

**HUBUNGAN KEBIASAAN MEROKOK DENGAN DERAJAT
HISTOPATOLOGI KANKER PROSTAT DI RSUD DR. H.
ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG
PERIODE 2017**

Oleh
ULIMA LARISSA



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

**HUBUNGAN KEBIASAAN MEROKOK DENGAN DERAJAT
HISTOPATOLOGI KANKER PROSTAT DI RSUD DR. H.
ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG
PERIODE 2017**

**Oleh
ULIMA LARISSA**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

ABSTRACT

THE ASSOCIATION OF SMOKING HABIT WITH HISTOPATHOLOGY GRADING OF PROSTATE CANCER HISTOPATHOLOGY IN RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIOD 2017

By

ULIMA LARISSA

Background: Prostate cancer is the most common malignancy in men. Although smoking is associated with an increased incidence of several cancer, its association with prostate cancer remain unclear. The aim of this research is to know the association of smoking with histopathology grading of prostate cancer in RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

Methods: This research was conducted from February to May 2018 at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung, using analytic observational method and cross sectional research design. The sampel in this study consisted of 40 respondents which determined using total sampling technique. The research instrument was conducted using questionnaire that has been validated and medical records data. Data analysis was performed by univariate analysis, bivariate analysis with *chi-square*.

Result: Based on *chi square* analysis found significant difference of asmoking and histopathology grading of prostate cancer $p=0,012$. The result of statistical test is p value $< 0,05$ in all relationships between independent and dependent variables

Conclusion: There is a relationship between smoking habit with prostate cancer histopathology grading.

Key words: habit, histopathology grade, prostate cancer, risk factor, smoking

ABSTRAK

HUBUNGAN KEBIASAAN MEROKOK DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER PROSTAT DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIODE 2017

Oleh

ULIMA LARISSA

Latar belakang : Kanker Prostat merupakan salah satu keganasan tersering yang terjadi pada pria. Merokok diketahui dapat menjadi faktor dalam terjadinya berbagai kanker tetapi hubungannya dengan kanker prostat masih belum cukup jelas. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui hubungan kebiasaan merokok terhadap derajat histopatologis kanker prostat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

Metode Penelitian : Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari sampai Mei tahun 2018 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung dengan menggunakan metode observasional analitik dan desain penelitian cross sectional. Sampel dalam penelitian ini terdiri dari 40 responden penelitian yang ditentukan dengan menggunakan metode *total sampling*. Instrumen yang digunakan adalah kuisisioner yang telah divalidasi dan data rekam medis. Analisis data dilakukan dengan analisis univariat dan analisis bivariat dengan *chi-square*.

Hasil Penelitian : Berdasarkan analisis bivariat *Chi Square* untuk kebiasaan merokok dan derajat histopatologi kanker prostat $p=0,012$. Hasil uji statistik didapatkan nilai $p < 0,05$ pada semua hubungan variabel bebas dan terikat yang diteliti.

Kesimpulan : Terdapat hubungan antara kebiasaan merokok terhadap derajat histopatologi kanker prostat.

Kata kunci : derajat histopatologi, faktor risiko, kanker prostat, kebiasaan, rokok

Judul Penelitian : **HUBUNGAN KEBIASAAN MEROKOK DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER PROSTAT DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIODE 2017**

Nama Mahasiswa : *Ulma Larissa*

Nomor Pokok Mahasiswa : 1418011214

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Pembimbing 1

[Signature]
dr. Rizki Hanriko, S.Ked, Sp. PA
NIP. 197907012008121003

Pembimbing 2

[Signature]
dr. Roro Rukmi W. P, S.Ked, M.Kes., Sp.A
NIP. 198105052006042002

2. Dekan Fakultas Kedokteran

[Signature]
Dr. dr. Muhartono, S.Ked, M.Kes, Sp. PA.
NIP. 197012082001121001

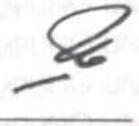
MENGESAHKAN

1. **Tim Penguji**

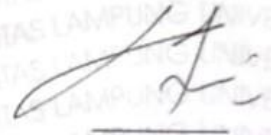
Ketua : dr. Rizki Hanriko, S.Ked, Sp. PA



Sekretaris : dr. Roro Rukmi W. P, S.Ked, M.Kes., Sp.A



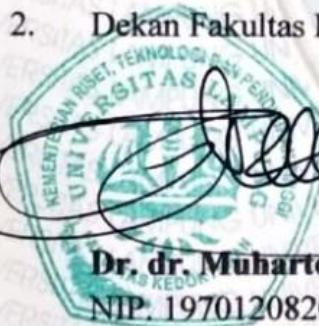
**Penguji
Bukan Pembimbing : dr. Susianti, S.Ked, M.Sc**



2. **Dekan Fakultas Kedokteran**


Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp. PA.
NIP. 197012082001121001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 20 Juli 2018



LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenar-benarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“HUBUNGAN KEBIASAAN MEROKOK DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER PROSTAT DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIODE 2017”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarism.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya kebenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Juli 2018

Pembuat pernyataan

 **6000**
LEMBANG BUDURUPIAH

Ulima Larissa

1418011214

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung pada tanggal 11 Agustus 1996 pada jam 10.00 WIB merupakan anak ketiga dari lima bersaudara dari Bapak Hj. Ir.Ferry Nugraha, STMM dan Hj. Sri Suprapti, SIP.

Pendidikan Taman Kanak-kanak diselesaikan di TK AL- Hukama di Teluk Betung pada tahun 2002, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Negeri 2 Rawa Laut di Tanjung Karang Timur Bandar Lampung pada tahun 2008, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Negeri 4 Bandar Lampung pada tahun 2011, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Negeri 2 Bandar Lampung pada tahun 2014.

Penulis terdaftar menjadi mahasiswa Fakultas Kedokteran pada tahun 2014 melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung angkatan 2014, penulis pernah mengikuti organisasi *Genetialand Education Health* (GEN-C).

“ Don’t let this present life deceive
you” (Q.S. Fatir 35 : 5)

SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan atas kehadiran Allah SWT, karena atas rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Sholawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad S.A.W.

Skripsi dengan judul “HUBUNGAN KEBIASAAN MEROKOK DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER PROSTAT DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIODE 2017” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

Allah SWT, tanpa seizin dan petunjuk-Nya saya tidak akan mampu menyelesaikan skripsi ini.

Mamah dan Papah saya yang tidak pernah lelah dalam membimbing saya. Semoga selalu diberi kesehatan dan bahagia akhirat dan dunia.

Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M. Kes., Sp. PA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp. PA., seorang dokter yang baik dan cerdas, bersedia meluangkan waktunya untuk membimbing ditengah kesibukan beliau mengurus keluarga dan menunaikan kewajibannya serta memberikan ilmu, bimbingan, saran, dan kritik yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini.

dr. Roro Rukmi Windi Perdani, S.Ked., M.Kes., Sp.A., telah bersedia meluangkan waktunya dan membimbing ditengah kesibukan beliau mengurus keluarga dan menunaikan kewajibannya serta memberikan ilmu, bimbingan, motivasi untuk menjadi lebih baik serta saran dan kritik dalam proses penyelesaian skripsi ini.

dr. Susianti, M.Sc., terimakasih telah bersedia menjadi penguji ditengah kesibukan beliau dan atas masukan, ilmu, saran, kritik dan motivasi yang diberikan untuk membuat skripsi ini lebih baik.

Pihak RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung bagian diklat, poli bedah Urologi, dan rekam medik: Ibu Herli, Ibu Sri, Mba Rahma, dan kepada seluruh responden yang telah membantu penulis dalam melakukan penelitian skripsi.

Mas Bayu, karena ketulusan membantu saya terutama dalam spss serta memberikan saya ide –ide yang bahkan tidak terpikir oleh saya sebelumnya, terimakasih.

Kakakku Titi, Tita, Adik- adikku Miftah dan Ferdi dan kak Jos yang selalu siap siaga disaat saya butuh bantuan serta ponakanku aurora yang membuatku tersenyum dan menghibur.

Sahabatku yang saya yakini dapat menjadi dokter yang baik dan sukses : Tassya, Itong, Nandya, Tiwi, Dinah, Kakdina, Yowan, Ellma, Rachman, Dirga, Juju, dan Fadlan

Sahabatku yang selalu ada: Ara, Puput, Chelpa, Ibnu, Eja.

Teman seperjuangan skripsi : Belmon, Mai Resta, Ice, Tiffani, Nidya, Vermitia, Ratu, Nana, Shawn

Teman yang membantu saya penelitian di rumah sakit : Salwa, Monika, Nabila

Teman – teman yang selalu menyemangati: Rahmat, Cakra, Zulfikar, Fira, Kak Echa, Made, Jajap, Irvan, Karaeng dan serta CRAN14L (mahasiswa FK Unila angkatan 2014) semoga kita menjadi dokter yang berguna.

Seluruh staf dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, dan bimbingan yang telah diberikan dalam proses perkuliahan dan seluruh staf akademik, administrasi, dan tata usaha Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu selama dalam proses penyelesaian penelitian ini.

Dan semua pihak yang turut berkontribusi dalam penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu, terima kasih atas segala kebaikan yang telah diberikan kepada penulis.

