

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu permasalahan kesehatan dan menjadi penyebab kematian utama di negara berkembang. Diperkirakan 12,7 juta kasus kanker dan 7,6 juta meninggal karena kanker pada 2008 di dunia.¹ Salah satu jenis kanker yang menjadi penyebab kematian adalah karsinoma kolorektal (*carcinoma colorectal*). Kejadian karsinoma kolorektal di Asia mengalami peningkatan.² Karsinoma kolorektal di Indonesia menempati urutan kelima dari penyakit keganasan yang ada dan meningkat dari 137 menjadi 160 kasus di Semarang pada 2010.^{3,4}

Salah satu faktor risiko meningkatnya angka kejadian karsinoma kolorektal adalah perubahan diet pada masyarakat.⁵⁻⁸ Diet rendah serat dan tinggi lemak diduga meningkatkan risiko karsinoma kolorektal.^{7,8} Sejumlah penelitian epidemiologi menunjukkan diet tinggi serat berkorelasi negatif dengan risiko kanker kolorektal.⁹⁻¹¹ Seseorang dengan asupan rendah serat mempunyai risiko 11 kali lebih besar terkena karsinoma kolorektal dibandingkan dengan tinggi serat.¹¹ Sedangkan asupan serat harian rata-rata orang Indonesia masih rendah sebesar 10,5 g/hari.^{3,2} Serat memberikan efek protektif dari sel kanker dengan mempercepat waktu kontak antara karsinogen dan usus besar saat penggumpalan feses, sehingga menipiskan dan menonaktifkan karsinogen. Efek protektif juga diperoleh dari antioksidan pada sayur dan buah. Selain itu, asam lemak rantai pendek hasil fermentasi serat meningkatkan diferensiasi sel atau menginduksi apoptosis.^{12,17,35}

Asupan tinggi lemak, khususnya lemak hewani dari daging merah, berpengaruh pada kejadian karsinoma kolorektal. Studi di Belanda mengungkapkan bahwa peningkatan risiko karsinoma kolorektal linier dengan meningkatnya asupan daging merah dan olahannya sebesar 140 g/hari.¹³ Diet tinggi lemak dapat meningkatkan fungsi hati dalam mensintesis kolesterol dan asam empedu. Kolesterol dan asam empedu ini akan diubah oleh bakteri patogen di kolon, dengan bantuan enzim *7 α -dehidrosilase*, menjadi asam empedu sekunder, metabolit kolesterol,

yaitu koprostanol, dan substansi-substansi toksik yang dapat merusak mukosa kolon, sehingga meningkatkan proliferasi sel kolon dan pembentukan tumor.^{7,33,35}

Risiko karsinoma kolorektal juga dipengaruhi oleh diet tinggi kalsium. Studi di Polandia menunjukkan bahwa diet tinggi kalsium mampu menurunkan risiko terjadinya karsinoma kolorektal. Seseorang yang mengasup kalsium >1000 mg/hari berisiko 46% lebih rendah terkena karsinoma kolorektal daripada seseorang dengan asupan kalsium yang rendah.¹² Kalsium mampu menghambat pembentukan sel tumor dengan mengikat zat-zat toksik getah empedu sekunder dan asam lemak terionisasi di dalam lumen kolon, sehingga mengurangi proliferasi, menstimulasi dan menginduksi apoptosis di dalam mukosa kolon.^{5,12,20}

Konsumsi kalsium rata-rata orang Asia tergolong rendah, yaitu 450 mg/hari. Berdasarkan data Puslitbang Gizi dan Makanan Departemen Kesehatan RI menunjukkan bahwa rata-rata konsumsi masyarakat Indonesia masih jauh dari angka kecukupan kalsium yang dianjurkan, yaitu sebanyak 254 mg/hari.³² Berdasarkan penjelasan tersebut, peneliti tertarik meneliti hubungan antara asupan serat, lemak, dan kalsium dengan karsinoma kolorektal, khususnya di Semarang.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan di RSUD Kota Semarang dan dan RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan Februari – Juni 2016. Penelitian ini termasuk dalam lingkup penelitian gizi klinis dan merupakan penelitian observasional dengan desain *case-control*. Populasi target dalam penelitian ini adalah seluruh penderita karsinoma kolorektal di kota Semarang, sedangkan populasi terjangkau adalah penderita karsinoma kolorektal di RSUD Kota Semarang dan RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pemilihan sampel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi subjek, antara lain berusia ≥ 40 tahun⁷, bagi kelompok kasus : semua pasien karsinoma kolorektal yang menjalani perawatan di instalasi

