoc.*Vol 68 No 6.
- WHO. 2012. *Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Indonesia in 2012.*
- Wild PJ, Giedl J, Stoehr R, Junker K, Boehm S, Van Oers JM, et al.2007. none Genomic aberrations are rare in urothelialneoplasms of patients 19 years or younger. *J Pathol* 2007; 211:18-25.
- Witjes,J.A., et al.2014. EAU Guidelines on Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of The 2013 Guidelines. *European Urology* 65. 778-792.
- Wu XR. 2005. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways.*Nat. Rev. Cancer* 5:713–25

LAMPIRAN 1**DAFTAR RIWAYAT HIDUP****Personal Data**

Nama : Muhammad Fakhrrur Rozi
 Jenis Kelamin : Laki-laki
 Tempat dan Tanggal Lahir : Tebing Tinggi, 17 Juni 1993
 Agama : Islam
 Alamat : Jln.Dr.Mansyur Gg.Berkat 5
 Nomor HP : 085261195645
 E-mail : Fakhrrurrozi.md@gmail.com

Pendidikan Formal

1998-1999 TK Taman Siswa Tebing Tinggi
 1999-2005 SD Negeri 163088 Tebing Tinggi
 2005-2008 SMP Negeri 9 Tebing Tinggi
 2008-2011 SMA Negeri 1 Tebing Tinggi
 2011-2012 Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala
 2012-sekarang Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

Pendidikan Non Formal

1. Seminar dan Workshop Hewan Coba Pekan Ilmiah Mahasiswa Sumatera Utara 2013
2. National Symposium: "Supporting The Survivors and Never Ever Giving Up on Leukemia" Scripta Research Festival 2014 University of Sumatera Utara.
3. Seminar Nasional Cardio-Respiratory Scientific Atmosphere 8 2015 Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
4. International Seminar of Medical Fiesta 2014 "Point of Care in Emergency of Obstetric" Medical faculty of Brawijaya University
5. Simposium Nasional "Clinical Updates and Current Management of Infection Disease (Highlights on Dengue Hemorrhagic Fever and Thypoid Fever)" Medical faculty of University of Sumatera Utara

Prestasi Akademik

1. Juara 2 PEMA Medical Olympiad 2014 Universitas Sumatera Utara bidang Muskuloskeletal
2. Juara 1 PEMA Medical Olympiad 2015 Universitas Sumatera Utara bidang Gastroenterohepatologi-Endokrin
3. Juara 1 Regional Medical Olympiad 2015 tingkat Sumatera bidang Gastroenterohepatologi-Endokrin
4. Juara 1 IMSPQ 2015 tingkat Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
5. Juara 1 Indonesia (International) Medical Olympiad 2015 cabang Digestif di Universitas Hasanuddin, Makassar

Prestasi Non Akademik

1. Finalis Poster Ilmiah Medical Fiesta 2014 Medical Faculty of Brawijaya University
2. Juara 2 Essai Ilmiah Pekan Ilmiah Mahasiswa 2012
3. Finalis Poster Ilmiah Scientific Atmosphere 8 2015 Medical Faculty of Udayana University
4. Juara 3 Poster Ilmiah MEDJONSON FK UMY 2015

Scientific Paper

1. Essai Ilmiah “Diagnosis Tuberculosis, Dulu Hingga Sekarang”
2. Essai Ilmiah “Gerakkan Tubuhmu, Untuk Diabetisi dan Kehidupan yang Lebih Baik”
3. Essai Ilmiah “Hepatocyte Growth factor, Harapan di tengah Gempuran Alkohol”
4. Poster Ilmiah “Hs-CRP: Biomarker Prediktif Preeklampsia pada Trimester Awal kehamilan”
5. Poster Ilmiah “Peran Imunomodulator Vitamin D melalui Peningkatan Cathelicidin LL-37 dan Beta defensin 4A serta Supresi Matrix metalloproteinases (MMP): Terobosan Baru sebaga Terapi Adjuvan Tuberkulosis Paru”
6. Poster Ilmiah “Potensi Intranasal Neuro-Eritropoeitin sebagai Modalitas Terapi dalam Penatalaksanaan *Depression Disorder* melalui Peningkatan *Brain-derived Neurotrophic Factor* Menginduksi Neurogenesis pada Hipokampus”
7. Poster Ilmiah “Hyp-G: GLIPR1-ATM dalam Kapsul Hipromellosa sebagai Terobosan Baru Penatalaksanaan Kanker Prostat Stadium Lanjut Menginduksi Apoptosis Sel-sel Kanker”

Riwayat Organisasi

1. Anggota Seksi Kesekretariatan OSIS SMA Negeri 1 Tebing Tinggi 2010
2. Anggota Divisi Program SCORE PEMA FK USU 2015-2016

Riwayat Kepanitiaan

1. Anggota Seksi Kompetisi Scripta Research Festival 2014
2. Anggota Seksi Acara Try Out PEMA FK USU 2014
3. Subkoor.Kompetisi Poster Ilmiah Scripta Research Festival 2015
4. Anggota Seksi Acara Get Together 2015 SCORE PEMA FK USU
5. Koor.Acara Seminar Update Karya Tulis Ilmiah dan Pelantikan SCORE PEMA FK USU

LAMPIRAN 2

HASIL OUTPUT SPSS

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
usiaygdkelompokkan * Histopatologi	87	100,0%	0	0,0%	87	100,0%

usiaygdkelompokkan * Histopatologi Crosstabulation

Count

		Histopatologi		Total
		Muscle Invasive	Non Muscle Invasive	
usiaygdkelompokkan	<=60	25	32	57
	>60	19	11	30
Total		44	43	87

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,982 ^a	1	,084	,115	,066
Continuity Correction ^b	2,254	1	,133		
Likelihood Ratio	3,010	1	,083		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2,948	1	,086		
N of Valid Cases	87				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14,83.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Interval by Interval	Pearson's R	-,185	,105	-1,737	,086 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,185	,105	-1,737	,086 ^c
N of Valid Cases		87			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for usiaygdkelompokkan (<=60 / >60)	,452	,182	1,122
For cohort Histopatologi = Muscle Invasive	,693	,464	1,034
For cohort Histopatologi = Non Muscle Invasive	1,531	,907	2,584
N of Valid Cases	87		