Bandar Lampung, Juli 2018

Penulis

Ulima Larissa

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1.Latar Belakang Masalah	1
1.2. Perumusan Masalah.....	4
1.3.Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Prostat.....	6
2.1.1. Anatomi Prostat.....	6
2.1.2.Histologi Prostat.....	8
2.2. Kanker Prostat	9
2.2.1. Definisi Kanker Prostat	9
2.2.2. Etiologi dan Faktor Risiko	10
2.2.3. Patogenesis Kanker Prostat	13
2.2.4. Manifestasi Klinis	16
2.2.5. Derajat diferensiasi sel kanker prostat (gleason).....	16
2.2.6. Diagnosis Kanker Prostat	17
2.3. Rokok dan perokok	21
2.3.1. Definisi Rokok	21
2.3.2. Klasifikasi perokok	21
2.3.4. Kandungan rokok	22
2.3.5. Patogenesis Kanker Prostat dan Rokok.....	23
2.4. Kerangka Teori.....	25
2.5. Kerangka Konsep	26

2.6.Hipotesis.....	26
BAB III METODE PENELITIAN.....	27
3.1. Rancangan Penelitian	27
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	27
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	27
3.3.1 Populasi Penelitian	27
3.3.2 Sampel Penelitian	28
3.4. Besar Sampel	28
3.5. Identifikasi Variabel	29
3.5.1. Variabel bebas	29
3.5.2. Variabel terikat	29
3.6. Definisi Operasional	30
3.7. Prosedur Penelitian	31
3.8. Rencana Pengolahan Data	32
3.9. Analisis Data	32
3.9.1. Analisis Univariat	32
3.9.2. Analisis Bivariat	32
3.10. Validitas dan Reabilitas.....	33
3.10.1. Validitas.....	33
3.10.2. Reabilitas	34
3.11. Etika Penelitian.....	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1 Gambaran Umum Penelitian	35
4.2 Hasil Penelitian.....	35
4.2.1 Analisis Univariat.....	35
4.2.2 Analisis Bivariat	36
4.3. Pembahasan	37
4.4. Keterbatasan Penelitian	39
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	40
5.1 Simpulan.....	40
5.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA.....	41
LAMPIRAN	44

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Derajat Diferensiasi Karsinoma Prostat Menurut Gleason.....	17
2. Partikel dalam rokok	22
3. Gas dalam rokok	22
4. Definisi Operasional.....	30
5. Distribusi Responden Berdasarkan Derajat Histopatologi Pasien Kanker Prostat Tahun 2017 di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.....	35
6. Distribusi Responden Berdasarkan Perilaku Merokok Pasien Kanker Prostat Tahun 2017 di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.....	36
7. Tabulasi Silang Antara Perilaku Merokok Pasien dengan Derajat Histopatologi Kanker Prostat Tahun 2017 di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.....	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi Prostat	6
2. Histologi Kelenjar Prostat	9
3. Patogenesis Kanker Prostat dan Rokok	24
4. Kerangka Teori	25
5. Kerangka Konsep	26
6. Prosedur Penelitian	31

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat Lolos Kaji Etik Penelitian.....	45
2. Surat Izin Penelitian	45
3. Kuesioner Penelitian	47
4. Validitas dan Reabilitas Kuesioner	55
5. Analisis Univariat.....	59
6. Analisis Bivariat.....	60

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kanker Prostat adalah pertumbuhan abnormal sel jaringan prostat. Derajat kanker prostat adalah deskripsi tumor berdasarkan ketidaknormalan sel tumor dan jaringan tumor yang dilihat dengan mikroskop dan merupakan indikator kecepatan tumor tersebut tumbuh dan menyebar ke jaringan lain. Kanker prostat menggunakan penentuan derajat menggunakan sistem gleason. Sistem gleason ditentukan berdasarkan hasil biopsi dari prostat. Ada 5 tingkat perubahan pada sistem gleason (*National Cancer Institute, 2013*).

Ditemukan 161.230 kasus baru kanker prostat setiap tahunnya dan 26.730 kematian akibat kanker prostat. Kanker prostat merupakan penyebab kematian ketiga di United States (US), setelah kanker paru dan kanker colorectal (*Villers et al., 2016*).

Prevalensi kanker prostat di Indonesia tahun 2013 diperkirakan sebanyak 25.012 penderita. Provinsi yang memiliki prevalensi kanker prostat tertinggi adalah D.I. Yogyakarta, Bali, Sulawesi Utara, dan Sulawesi Selatan (*Kemenkes, 2015*). Dari data *Indonesian Society of Urologic Oncology (ISUO) 2011*. Stadium terbanyak yang ditemukan adalah stadium 4 yang berjumlah 490 penderita (50,5%), sedangkan stadium 1 berjumlah 83 penderita (8,5%), stadium 2 didapatkan 271 pasien (27,9%) dan stadium 3 didapatkan sebanyak 28 pasien (2,9%).

Faktor risiko kanker prostat meliputi antara lain usia, ras, diet dan gaya hidup, dan riwayat keluarga. Kanker prostat lebih mempengaruhi penduduk Afrika, Amerika dan Karibia. Gaya hidup seperti diet tinggi lemak jenuh dan diet tinggi kalsium meningkatkan risiko terkena kanker prostat. Riwayat keluarga akan berpengaruh terhadap peningkatan risiko 2 sampai 8 kali lipat lebih tinggi untuk terkena kanker prostat (Murphy *et al.*, 2014, Kemenkes, 2015).

Lebih dari 5 juta kematian akibat merokok aktif, sedangkan 600.000 kematian akibat merokok pasif. Indonesia merupakan negara ketiga dengan jumlah perokok terbesar di dunia setelah Cina dan India (WHO, 2016). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, sekitar 85% rumah tangga di Indonesia terpapar asap rokok, estimasinya adalah delapan perokok meninggal karena perokok aktif, satu perokok pasif meninggal karena terpapar asap rokok orang lain. Maka sedikitnya 25.000 kematian di Indonesia terjadi dikarenakan asap rokok orang lain. Lima provinsi tertinggi konsumsi rokok adalah Kepulauan Riau, Jawa Barat, Bengkulu, Gorontalo, dan Nusa Tenggara Barat. Sedangkan 5 provinsi yang usia merokoknya dimulai sejak remaja (15 -19 tahun) yaitu provinsi Lampung, Nusa Tenggara Barat, Kalimantan Barat, Bengkulu dan Jambi.

Rokok diketahui mengandung lebih dari 4000 senyawa kimia, lebih dari 60 diklasifikasikan kelas 1 dan kelas 2 karsinogen berdasarkan *International Agency for Research on Cancer* (IARC) antara lain yaitu tar, nikotin, dan karbon monoksida, asap rokok juga mengandung senyawa piridin, amoniak, karbon dioksida, keton, aldehida, kadmium, nikel, zink, dan nitrogen oksida. Pada kadar yang berbeda, semua zat tersebut bersifat mengganggu fungsi tubuh.(Nururrahmah 2014). Komponen dari

rokok seperti *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH), membutuhkan aktivasi metabolik, penghindaran dari proses detoksifikasi, dan pengikatan DNA untuk melakukan aksi karsinogeniknya. Oleh karena itu, polimorfisme fungsional pada gen terlibat dalam metabolisme PAH dan detoksifikasi bisa memodifikasi efek merokok pada kanker prostat. Hubungan dengan rokok juga berkaitan secara hormonal, perokok pria ditemukan mengalami peningkatan kadar androsterone dan testosterone berkontribusi dalam proses kanker (Perdana *et al.*, 2016).

Dari penelitian yang dilakukan oleh Murphy *et al.*, (2016) pada pria Afrika-Amerika dengan metode analisis *cross sectional* didapatkan hasil $p < 0,01$ yang menyatakan terdapat hubungan kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi kanker prostat dan didapatkan rasio prevalensi 2,57 dengan interval kepercayaan 95% yang menyatakan bahwa benar faktor tersebut menyebabkan efek yang bermakna.

Berdasarkan permasalahan diatas, penulis ingin melakukan penelitian tentang “Hubungan Faktor Risiko Merokok Dengan Derajat Histopatologi Kanker Prostat di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung”. Penelitian ini dinilai penting untuk menambah pengetahuan, mencegah dan mengatasi sejak dini kanker prostat, dan memotivasi anggota keluarga untuk berhenti merokok sebagai salah satu upaya peningkatan kesadaran masyarakat akan bahaya merokok.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang bahwa rokok membahayakan kesehatan dan banyaknya masalah kanker prostat, peneliti merumuskan masalah penelitian tentang :

Apakah ada Hubungan Kebiasaan Merokok dengan Derajat Histopatologi pada Pasien Kanker Prostat di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Periode 2017?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi pada pasien kanker prostat di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran kebiasaan merokok pasien kanker prostat di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung
2. Mengetahui gambaran derajat histopatologi pada pasien kanker prostat di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung
3. Mengetahui adanya hubungan kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi pada pasien kanker prostat di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti

Hasil penelitian dapat menambah wawasan dan pengetahuan peneliti serta menjawab pertanyaan peneliti akan pengaruh kebiasaan merokok terhadap derajat histopatologi pada pasien kanker prostat.

1.4.2. Manfaat Bagi Praktisi

Penelitian dapat memberikan sumbangan pemikiran dalam mendiagnosis kanker prostat dengan mempertimbangkan faktor risiko yang ada sehingga mampu menurunkan angka kejadian kanker prostat.