rawat jalan bedah digestif dan instalasi rawat inap RSUD Kota Semarang dan RSUP dr. Kariadi Semarang selama periode Februari - Juni 2016, kelompok kontrol : semua pasien yang tidak menderita karsinoma kolorektal, mempunyai variabel umur yang sama dengan kelompok kasus, serta bersedia mengikuti penelitian dengan mengisi *Informed Consent*. Sampel dilakukan *matching* berdasar variabel perilaku merokok dan riwayat alkoholisme. Kriteria eksklusi sampel adalah mengundurkan diri dari penelitian atau meninggal dunia.

Besar sampel dihitung dengan rumus perkiraan menggunakan estimasi proporsi suatu populasi dengan tingkat kemaknaan ($Z\alpha$) 95%. Perhitungan dengan rumus tersebut didapatkan sampel minimal sebanyak 32 orang, dengan koreksi besar sampel sebanyak 36 orang. Pengambilan sampel menggunakan metode *consecutive sampling*, didapatkan sampel sebanyak 36 orang, dengan 18 orang untuk masing-masing kelompok kasus dan kelompok kontrol.

Variabel dalam penelitian ini meliputi variabel bebas, yaitu asupan serat, lemak dan kalsium; variabel terikat, yaitu karsinoma kolorektal, serta variabel perancu berupa riwayat obesitas, aktivitas fisik, perilaku merokok, dan riwayat alkoholisme. Data yang dikumpulkan adalah identitas subjek, data karakteristik subjek, berat dan tinggi badan untuk mencari IMT (Indeks Massa Tubuh), riwayat obesitas, perilaku merokok, riwayat alkoholisme, asupan serat, lemak dan kalsium sebelum didiagnosis, serta aktivitas fisik selama 7 hari terakhir.

Riwayat obesitas adalah keadaan massa tubuh yang ditandai dengan nilai IMT $>30 \text{ kg/m}^2$ pada subjek sebelum mendapat diagnosa karsinoma kolorektal. Perilaku merokok adalah ada tidaknya riwayat atau kebiasaan merokok sebelum mendapat diagnosa karsinoma kolorektal. Riwayat alkoholisme adalah ada tidaknya riwayat atau kebiasaan mengonsumsi alkohol sebelum mendapat diagnosa karsinoma kolorektal.

Asupan serat, lemak dan kalsium diperoleh dari 1 kali wawancara kepada subjek dengan menggunakan kuesioner semi kuantitatif *food*

frequency (FFQ). Data yang diperoleh dalam ukuran rumah tangga, seperti sdm (sendok makan), gls (gelas), kemudian dikonversikan ke dalam satuan gram dan miligram. Selanjutnya dianalisis dengan menggunakan *software Nutrisurvey*. Asupan serat dikategorikan rendah jika asupan <25 g/hari, cukup jika asupan sebesar 25 – 30 g/hari dan tinggi jika >30 g/hari. Asupan lemak dikategorikan rendah jika <27 g/hari, cukup jika 27 – 68 g/hari dan tinggi jika >68 g/hari. Sedangkan, asupan kalsium dikategorikan rendah jika asupan <1000 mg/hari, cukup jika 1000-1200 mg/hari dan tinggi jika >1200 mg/hari.³² Data asupan serat diperoleh dengan menggali asupan sayur dan buah, asupan lemak diperoleh dari asupan daging merah dan olahannya, seperti bakso, sosis, dan kornet, sedang asupan kalsium diperoleh dari asupan susu, olahan susu, beserta suplemen kalsium.²²