1.4.3. Bagi Keilmuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menyumbangkan ilmu pengetahuan bagi dunia kedokteran serta data epidemiologi khususnya untuk penyakit kanker prostat di Bandar Lampung.

1.4.4. Manfaat Bagi Masyarakat

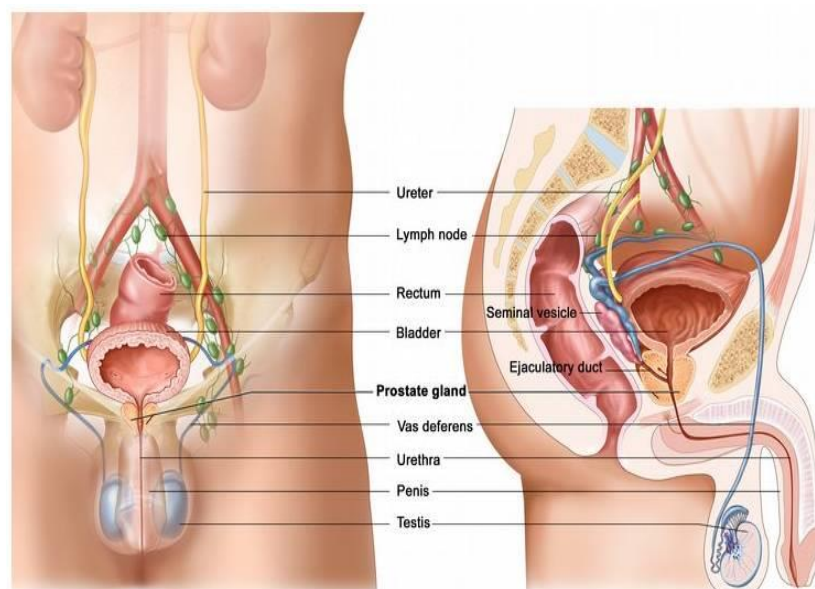
Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan mengenai kanker prostat sehingga dapat segera melakukan deteksi dini dan menurunkan jumlah penderita dan kematian kanker prostat.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Prostat

2.1.1. Anatomi Prostat

Prostat adalah organ genitalia pria yang terletak di bawah dari buli-buli, di depan rektum dan membungkus uretra posterior. Bentuknya seperti buah kemiri dengan ukuran 4x3x2,5 cm dan beratnya kurang lebih 20 gram (Purnomo, 2012).



Gambar 1. Anatomi Prostat
(National Cancer Institute, 2016)

Terdapat tiga lobus kelenjar prostat yang mengelilingi uretra. Dua buah lobus lateralis berada pada dinding anterior rektum, tempat lobus kelenjar tersebut dapat diraba sebagai bangunan yang bundar serta berbentuk seperti jantung dengan panjang sekitar 2,5 cm. Kedua lobus lateralis dipisahkan oleh alur atau sulkus medialis yang dangkal dan juga dapat diraba. Lobus ketiga atau lobus medialis, terletak disebelah anterior uretra dan tidak bisa diperiksa. Vesikula seminalis yang bentuknya mirip dengan telinga kelinci dan berada di atas kelenjar prostat, normalnya juga tidak dapat diraba (Bickley, 2012).

Prostat mendapatkan inervasi otonomik simpatetik dan parasimpatetik dari pleksus prostatikus atau pleksus pelvikus yang menerima masukan serabut parasimpatetik dari korda spinalis S2-4 dan simpatetik dari nervus hipogastrikus (T10-L2). Rangsangan parasimpatetik meningkatkan sekresi kelenjar pada epitel prostat, sedangkan rangsangan simpatetik menyebabkan pengeluaran cairan prostat kedalam uretra posterior, seperti pada saat ejakulasi. Sistem simpatetik memberikan inervasi pada otot polos prostat, kapsula prostat, dan leher buli-buli. Di tempat itu banyak terdapat reseptor adrenergik-alfa. Rangsangan simpatetik menyebabkan dipertahankan tonus otot polos tersebut. Pada usia lanjut sebagian pria akan mengalami pembesaran kelenjar prostat akibat hiperplasia jinak sehingga dapat menyumbat uretra posterior dan mengakibatkan terjadinya obstruksi saluran kemih (Purnomo, 2012).

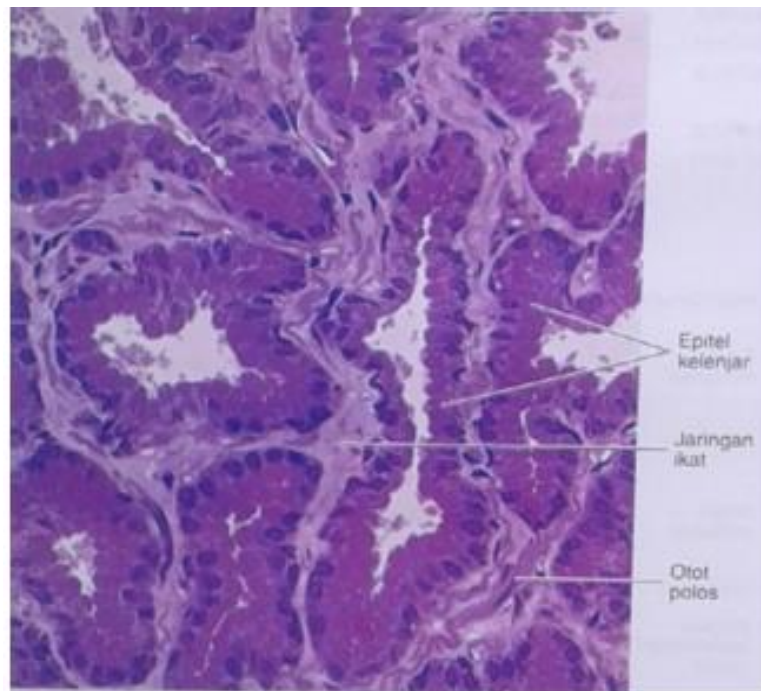
2.1.2.Histologi Prostat

Prostat merupakan suatu kumpulan 30-50 kelenjar tubuloalveolar yang bercabang. Duktusnya bermuara ke dalam uretra pars prostatika, yang menembus prostat. Prostat mempunyai tiga zona yang berbeda. Yang pertama adalah zona sentral, zona ini meliputi 25% dari volume kelenjar 70% kelenjar dibentuk oleh zona perifer yang merupakan tempat predileksi timbulnya kanker prostat. Zona ketiga, yakni zona transisional, mempunyai arti medis yang penting karena merupakan tempat asal sebagian besar hiperplasia prostat jinak (Mescher, 2012).

Kebanyakan kelenjar prostat terdiri dari kelenjar prostat tubuloasinar bercabang yang kecil dibentuk oleh epitel bertingkat silindris atau kuboid. Sebagian kelenjar prostat mengandung agregasi sekretorik padat yaitu *concretio prostatica* didalam asininya. Ukuran asini kelenjar di dalam kelenjar prostat sangat bervariasi. Lumen asini biasanya lebar dan tidak teratur karena penonjolan epitel yang melapisi lipatan jaringan ikat. *Concretio prostatica* merupakan ciri khas asini kelenjar prostat, jumlahnya bertambah dengan meningkatnya usia dan mungkin mengalami kalsifikasi (Eroschenko, 2010).

Stroma fibromuskular mengelilingi kelenjar-kelenjar. Prostat dikelilingi suatu simpai fibroelastis dengan otot polos. Septa dari simpai ini menembus kelenjar dan membaginya dalam lobus-lobus yang tidak berbatas tegas pada orang dewasa. Kelenjar – kelenjar prostat menghasilkan cairan prostat dan

menyimpannya untuk dikeluarkan saat ejakulasi. Struktur dan fungsi prostat juga bergantung pada kadar testosteron (Mescher , 2012).



Gambar 2. Histologi Kelenjar Prostat
(Mescher, 2012)

2.2. Kanker Prostat

2.2.1. Definisi Kanker Prostat

Kanker Prostat adalah ketika sel – sel di dalam kelenjar prostat mulai tumbuh dan berkembang tak terkontrol. Hampir semua kanker prostat adalah adenocarcinoma. Bentuk lain yang jarang adalah sarkoma (0,1 – 0,2 %), karsinoma sel transisional (1-4%), limfoma dan leukemia (KPKN, 2015). Kanker prostat sering tidak memiliki gejala awal. Kanker prostat dapat menyebabkan peningkatan frekuensi berkemih atau perlambatan aliran urin saat sedang berkemih tetapi gejala ini dapat juga disebabkan oleh BPH (*Benign Prostate Hyperplasia*). Perkembangan kanker prostat sangat lambat. Pada pria kanker prostat lebih sering ditemukan pada usia > 65 tahun.

Pemeriksaan awal untuk menemukan kanker prostat sangat dianjurkan untuk meningkatkan kualitas hidup (*American Cancer Society, 2016; National Cancer Institute, 2017*).

2.2.2. Etiologi dan Faktor Risiko

Penyebab kanker prostat masih belum diketahui dengan pasti, tetapi terdapat faktor – faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian penyebab kanker prostat.

a. Merokok

Rokok mengandung lebih dari 4000 bahan kimia, terdapat 60 nya diklasifikasikan kelas 1 dan kelas 2 karsinogen menurut *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Namun, komponen dari rokok seperti *polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)*, mengaktifkan aktivasi metabolik, menghindari proses detoksifikasi, yang kemudian berikatan dengan DNA untuk mengaktifkan karsinogennya. Oleh karena itu, polimorfisme fungsional pada gen terlibat dalam metabolisme PAH dan detoksifikasi bisa memodifikasi efek merokok pada kanker prostat. Rokok dapat juga mempengaruhi secara hormonal, perokok pria ditemukan mempunyai level androsteron dan testosteron yang tinggi yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker prostat (*Perdana et al., 2016*).

b. Mutasi Genetik

Berhubungan dengan mutasi BRCA1 atau BRCA2 dan sindrom Lynch (*Villers et al., 2016*).

c. Usia

Kanker prostat jarang terjadi pada laki laki usia dibawah 40 tahun, tetapi risiko untuk terjadi kanker prostat meningkat pada usia diatas 50 tahun. Sekitar 6 dari 10 kasus kanker prostat ditemukan pada pria diatas 65 tahun (Villers *et al.*, 2016)

d. Ras

Kanker jenis ini lebih sering mempengaruhi orang-orang di Afrika Amerika di Amerika dan laki-laki Karibia. Di Amerika Serikat, ras Afrika memiliki risiko lebih tinggi dari jenis kanker, dibandingkan orang Asia maupun Hispanik (Kemenkes, 2015).

e. Geografi

Kanker prostat sering terjadi di Amerika Utara, Eropa Barat, Australia dan Pulau-pulau Karibia. Kanker Prostat jarang terjadi di Asia, Afrika, Amerika tengah dan Amerika. Alasan untuk ini masih belum jelas, tetapi faktor lain seperti gaya hidup sangat berpengaruh terhadap faktor geografi (Villers *et al.*, 2016).

f. Riwayat Keluarga

Memiliki anggota keluarga dengan karsinoma prostat meningkatkan risiko penyakit. Seorang laki-laki yang memiliki ayah atau saudara laki laki yang terdiagnosa kanker pada usia 50 tahun memiliki risiko 2 kali lipat lebih tinggi terkena karsinoma prostat. Risiko meningkat menjadi tujuh sampai delapan kali lipat lebih tinggi pada laki laki yang memiliki dua atau lebih keluarga yang menderita kanker prostat (Kemenkes, 2015).

g. Diet

Diet tinggi lemak jenuh, daging merah, sedikit buah dan sedikit sayuran, rendah tomat, rendah ikan dan atau rendah kedelai meningkatkan risiko terkena kanker prostat. Diet tinggi kalsium juga berhubungan dengan peningkatan risiko kanker prostat (Kemenkes, 2015).

h. Obesitas

Obesitas termasuk faktor risiko kanker prostat karena berhubungan dengan perubahan level metabolik dan hormon steroid yang berkaitan dengan pertumbuhan dan perkembangan prostat dan onkogenesis. Terdapat hubungan antara adiposit dan pertumbuhan tumor dalam perubahan metabolisme dan level hormon endogen. Ketika obesitas dikombinasikan kurangnya kegiatan fisik seperti berolahraga maka akan mengurangi respon terhadap insulin pada glukosa. Resistensi insulin ini meningkatkan glukosa didalam darah, yang merupakan hormon pertumbuhan dan merupakan faktor biologi yang dapat diterima sebagai faktor risiko dari perkembangan kanker. Salah satu penjelasan untuk rendahnya diagnosa kanker prostat pada pria obesitas adalah kesulitan untuk mendeteksi. Diketahui bahwa pria obesitas jarang mengalami peningkatan PSA, cenderung jarang mendapatkan pemeriksaan biopsi dan jarang didiagnosa kanker prostat. Pria obesitas mempunyai ukuran prostat yang lebih besar dibanding rata-rata dan membuat kesulitan dalam pemeriksaan biopsi. Karena obesitas adalah faktor potensial dan sulit untuk memeriksa pria obesitas, maka dalam pemeriksaan harus dipertimbangkan *Body Mass Index* (BMI) ketika menginterpretasikan

konsentrasi PSA serta mempertimbangkan faktor lain (Perdana *et al.*, 2016).

i. Penyakit Menular Seksual

Pada tahun 1990, McNicol and Dodd melaporkan bahwa HPV 16 dan 18 terdapat pada jaringan kanker prostat. Sejak tahun 1990, banyak penelitian mendeteksi risiko tinggi HPV pada jaringan kanker prostat menggunakan analisis Southern Blot dan *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Disimpulkan infeksi dan inflamasi pada prostat dipertimbangkan akibat beberapa mikroorganisme yang menyebabkan prostatitis atau penyakit menular seksual yang bisa menjadi faktor risiko kanker prostat. Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa keberadaan virus ini antara 4.2%-53% (Perdana *et al.*, 2016).

2.2.3. Patogenesis Kanker Prostat

Pada dasarnya, kanker prostat disebabkan oleh perubahan DNA pada sel prostat normal. DNA adalah unsur kimia di dalam sel yang membuat gen. Gen mengatur bagaimana seharusnya sel bekerja. Kita biasanya terlihat seperti orangtua kita karena mereka adalah sumber DNA. Tetapi DNA mempengaruhi banyak hal selain penampilan. Terdapat gen yang mengontrol kapan sel dalam kita tumbuh atau berkembang, menjadi sel baru, ataupun mati. Gen yang membantu sel tumbuh dan membelah serta mempertahankan sel hidup disebut onkogen. Gen yang mengontrol pertumbuhan sel, memperbaiki kerusakan di DNA, atau menyebabkan sel mati pada waktu yang tepat disebut gen penekan tumor atau *tumor suppressor genes*. Kanker dapat disebabkan karena perubahan DNA atau mutasi yang akan

menyebabkan pengaktifan onkogen atau tidak berfungsinya tumor suppressor genes. Perubahan DNA dapat diwariskan dari orangtua atau dapat didapatkan semasa hidup (Villers *et al.*, 2016).

Beberapa mutasi gen dapat diturunkan dari generasi ke generasi dan ditemukan disemua sel didalam tubuh. Mutasi tersebut adalah diwariskan. Gen yang diwariskan menyebabkan sekitar 5-10% kejadian kanker prostat. Kanker yang disebabkan oleh gen yang diwariskan disebut kanker herediter. Beberapa gen yang diwariskan berkaitan langsung dengan kanker prostat herediter termasuk RNASEL (HPC1), BRCA1 an BRCA2, MSH 2 dan MLH 1, HOXB13. RNASEL atau gen penekan tumor ini berfungsi mematikan sel bila ada yang salah pada sel.

Mutasi pada gen ini menyebabkan sel yang tidak normal hidup lebih lama dari seharusnya dimana akan meningkatkan kejadian kanker prostat. BRCA1 dan BRCA2 membantu memperbaiki kesalahan di DNA atau membunuh sel tersebut bila tidak bisa diperbaiki. Biasanya kesalahan pada gen ini menyebabkan kanker payudara dan ovarian pada wanita tetapi perubahan pada gen ini khususnya BRCA2 akan meningkatkan kanker prostat. MSH2 dan MLH1 membantu perbaikan di DNA saat sel sedang membelah menjadi 2 bagian. Pria dengan mutasi ini disebut dengan Lynch syndrome atau dikenal juga dengan hereditary non-polyposis colorectal cancer atau HNPCC. Meningkatkan kejadian risiko kanker colorectal, prostat dan kanker yang lain. Gen HOXB13 penting untuk pertumbuhan kelenjar prostat. Gen

HOXB13 mengeluarkan protein HOXB13 sebagai *tumor suppressor genes*. Mutasi pada gen ini dihubungkan dengan kanker prostat pada umur muda. Untungnya mutasi ini jarang (Villers *et al.*, 2016).

Beberapa mutasi gen terjadi atau didapatkan saat hidup dan tidak diwariskan. Mutasi ini disebut mutasi yang didapatkan atau *acquired mutations*. Mutasi gen yang berhubungan dengan kanker prostat lebih banyak pada mutasi yang didapatkan daripada yang diwariskan. Setiap waktu sel mempersiapkan diri untuk membelah menjadi 2 sel dan harus menyalin DNA nya. Proses ini tidak sempurna dan kadang terjadi kesalahan dan meninggalkan DNA yang rusak di sel baru. Masih belum jelas berapa sering perubahan DNA ini terjadi dan seberapa sering terpengaruhi oleh beberapa faktor yang lain seperti diet, level hormon, dsb. Pada umumnya, lebih cepat sel prostat tumbuh dan membelah, semakin banyak kemungkinan mutasi terjadi serta segala hal yang mempercepat proses ini akan menyebabkan peningkatan risiko kejadian prostat. Contohnya, androgen (hormone pria), seperti testosteron, akan meningkatkan pertumbuhan sel prostat. Mempunyai hormon androgen yang tinggi akan berkontribusi dalam peningkatan risiko terjadinya kanker prostat (Villers *et al.*, 2016).