Data aktifitas fisik diperoleh melalui kuesioner *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), dinyatakan dalam satuan MET.menit/minggu dan dikelompokkan menjadi 3 kategori yaitu rendah jika <600 MET.menit/minggu, moderat jika 600 - 1500 MET.menit/minggu, dan tinggi jika 1500 - 3000 MET.menit/minggu.⁴³

Pengolahan data dan analisis dilakukan dengan menggunakan program *Statistical Package for Social Science (SPSS) 16 for Windows*. Analisis univariat dilakukan dengan memasukan data dalam tabel distribusi frekuensi untuk mendeskripsikan karakteristik subjek. Analisis bivariat menggunakan uji *Chi Square* untuk mengetahui hubungan antara variabel dan besar risiko variabel terikat terhadap variabel bebas.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Subjek

Jumlah subjek dalam penelitian ini adalah 36 orang, yang terdiri 18 orang pada kelompok kasus dan 18 orang pada kelompok kontrol. Karakteristik subjek dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 1. Deskripsi Jenis Kelamin, Usia, Riwayat Obesitas, Perilaku Merokok, Riwayat Alkoholisme, dan Aktivitas Fisik

	Kasus		Kontrol	
	n	%	N	%
Jenis Kelamin				
- Laki-laki	5	27,8	3	16,7
- Wanita	13	72,2	15	83,3
Usia (tahun)				
- 41 – 50	7	38,9	7	38,9
- 51 – 60	7	38,9	9	50,0
- 61 – 70	4	22,2	2	11,2
Riwayat Obesitas				
- Ya	7	38,9	7	38,9
- Tidak	11	61,1	11	61,1
Perilaku Merokok				
- Ya	2	11,1	2	11,1
- Tidak	16	88,9	16	88,9
Riwayat Alkoholisme				
- Ya	0	0	0	0
- Tidak	18	100	18	100
Aktivitas Fisik				
- Rendah	12	66,7	14	77,8
- Moderat	6	33,3	4	22,2

Hasil penelitian menunjukkan bahwa subjek, baik kelompok kasus (72,2%) maupun kelompok kontrol (83,3%) lebih banyak terjadi pada wanita. Pada kelompok kasus, kejadian pada usia 41 – 50 tahun dan 51 – 60 tahun mempunyai presentase yang sama, yakni 38,9%, sedangkan pada kelompok kontrol lebih banyak terdapat pada usia 51 – 60 tahun dengan presentase 50%.

Selain itu, subjek pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol tidak memiliki riwayat obesitas (61,1%), tidak mempunyai riwayat atau kebiasaan merokok (88,9%) dan tidak mempunyai riwayat alkoholisme (100%). Presentase aktivitas fisik pada kelompok kasus (66,7%) dan kelompok kontrol (77,8%) termasuk dalam kategori rendah.

Faktor Risiko Kejadian Karsinoma Kolorektal

Deskripsi asupan serat, lemak dan kalsium pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 2. Deskripsi Asupan Serat, Lemak dan Kalsium

	Kasus			Kontrol		
	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max
Asupan Serat (g)	16,9 ± 10,4	6,0	37,0	11,7 ± 6,2	4,4	26,0
Asupan Lemak (g)	9,9 ± 8,9	2,9	40,8	6,9 ± 4,9	1,6	17,2
Asupan Kalsium (mg)	366,3 ± 203	93,1	799,2	375,7 ± 450,2	42,9	1861,2

Rata-rata asupan serat dan lemak pada kelompok kasus lebih tinggi daripada kelompok kontrol. Sedangkan rerata asupan kalsium pada kelompok kontrol lebih tinggi daripada kelompok kasus.

Tabel 3. Hasil Uji Statistik Besar Risiko Asupan Serat, Lemak dan Kalsium

	Kasus		Kontrol		OR	CI 95%	p
	n	%	n	%			
Asupan Serat					0,153	0,016 – 1,473	0,074
• Rendah	13	72,2	17	94,4			
• Cukup	5	27,8	1	5,6			
Asupan Lemak					0,486	0,345 – 0,483	0,310
• Rendah	17	94,4	18	100			
• Cukup	1	5,6	0	0			
Asupan Kalsium					0,471	0,329 – 0,672	0,146
• Rendah	18	100	16	88,9			
• Tinggi	0	0	2	11,1			

Asupan serat, baik pada kelompok kasus (72,2%) maupun kelompok kontrol (94,4%) termasuk dalam kategori rendah, yakni kurang dari 25 g/hari. Penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara asupan serat dengan kejadian karsinoma kolorektal ($p = 0,074$, $OR = 0,153$, $95\% CI = 0,016 - 1,473$). Asupan lemak pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol sebagian besar kurang dari 27 g/hari. Tidak ada hubungan asupan lemak dengan kejadian karsinoma kolorektal ($p = 0,310$, $OR = 0,486$, $95\% CI = 0,345 - 0,483$). Subjek, baik pada kelompok kasus (100%) maupun kelompok kontrol (88,9%) memiliki asupan kalsium <1000 mg/hari. Besar risiko asupan kalsium terhadap

kejadian karsinoma kolorektal adalah 0,471 (95% CI = 0,329 – 0,672). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara asupan kalsium dengan kejadian karsinoma kolorektal ($p = 0,146$).

PEMBAHASAN

Penelitian di RSUD Kota Semarang dan RSUP Dr. Kariadi Semarang mendapatkan subjek sebesar 36 orang, dengan 18 orang diagnosa karsinoma kolorektal. Presentase subjek wanita kelompok kasus lebih tinggi dibandingkan laki-laki, yakni 72%. Hal ini berbeda dengan data epidemiologi kejadian karsinoma kolorektal bahwa jumlah penderita karsinoma kolorektal pada laki-laki lebih banyak daripada wanita.^{2,7,8} Penelitian ini belum berhasil menunjukkan data sesuai dengan data epidemiologi, karena mungkin adanya pengaruh antara rendahnya hormon estrogen, yang diakibatkan fase menopause, terhadap kejadian karsinoma kolorektal. Estrogen memberikan efek protektif terhadap sel kanker, yaitu dengan menekan *insulin like growth factor* (IGF-1) dan asam empedu sekunder, yang memicu tumbuhnya sel kanker, serta estrogen reseptor beta ($ER\beta$) menginduksi apoptosis pada sel kanker dan bersifat anti-proliferatif di sel epitel kolon. Rendahnya estrogen reseptor beta ($ER\beta$) berkorelasi positif dengan berkembangnya sel kanker.^{45,46} Namun, pada penelitian ini tidak digali data tentang usia saat menopause pada pasien.

Presentase yang sama (38,9%) terdapat pada penderita karsinoma kolorektal dengan usia 41 – 50 tahun dan 51 – 60 tahun, sedang semakin menurun pada usia 61 – 70 tahun (22,2%). Prevalensi tersebut sesuai dengan data epidemiologi bahwa terdapat kecenderungan dan adanya peningkatan kejadian karsinoma kolorektal pada usia muda, yakni 30 – 60 tahun dibandingkan usia >60 tahun di Asia.^{2,7,8} Tingginya kejadian karsinoma kolorektal pada usia muda (30 – 60 tahun) kemungkinan karena buruknya gaya hidup seperti diet rendah serat, asupan lemak

berlebih, aktivitas fisik yang rendah, merokok, serta mengonsumsi alkohol.⁴⁷

Peningkatan kejadian karsinoma kolorektal disebabkan oleh beberapa faktor. Salah satunya adalah riwayat obesitas. Presentase subjek yang tidak mempunyai riwayat obesitas (61,1%) lebih banyak daripada yang mempunyai riwayat obesitas sebelumnya (38,9%). Studi oleh Puslitbang Biomedis dan Farmasi Departemen Kesehatan RI menunjukkan bahwa seseorang dengan keadaan *obese* mempunyai risiko kanker saluran cerna 1,7 kali dibandingkan dengan yang tidak *obese*.³²