2.2.4. Manifestasi Klinis

Pada kanker prostat stadium dini, sering kali tidak menunjukkan gejala atau tanda klinik. Tanda itu biasanya muncul setelah kanker berada pada stadium yang lebih lanjut

- a. Kesulitan miksi, termasuk lambatnya atau lemahnya aliran urin dan peningkatan frekuensi urin terutama saat malam.
- b. Darah pada urin atau sperma.
- c. Sulit melakukan ereksi.
- d. Nyeri pada pinggul, punggung (tulang belakang), dada (tulang rusuk), atau area lain dari kanker yang telah menyebar ke tulang.
- e. Kelemahan atau mati rasa pada tungkai atau kaki atau bahkan kehilangan kontrol kandung kemih karena terjadi penekanan sumsum tulang belakang oleh kanker (Villers *et al.*, 2016).

2.2.5. Derajat diferensiasi sel kanker prostat (gleason)

Sistem Gleason didasarkan atas pola perubahan arsitektur dari kelenjar prostat yang dilihat secara mikroskopik dengan pembesaran rendah (60-100 kali), yang dibedakan dalam 5 tingkat perubahan mulai dari tingkat *very well differentiated* (tingkat 1) hingga *undifferentiated* (tingkat 5). Dari pengamatan mikroskopik suatu preparat, kemudian ditentukan 2 jenis pola tumor, yaitu tumor yang mempunyai pola/tingkat yang paling ekstensif atau disebut *primary pattern* dan pola/tingkat yang paling tidak ekstensif atau disebut *secondary pattern*. Kedua tingkat tersebut kemudian dijumlahkan sehingga menjadi derajat dari Gleason. Misalkan *primary pattern* tingkat 4

sedangkan secondary pattern tingkat 2, maka penjumlahan grading Gleason adalah $4+2 = 6$. Karena itu derajat gleason berkisar antara 2 sampai dengan 10, yaitu merupakan hasil penjumlahan dari $1+1=2$ hingga $5+5 = 10$. Dari penjumlahan itu kemudian disimpulkan tingkat histopatologinya (Purnomo, 2012).

Tabel 1. Derajat Diferensiasi Karsinoma Prostat Menurut Gleason

TINGKAT HISTOPATOLOGI	
2-4	Well differentiated
5-7	Moderately differentiated
8-10	Poorly differentiated

(Purnomo,2012)

2.2.6. Diagnosis Kanker Prostat

Kanker prostat stadium awal hampir selalu tanpa gejala. Untuk itu dianjurkan pemeriksaan PSA usia 50 tahun, sedangkan yang mempunyai riwayat keluarga dianjurkan untuk pemeriksaan PSA lebih awal yaitu 40 tahun. Pemeriksaan utama dalam menegakkan kanker prostat adalah anamnesis perjalanan penyakit, pemeriksaan colok dubur, PSA serum serta ultrasonografi transrektal/ transabdominal. Diagnosa pasti didapatkan dari hasil biopsi prostat atau spesimen operasi berupa adenokarsinoma. Selain itu pemeriksaan histopatologis akan menentukan derajat dan penyebaran tumor (Kemenkes, 2015).

a. Pemeriksaan colok dubur

Pemeriksaan colok dubur adalah memasukkan jari telunjuk yang sudah diberi pelicin kedalam lubang dubur. Pemeriksaan ini menimbulkan rasa sakit dan menyebabkan kontraksi sfingter ani sehingga dapat menyulitkan pemeriksaan.. Oleh karena itu perlu dijelaskan terlebih

dahulu kepada pasien tentang pemeriksaan yang akan dilakukan, agar pasien dapat bekerja sama dalam pemeriksaan ini. Pada pemeriksaan colok dubur dinilai:

1. Tonus Sfingter ani dan refleks bulbokavernosus
2. Mencari kemungkinan adanya massa di dalam lumen rektum
3. Menilai prostat

Penilaian refleks bulbokavernosus dilakukan dengan cara merasakan jepitan sfingter ani pada jari akibat rangsangan sakit yang kita berikan pada glans penis (Mutiara *et al*, 2016).

b. Pemeriksaan penanda tumor

Untuk membantu menegakkan diagnosis suatu adenokarsinoma prostat dan mengikuti perkembangan penyakit tumor ini, terdapat beberapa penanda tumor, yaitu *Prostatic Acid Phosphatase* (PAP) dihasilkan oleh sel asini prostat dan disekresikan ke dalam duktuli prostat dan *Prostate Specific Antigens* (PSA) yaitu suatu glikoprotein yang dihasilkan oleh sitoplasma sel epitel prostat dan berperan dalam melakukan likuifaksi cairan semen.

Pada proses keganasan prostat, PSA akan menembus basal membran sel epitel dan beredar melalui pembuluh vaskuler, yang selanjutnya kadarnya meningkat pada pemeriksaan darah perifer. PSA berguna untuk melakukan deteksi dini adanya kanker prostat dan evaluasi lanjutan setelah terapi kanker prostat (Purnomo 2012).

Pada prakteknya PSA adalah organ spesifik namun bukan kanker spesifik. Maka itu peningkatan kadar PSA juga dijumpai pada BPH, prostatitis, dan keadaan non-maligna lainnya. Kadar PSA secara tunggal adalah variabel yang paling bermakna dibandingkan colok dubur atau TRUS. Sampai saat ini belum ada persetujuan mengenai nilai standar secara internasional. Kadar PSA adalah parameter berkelanjutan, semakin tinggi kadarnya, semakin tinggi pula kecurigaan adanya kanker prostat. Nilai baku PSA di Indonesia saat ini yang dipakai adalah 4ng/ml (Kemenkes 2015).

c. Pemeriksaan Pencitraan

1. USG Transrektal (TRUS)

Pada pemeriksaan ultrasonografi transrektal dapat diketahui adanya area hipoekoik (60%) yang merupakan salah satu tanda adanya kanker prostat dan sekaligus mengetahui adanya ekstensi tumor ke ekstrakapsuler. Selain itu dengan tuntutan USG dapat diambil contoh jaringan pada area yang dicurigai keganasan melalui biopsi aspirasi dengan jarum halus (Purnomo, 2012).

2. Biopsi Prostat

Tindakan biopsi prostat sebaiknya ditentukan berdasarkan kadar PSA, kecurigaan pada pemeriksaan colok dubur atau temuan metastasis yang diduga dari kanker prostat. Sangat dianjurkan bila biopsi prostat dengan *guided* TRUS, bila tidak mempunyai TRUS dapat dilakukan biopsi transrektal menggunakan jarum trucut dengan bimbingan jari. Untuk melakukan biopsi, lokasi untuk

mengambil sampel harus diarahkan ke lateral. Jumlah Core dianjurkan sebanyak 10-12. Core tambahan dapat diambil dari daerah yang dicurigai pada colok dubur atau TRUS.

Dilakukan biopsi ulang bila PSA yang meningkat dan atau menetap pada pemeriksaan ulang setelah 6 bulan, kecurigaan dari colok dubur, proliferasi sel asinar kecil yang atipik, *High Grade Prostatic Intraepithelial* (PIN) lebih dari satu core. Penentuan waktu yang optimal untuk biopsi ulang adalah 3-6 bulan. Tingkat komplikasi biopsi prostat rendah. Komplikasi minor termasuk makrohaturia dan hematospermia. Infeksi berat setelah prosedur dilaporkan <1 % kasus (KPKN, 2015).

3. CT Scan dan MRI

CT scan diperiksa jika dicurigai adanya metastasis pada limfonodi (N), yaitu pada pasien yang menunjukkan skor Gleason tinggi (>7) atau kadar PSA tinggi. Dibandingkan TRUS, MRI lebih akurat dalam menentukan luas ekstensi tumor ke ekstrakapsuler atau ke vesikula seminalis (Purnomo,2012)

4. Bone Scan

Pemeriksaan sintigrafi pada tulang dipergunakan untuk mencari metastatis hematogen pada tulang. Meskipun pemeriksaan ini cukup sensitif, tetapi beberapa kelainan tulang juga memberikan hasil positif palsu, antara lain : artritis degeneratif pada tulang belakang, penyakit paget, setelah sembuh dari cedera patah tulang, atau adanya penyakit tulang yang lain. Karena itu dalam hal ini

perlu dikonfirmasi dengan foto polos pada daerah yang dicurigai (Purnomo, 2012).

2.3. Rokok dan perokok

2.3.1. Definisi Rokok

Rokok adalah hasil olahan tembakau terbungkus termasuk cerutu atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *Nicotiana Tabacum*, *Nicotiana Rustica* dan spesies lainnya atau sintetisnya yang mengandung nikotin dan tar dengan atau tanpa bahan tambahan (Indonesia 2009).

2.3.2. Klasifikasi perokok

Kategori merokok menurut Bustan, dapat diklasifikasikan berdasarkan banyak rokok yang dihisap perhari. Bustan membaginya ke dalam 3 kelompok, yang dikatakan perokok ringan adalah perokok yang menghisap 1 - 10 batang rokok sehari, perokok sedang, 11 - 20 batang sehari, dan perokok berat lebih dari 20 batang rokok sehari dan lamanya seseorang merokok dapat diklasifikasikan menjadi kurang dari 10 tahun atau lebih dari 10 tahun (Setyanda, 2015).

Derajat berat merokok dengan indeks *Brinkman* (IB), yaitu perkalian jumlah rata-rata batang rokok dihisap sehari dikalikan lama merokok dalam tahun. Jika hasilnya kurang dari 200 dikatakan perokok ringan, jika hasilnya antara 200-599 dikatakan perokok sedang dan jika hasilnya lebih dari 600 dikatakan perokok berat (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2003).