Selain itu, asupan rendah serat dianggap meningkatkan kejadian karsinoma kolorektal. Subjek, baik kelompok kasus (72,2%) maupun kelompok kontrol (94,4%), memiliki asupan serat rendah, kurang dari 25 g/hari, yakni sebesar 11,7 – 16,9 g/hari. Hal ini sesuai dengan data yang ditunjukkan Puslitbang Gizi dan Makanan Departemen Kesehatan RI bahwa asupan serat harian rata-rata orang Indonesia hanya 10,5 g/hari.³³ Namun, penelitian ini tidak berhasil membuktikan adanya hubungan asupan rendah serat dengan kejadian karsinoma kolorektal ($p = 0,074$).

Meskipun demikian, secara teoritis seseorang dengan asupan serat rendah mempunyai risiko 11 kali lebih besar terkena karsinoma kolorektal dibandingkan dengan tinggi serat.¹¹ Hal ini terjadi karena serat memberikan efek protektif dari sel kanker dengan meningkatkan massa feses dan frekuensi buang air besar, sehingga mengurangi kontak antara karsinogen dengan lumen kolon. Serat juga akan mengikat asam empedu sekunder, metabolit kolesterol, dan bahan-bahan toksik lain, kemudian akan dibuang melalui feses. Selain itu, serat mampu menurunkan pH feses yang akan mengurangi kelarutan asam empedu bebas dan menghambat aktivitas enzim *7 α -dehidroksilase*, yaitu enzim yang mengubah asam empedu primer menjadi asam empedu sekunder yang sifatnya karsinogenik. Mekanisme lain adalah serat mengalami fermentasi di dalam lumen, dimana akan menghasilkan asam lemak - asam lemak yang akan merangsang pertumbuhan mukosa kolon dan menginduksi

apoptosis. Antioksidan yang terkandung dalam sayur buah juga memberikan efek protektif pada sel kanker.^{12,17,35}

Diet tinggi lemak, khususnya lemak hewani juga menjadi salah satu faktor risiko karsinoma kolorektal. Pada penelitian ini didapatkan asupan lemak sebagian besar subjek, baik pada penderita karsinoma kolorektal (94,4%) maupun pada penderita non karsinoma kolorektal (100%) rendah, yakni kurang dari 27 g/hari, sehingga belum bisa menunjukkan adanya hubungan antara asupan tinggi lemak dengan kejadian karsinoma kolorektal ($p = 0,486$). Rendahnya asupan lemak hewani pada subjek dimungkinkan keterbatasan ekonomi, yang mengakibatkan frekuensi konsumsi daging merah dan olahannya subjek rendah.

Tetapi, secara teori, tingginya asupan lemak, khususnya lemak hewani dari daging merah berpengaruh pada kejadian karsinoma kolorektal.^{7,13,33,35} Diet tinggi lemak dapat meningkatkan fungsi hati dalam mensintesis kolesterol dan asam empedu. Kolesterol dan asam empedu ini akan diubah oleh bakteri patogen di kolon, dengan bantuan enzim *7 α -dehidroksilase*, menjadi asam empedu sekunder, metabolit kolesterol, yaitu koprostanol, dan substansi-substansi toksik yang dapat merusak mukosa kolon, sehingga meningkatkan proliferasi sel kolon dan pembentukan tumor.^{7,33,35}

Diet rendah kalsium diduga dapat meningkatkan kejadian karsinoma kolorektal. Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar subjek mempunyai asupan kalsium, baik penderita karsinoma kolorektal (100%) dan penderita non karsinoma kolorektal (88,9%) termasuk kategori rendah. Hasil ini sesuai dengan penelitian di Indonesia, bahwa rata-rata konsumsi masyarakat Indonesia masih jauh dari angka kecukupan kalsium yang dianjurkan, yaitu sebanyak 254 mg/hari.³³

Tetapi, penelitian ini belum bisa menunjukkan adanya hubungan antara asupan kalsium dengan kejadian karsinoma kolorektal ($p = 0,146$). Kalsium diduga mampu memberikan efek protektif dengan mengikat zat-zat toksik getah empedu sekunder dan asam lemak terionisasi di dalam

lumen kolon, sehingga mengurangi proliferasi, menstimulasi dan menginduksi apoptosis di dalam mukosa kolon.^{5,12,20}

Selain asupan zat gizi, faktor risiko lain yang diduga mempengaruhi kejadian karsinoma kolorektal adalah aktivitas fisik rendah. Pengukuran aktivitas fisik dengan IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) menunjukkan bahwa, baik kelompok kasus (66,7%) maupun kelompok kontrol (77,8%) mempunyai aktivitas fisik yang rendah. Beberapa studi menunjukkan bahwa seseorang dengan aktivitas fisik rendah berisiko lebih tinggi terkena karsinoma kolorektal daripada dengan seseorang yang aktivitas fisiknya tinggi.^{15,37,38} Namun, penelitian ini belum berhasil membuktikan adanya hubungan bermakna antara aktivitas fisik rendah dengan kejadian karsinoma kolorektal ($p = 0,457$). Secara teori, aktivitas fisik tinggi berperan sebagai efek protektif, karena aktivitas fisik yang tinggi berkaitan dengan penurunan resistensi insulin^{15,38}, sehingga akan menurunkan risiko dan kekambuhan kejadian karsinoma kolorektal.³⁸

SARAN

Pemilihan sampel kontrol sebaiknya mengambil pasien dengan riwayat asupan serat tinggi, lemak rendah, dan kalsium tinggi, sehingga dapat melihat pengaruh asupan serat, lemak dan kalsium pada kejadian karsinoma kolorektal kelompok kasus. Selain itu, untuk melihat asupan lemak, khususnya lemak dari protein hewani, sebaiknya asupan unggas dan olahannya ikut disertakan dalam kuesioner *food frequency* (FFQ), yang mengandung tinggi lemak jenuh, sehingga dapat mencerminkan asupan lemak yang sebenarnya.

SIMPULAN

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara asupan serat, lemak dan kalsium dengan kejadian karsinoma kolorektal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Etisa Adi Murbawani, M.Si, Sp.GK selaku pembimbing yang memberikan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan artikel ini, kepada dr. Enny Probosari, M.Si.Med dan Choirun Nissa, S.Gz, M.Gizi selaku reviewer yang telah memberikan kritik dan saran. Kepada RSUD dr. Kariadi Semarang dan RSUD Kota Semarang yang telah memberikan izin dalam melaksanakan penelitian. Terima kasih kepada keluarga dan teman – teman yang telah memberikan bantuan dan dukungan serta semua pihak yang telah turut membantu dan mendukung penyusunan artikel penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahmedin Jemal, Freddie Bray, Melissa M. Center, Jacques Ferlay, Elizabeth Ward, David Forman. Global Cancer Statistic. American Cancer Society 2011 March-April, 661(2).
2. Dadang Makmun, Marcellus Simardibrata, Murdani Abdullah, Ari Fahrizal Syam, Achmad Fauzi, Aziz Rani, et al. Changing Trends in Gastrointestinal Malignancy in Indonesia: The Jakarta Experience. J Cancer Res Ther 2014, 2(9).
3. Soeripto, Indrawati, Indrayanti. Gastro-Intestinal Cancer in Indonesia. Asian Pacific J Cancer Prev 4:289-296.
4. Parish B, Ign. Riwanto, A. Maleachi, Kunsemedi S. Report Incidence of Colorectal Cancer in Dr. Kariadi General Hospital Semarang 2009 - 2010. 1st Makassar Colorectal Cancer Conference: 2011 Jun 2-4
5. Walter C. Willet, Edward Giovannucci. Epidemiology of Diet and Cancer Risk. In : A. Catharine Ross, Ph.D, et al, editors. Modern Nutrition in Health and Disease. Philadelphia-Lipincott Williams and Wilkins; 2014.p.1171;86.
6. American Institute for Cancer Research.Colorectal Cancer Report 2010.
7. Murdani Abdullah. Tumor Kolorektal.In : Aru W.Sudoyo et al, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. 2006. p.373;78