2.3.4. Kandungan rokok

Tiap rokok mengandung kurang lebih 4000 bahan kimia dan hampir 200 diantaranya beracun dan 43 jenis yang dapat menyebabkan kanker bagi tubuh (Setyanda, 2015).

Tabel 2. Partikel dalam rokok

Senyawa	Efek
Tar	Karsinogen
Hidrokarbon, aromatik polinuklear	Karsinogen
Nikotin	Stimulator dan depresor ganglion, karsinogen
Fenol	Ko-karsinogen dan iritan
Kersol	Ko – karsinogen dan iritan
B-Naftilamin	Karsinogen
N-Nitrosoaornikotin	Karsinogen
Benzo(a)piren	Karsinogen
Logam renik (mis nikel, polonium 210, arsen)	Karsinogen
Katekol	Ko-karsinogen

(Alnweiri *et al.*, 2015)

Tabel 3. Gas dalam rokok

Gas	Efek
Karbon monoksida	Pengurangan transport dan pemakaian oksigen
Asam hidrosianat	Siliotoksin dan iritan
Asetaldehid	Siliotoksin dan iritan
Akrolein	Siliotoksin dan iritan
Amonia	Siliotoksin dan iritan
Formaldehid	Siliotoksin dan iritan
Oksida dan nitrogen	Siliotoksin dan iritan
Niktosamin	Karsinogen
Hidrazin	Karsinogen
Vinil klorida	Karsinogen

(Alnweiri *et al.*, 2015)

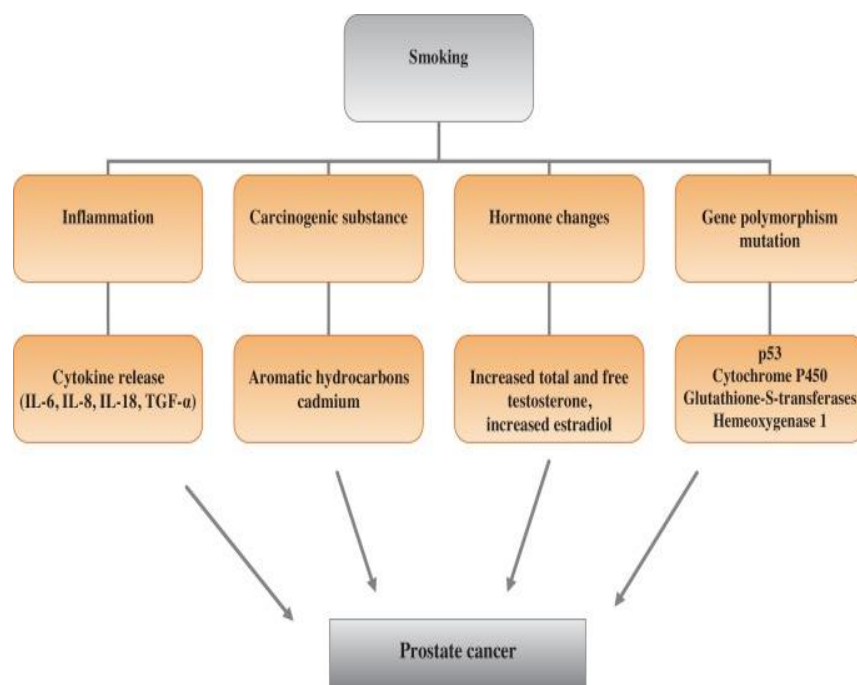
2.3.5. Patogenesis Kanker Prostat dan Rokok

Beberapa proses biologis dapat terlibat dalam keterkaitan rokok dengan kanker prostat. Salah satu kandungan dari rokok, kadmium mempunyai efek proliferasi, differensiasi dan menyebabkan apoptosis. Kadmium merupakan salah satunya yang telah diklasifikasikan sebagai karsinogen oleh *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Secara tidak langsung, kadmium mempengaruhi generasi reactive oxygen species (ROS) dan kerusakan DNA. Kadmium memodulasi gen dan sinyal transduksi serta mengurangi aktifitas protein yang terlibat dalam pertahanan antioksidan. Kadmium dapat mengaktifkan reseptor androgen pada sel kanker prostat.

Rokok juga menyebabkan mutasi gen diantaranya K-RAS dan p53 yang diinduksi *polycyclic aromatic hydrocarbons* dan nitrosamines dimana dapat menyebabkan progresi kanker yang buruk. Merokok juga berefek terhadap sistem imun dengan inflamasi dan penurunan disistem imun yaitu mengurangi T-cell dan pengaktifan sel natural killer. Inflamasi dan penurunan sistem imun ini akan memfasilitasi pertumbuhan kanker prostat.

Merokok juga memproliferasi gen fase 1 dan fase 2 pada metabolik enzim dapat menyebabkan kerentanan terhadap kanker prostat. Benzopyrene yang terdapat didalam rokok menginduksi fase1 metabolik enzim, CYP1A1 dan CYP1A2 di sel prostat meningkatkan metabolisme dari nikotin sehingga meningkatkan proses karsinogenik.

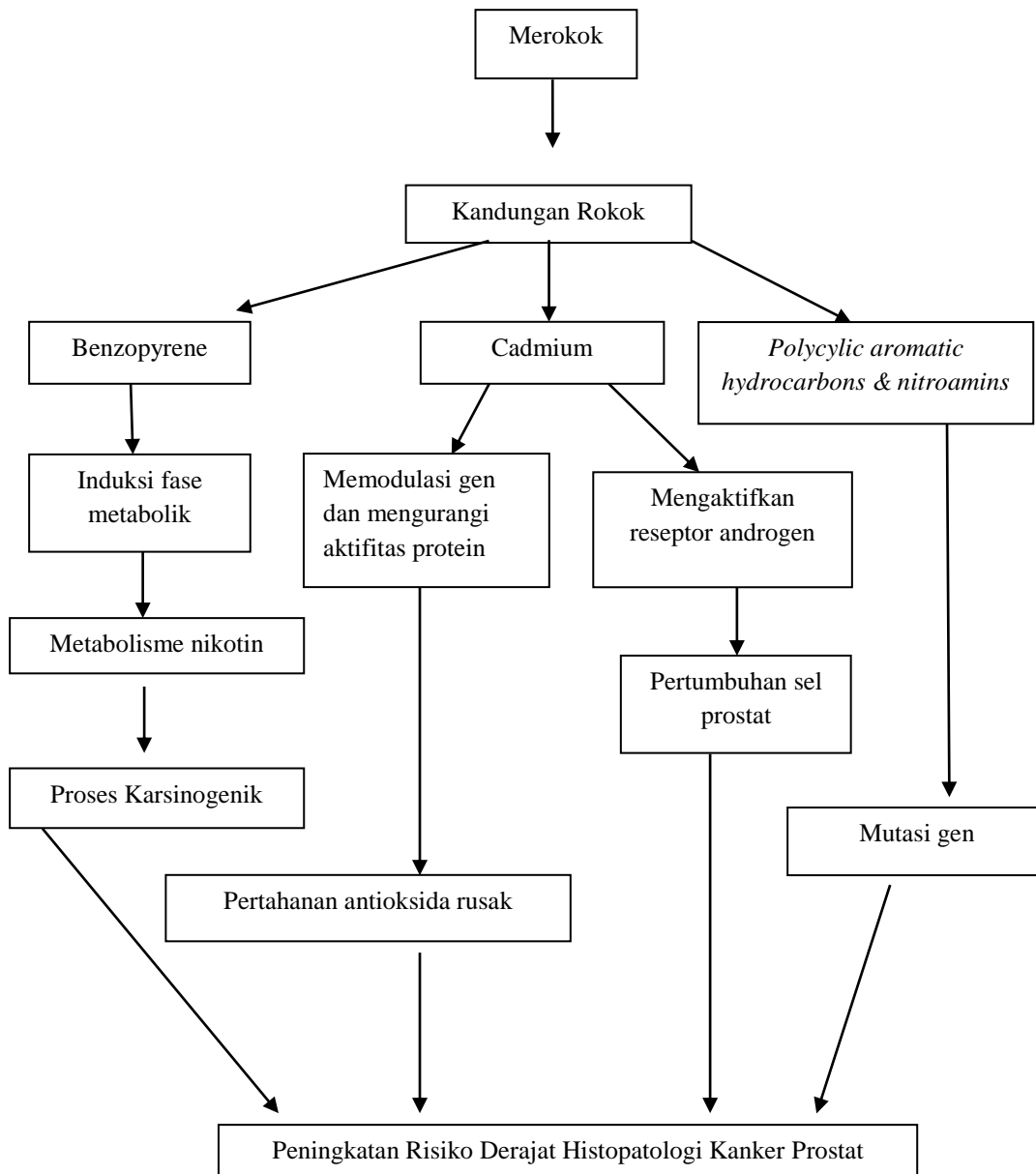
Rokok juga mempengaruhi metabolisme tulang dengan mekanisme yang berbeda. Menginduksi proliferasi dan sitokin yang dilepaskan oleh osteoblas dan menstimulasi matrik tulang dengan meningkatkan tissue type plasminogen activator (tPA) dan metalloproteinases (MMPs). Mekanisme ini menyebabkan ketidakseimbangan dan menyebabkan pengeroposan tulang, yaitu karakteristik dari metastasis kanker prostat (Badalà *et al.*, 2008, Huncharek *et al.*, 2010, Papanikolopoulou *et al.*, 2012, Manafa *et al.*, 2015).



Gambar 3. Patogenesis kanker prostat dan rokok (De Nunzio *et al.*, 2015)

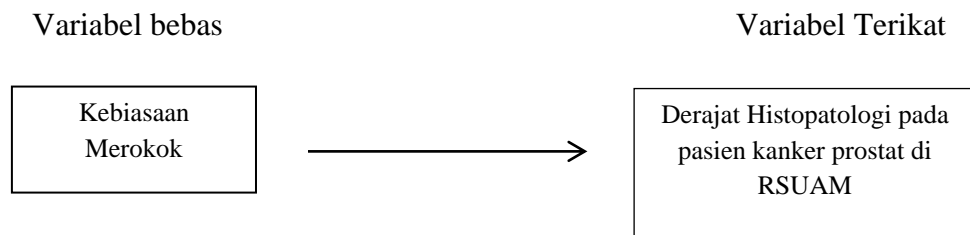
2.4. Kerangka Teori

Hubungan kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi kanker prostat seperti pada bagan berikut :



Gambar 4. Kerangka Teori Hubungan Merokok dengan Derajat Histopatologi Kanker Prostat (Badalà *et al.*, 2008, Huncharek *et al.*, 2010, Papanikolopoulou *et al.*, 2012, Manafa *et al.*, 2015)

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

Hipotesis statistik penelitian ini adalah :

H₀: Tidak ada hubungan kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi pada pasien kanker prostat di RSAM

H_a: Ada hubungan kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi pada pasien kanker prostat di RSAM

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik observasional yaitu penelitian yang diarahkan untuk menjelaskan suatu keadaan atau situasi. Rancangan penelitian ini menggunakan desain penelitian cross sectional yang dilakukan dengan tujuan menganalisis hubungan faktor risiko kebiasaan merokok pada pasien kanker prostat dengan derajat histopatologi kanker prostat di RSUD DR. H. Abdul Moeloek.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di bagian rekam medis dan poliklinik Urologi RSUD Abdul Moeloek pada bulan Februari-Mei 2018.

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah semua data kasus kanker prostat yang didiagnosis dan teregistrasi di rekam medis RSUD Abdul Moeloek periode 2017.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian diambil dari pasien kanker prostat yang didiagnosis dan teregistrasi di rekam medis RSUD Abdul Moeloek periode 2017, serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

- a. Kriteria inklusi
 1. Diagnosis kanker prostat ditegakkan sesuai pemeriksaan Patologi Anatomi.
 2. Pasien yang bersedia diwawancarai tentang riwayat merokok dengan inform consent.
 3. Pasien kanker prostat yang masih melakukan kontrol ke poli urologi RSUD dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung
- b. Kriteria Eksklusi
 1. Data rekam medis tidak lengkap.
 2. Pasien yang tidak bersedia diwawancara

3.4. Besar Sampel

Pengambilan sampel menggunakan teknik *total sampling*. *Total sampling* adalah bagian dari non probability sampling dimana jumlah sampel sama dengan jumlah populasi. Pertimbangan dilakukan total sampling adalah populasi yang kurang dari 100 sehingga dilakukan pengambilan data dari seluruh populasi (Sugiyono, 2007).

3.5. Identifikasi Variabel

3.5.1. Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kebiasaan merokok yang terdiri sebagai berikut :

- a. Ringan
- b. Berat

3.5.2. Variabel terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah derajat histopatologi kanker prostat.

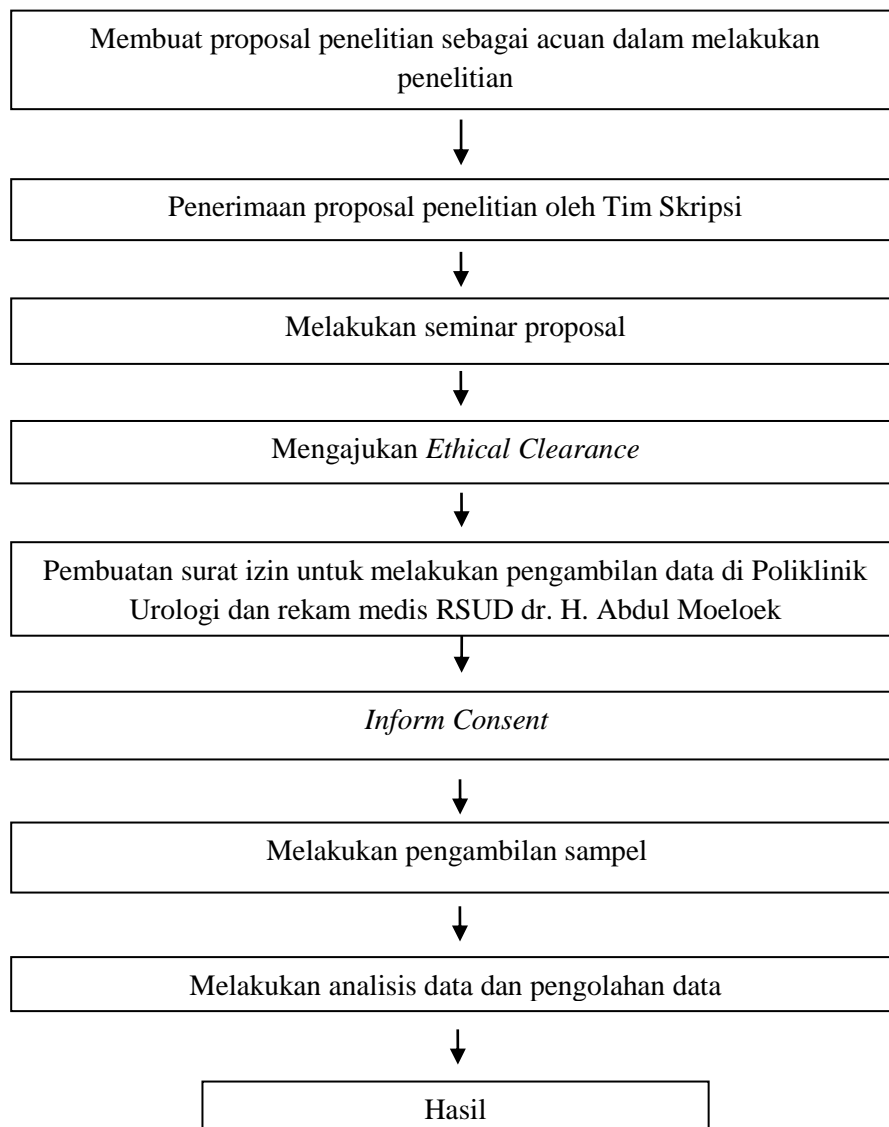
3.6. Definisi Operasional

Tabel 4. Definisi Operasional

	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1. Kebiasaan Merokok (Variabel bebas)	Status merokok dapat diklasifikasikan menjadi perokok ringan dan perokok berat. Semakin kecanduan terhadap merokok maka akan lebih banyak frekuensi merokoknya dan seringnya kebiasaan merokok tersebut. (Husten, 2009) (Lim et al., 2012)	Kuesioner	1. Perokok Ringan (0-62) 2. Perokok Berat (62-100)	Kategorik
2. Derajat Histopatologi (Variabel Terikat)	Klasifikasi derajat histopatologi menggunakan sistem gleason yang dibagi lagi menjadi 2 kategori. 1. <7 <i>Low Grade</i> 2. >8 <i>High Grade</i> (Waters et al., 2009)	Rekam medis	1. <7 <i>Low Grade</i> 2. >8 <i>High Grade</i> (Waters et al., 2009)	Kategorik

3.7. Prosedur Penelitian

Penelitian dilakukan dengan cara meminta surat permohonan izin melakukan penelitian untuk melakukan penelitian di RSUD Abdul Moeloek dan diakhiri dengan analisis data



Gambar 6. Prosedur Penelitian

3.8. Rencana Pengolahan Data

Data yang telah diperoleh dari proses pengumpulan data diubah ke dalam bentuk tabel kemudian data diolah menggunakan komputer. Proses pengolahan data menggunakan komputer terdiri dari beberapa langkah, yaitu:

1. Pengeditan, yaitu mengoreksi data untuk memeriksa kelengkapan dan kesempurnaan data.
2. Pengkodean, memberikan kode pada data sehingga mempermudah pengelompokan data.
3. Pemasukan data, memasukkan data ke dalam program komputer..
4. Tabulasi, menyajikan data kedalam bentuk tabel.

Pengolahan dilakukan juga dengan memvisualisasikan data yang diperoleh dalam bentuk tabel dan teks dengan menggunakan perangkat komputer.

3.9. Analisis Data

3.9.1. Analisis Univariat

Penelitian ini melakukan analisis statistik dengan menggunakan program statistik. Analisis yang digunakan adalah analisis univariat, yaitu analisa yang dilakukan pada tiap variable dari hasil penelitian dan menghasilkan distribusi dan presentase dari tiap variabel.

3.9.2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk menguji hubungan antara variabel independen terhadap variabel dependen dengan menggunakan uji Chi-square (X^2).

Adapun persyaratan uji chi-square adalah:

- a. Bila jumlah subyek total >40 , tanpa melihat expected.
- b. Bila jumlah subyek antara 20 dan 40, dan nilai expected >5

Apabila syarat tersebut tidak memenuhi maka menggunakan uji fisher

- a. Jumlah subyek total $n < 20$
- b. Jumlah subyek antara 20-40 dengan nilai expected < 5

(Sastroasmoro & Ismael 1995).

3.10. Uji Validitas dan Reabilitas

3.10.1. Validitas

Validitas menggambarkan sejauh alat ukur benar – benar mengukur apa yang hendak diukur. Alat ukur yang dilakukan pada penelitian ini adalah kuesioner. Untuk menguji validitas kuesioner tersebut digunakan rumus korelasi bivariat pearson pada spss. Analisis ini dengan cara mengkorelasikan masing-masing skor item dengan skor total. Interpretasinya yaitu Jika $r \text{ hitung} \geq r \text{ tabel}$ (uji dua pihak dengan sig. 0,05) maka instrumen atau pertanyaan berkorelasi signifikan terhadap skor total (dinyatakan valid). Jika $r \text{ hitung} < r \text{ tabel}$ (uji dua sisi dengan sig. 0,05) maka instrumen atau pertanyaan tidak berkorelasi signifikan terhadap skor total (dinyatakan tidak valid) (Putra, *et.al*, 2014).

Pada penelitian ini $r \text{ tabel}$ yang digunakan adalah dengan tingkat signifikansi untuk uji dua arah 0,05 adalah 0,3610 dan tingkat signifikansi untuk uji dua arah 0,01 adalah 0,4629. Didapatkan hasil uji

validitas pada kuesioner kebiasaan merokok valid karena didapatkan r hitung lebih besar dari r tabel.

3.10.2 Reliabilitas

Reliabilitas adalah indeks yang menunjukkan sejauh mana suatu alat pengukur dapat dipercaya. Untuk uji reliabilitas. Metode yang digunakan untuk mengukur reliabilitas kuisisioner adalah dengan metode *Cronbach's Alpha*. Kuisisioner dikatakan reliabel, jika nilai *Cronbach's Alpha* lebih besar dari r tabel (0,632) (Widi, 2011). Pada penelitian didapatkan *Cronbach's Alpha* 0,931, sehingga kuesioner tersebut reliabel.

3.11. Etika Penelitian

Etika penelitian ini mengikuti pedoman etika dan norma penelitian dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor 836/UN26.8/DL/2018

BAB V **SIMPULAN DAN SARAN**

5.1 Simpulan

Adapun kesimpulan dari penelitian ini adalah:

Terdapat hubungan antara kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi pada pasien kanker prostat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2017.

5.2 Saran

Adapun saran dari penelitian ini adalah:

1. Bagi peneliti selanjutnya agar melakukan penelitian dengan sampel lebih banyak dan waktu yang lebih lama.
2. Sebaiknya penulisan rekam medis dijalankan sesuai standar operasional yang sudah ditetapkan

DAFTAR PUSTAKA

- Alnweiri, A.M.S., 2015. Hubungan derajat merokok dengan skor kesehatan fisik pada karyawan kampus ii dan iii universitas islam negeri syarif hidayatullah jakarta. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Bickley, L., 2012. *Bates' Guide To Physical Examination & History Taking*, EGC.
- Dahlan, S., 2013. *Besar sampel dan cara pengambilan sampel*, Salemba Medika.
- De Nunzio, C., Andriole, G., Thompson, I., Freedland, S., 2015. Smoking and Prostate Cancer: A Systematic Review. *European Urology Focus*, vol.1, no. 1, pp.28–38.
- Eroschenko, V.P., 2010. *Atlas Histologi diFiore*, ed 11., EGC.
- Giovannucci, E., Liu, Y., Platz, E., Stampfer, M., Willett, W., 2008. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study., vol. 144, no.5, pp.724–732.
- Huncharek, M.,Haddock, S., Reid, R., Kupelnick B., 2010. Smoking as a risk factor for prostate cancer: A meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *American Journal of Public Health*, vol.100, no. 4, pp.693–701.
- Husten, C.G., 2009. How should we define light or intermittent smoking? Does it matter?. *Nicotine and Tobacco Research*, vol. 11, no. 2, pp.111–121.
- Kemenkes, 2015. Panduan Penanganan Kanker Prostat. *Panduan Penanganan Kanker Prostat*, pp.1–10.
- Kgatile, M. M, Kalla, A.A, Islam, M. M., Sathekge, M., Moorad, R. 2016. Prostate Cancer: Epigenetic Alterations, Risk Factors, and Therapy. *Hindawi Publishing Corporation*.
- Komite Nasional Penanggulangan Kanker (KPKN). 2015. Panduan Nasional Penanganan Kanker Prostat. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Lim, K.H., Idzwan, MF., Sumarni, MG., Kee,CC., Amal, NM., Lim,KK.,*et al.*, 2012. Heaviness of smoking index, number of cigarettes smoked and the fagerstrom test for nicotine dependence among adult male Malaysians. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 13, no. 1, pp.343–346.
- Manafa, P.O., Biochem, S. & Ihim, A.C., 2015. Original article Assessment of the risk of prostate cancer in adult smokers in Nnewi , Nigeria using prostate specific antigen as a biomarker., pp.172–183.

- Mescher, A.L., 2012. Junqueira Basic Histology Text and Atlas 12th ed., EGC.
- Moreira, D. M., Aronson, W.J., Terris, M. K., Kane, C. J., Amling, C. L., Cooperberg, M. R., et al. 2014. Cigarette Smoking is Associated with an Increased Risk of Biochemical Disease Recurrence, Metastasis, Castration-Resistant Prostate Cancer, and Mortality After Radical Prostatectomy : Results from the SEARCH Database, 120 (2), pp. 197-204.
- Murphy, A. B., Akereyeni, F., Nyame, Y. A., Guy, M. C., Iman, K., Hollowell, C. M. P., et al. 2014. Smoking and Prostate Cancer in Multi-Ethnic Cohort.
- Mutiara, H., Hadibrata, E., Dina, Anggi., 2016. *Buku panduan clinical skill laboratory edisi 2 semester 4*. Buku Panduan Clinical Skill Laboratory. Fakultas Kedokteran Unila.
- National Cancer Institute, 2013. Tumor Grade. dilihat 3 Maret 2017., <<http://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis/tumor-grade-fact-sheet>>.
- Nururrahmah, 2014. Pengaruh Rokok Terhadap kesehatan . *Prosiding Seminar Nasional Pendidikan Karakter*, pp.77–84.
- Papanikolopoulou, A., Landt, O., Reczko, M., Ntoumas, K., Bolomitis, S., Tyritzis, S., .et al., 2012. Metabolomics: Open Access The Effect of Smoke Combined with the Multicancer Marker, Rs6983267, Located at Region 3 of Chromosome 8q24 in Prostate Cancer Patients. *Metabolomics*, vol. 2, no. 1, pp.8–11.
- Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 19. 2003. Pengamanan Rokok Bagi Kesehatan. *Presiden Republik Indonesia*.
- Perdana, N.R., Mochtar, C., Umbas, R., Rizal, A., 216. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention : A Literature Review., pp.228–238.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2003. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. pp. 1973–2003.
- Purnomo, B., 2012. *Dasar-dasar Urologi*, Sagung Seto.
- Putra, Z.F.S., Sholeh, M., Widyastuti, N. 2014. Analisis Kualitas Layanan Website BTKP-DIY Menggunakan metode webqual 4.0. *Jurnal Jarkom*. vol.1, no.2.
- Rohrmann, S., Linseisen, J., Allen, N., Bueno –de-Mesquita, H. B., Johnsen, N. F., Tjonneland, A, et al. 2013. Smoking and the Risk of Prostate Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British Journal of Cancer*.
- Sastroasmoro, S. & Ismael, S., 1995. *Dasar - Dasar Metodologi Penelitian Klinis*, Jakarta Barat: Binarupa Aksara.
- Setyanda, G.o.Y., Delmi Sulastri, Yuniar Lestari, 2015. Artikel Penelitian Hubungan Merokok dengan Kejadian Hipertensi pada Laki- Laki Usia 35-65 Tahun di Kota Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, vol. 4, no. 2, pp.434–440.

- Villers, A., Haffner, J. & Bouye, S., 2016. About Prostate Cancer. *Bulletin del'Academie Nationale de Medecine*, vol. 192, no. 5, pp.1003–1012.
- Watters, J.L., Park, Y., Hollenback, A., Schatzkin, A., Albanes, D. 2009. Cigarette Smoking and Prostate Cancer in a Prospective US Cohort Study. NIH Public Access, vol. 18, no. 9. pp : 2427- 2435
- Widi, R. 2011. Uji Validitas dan Reabilitas dalam Penelitian Epidemiologi Kedokteran Gigi. *Jurnal Kedokteran Gigi Unej*.
- Zhou, F., Chen, X, Pu, J., Ouyang, J., Li, G., Ping, J., et al. 2016. Correlation between body mass index (BMI) and the Gleason Score of Prostate Biopsies in Chinese Population. *Impact Journals*. vol. 7, no. 39.