8. Yuk Kei Yee, Victoria PY Tan, Pierre Chan, Ivan FN Hung, Roberta Pang, Benjamin CY Wong. Epidemiology of Colorectal Cancer in Asia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009 September: 1810-16.
9. Ulrike Peters, Rashmi Sinha, Nilanjan Chatterjee, Amy F Subar, Regina G. Ziegler, Martin Kulldorff. Dietary Fibre and Colorectal Adenoma in a Colorectal Cancer Early Detection Programme. *Lancet* 2009 May, 361:1491-95.
10. Christina C Dahmetal. Dietary Fiber and Colorectal Cancer Risk : A Nested Case – Control Study Using Food Diaries. *J Natl Cancer Inst* 2010 May; 102(9):614–626.
11. AMNZU Haq, Zuraida R., Harun Y. . Hubungan Asupan Makan (Serat dan Lemak) dengan Kejadian Karsinoma Kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung [Skripsi]. Universitas Lampung ; 2013.
12. Aleksander Galas, Malgorzata Augustyniak, Elzbieta Sochacka-Tatara. Does Dietary Calcium Interact With Dietary Fiber Against Colorectal Cancer? A Case – Control Study In Central Europe. *Nutrition Journal* 2013, 12;134:1-11.
13. Dorris S. M. Chan, Rosa Lau, Dagfinn Aune, Rui Vieira, Darren C. Greenwood, Ellen Kampman, et al. Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Plos ONE* 2011 June 6(6):1-11.
14. AlinaVrieling, Ellen Kampman. The Role of Body Mass Index, Physical Activity, and Diet in Colorectal Cancer Recurrence and Survival: a Review of the Literatur. *Am J Clin Nutr* 2010;92:471–90.
15. Susanna C Larsson, AlicjaWolk. Obesity and Colon and Rectal Cancer Risk: a Meta-analysis of Prospective Studies. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:556-65.
16. Rimbawan, Albiner Siagian. Indeks Glikemik Pangan. Jakarta : Penebar Swadaya; 2006, p.12.
17. Joanne L. Slavin, PhD, RD. Dietary Fiber on Chemical, Physiological, and Molecular Aspects of Human Nutrition. Missouri : Elsevier; 2013, p.194-203.
18. Sunita Almtsier. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama; 2006, p. 44 - 45, 51-76, 235.

19. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Angka Kecukupan Gizi yang Dianjurkan. Jakarta, 2013.
20. Susanna C Larsson, Leif Bergkvist, Jörgen Rutegård, Edward Giovannucci, AlicjaWolk. Calcium and Dairy Food Intakes are Inversely Associated with Colorectal Cancer Risk in the Cohort of Swedish Men. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 83:667–73.
21. I Dewa Nyoman Supariasa, Bachyar Bakri, Ibnu Fajar. *Penilaian Status Gizi*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2006. p.98-101.
22. Gibson, R. *Principles of Nutritional Assessment*, 2nd Edition. New York: Oxford University; 2006, p.41-59.
23. CDC.2009. *Body Mass Index: Considerations for Practitioners*.
24. Adisty Cynthia Anggraeni. *Asuhan Gizi Nutritional Care Process*. Yogyakarta: Graha Ilmu; 2012. p. 11.
25. Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins. *Buku Ajar Patologi Robbins*, Ed. 7 Vol. 2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2006. p.650-657.
26. Elizabeth J. Corwin. *Buku Saku Patofisiologi*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2006. p.535-536.
27. V. Fedirko, I. Tramacere, V. Bagnardi, M. Rota, L. Scotti, F. Islami et al. Alcohol Drinking and Colorectal Cancer Risk : An Overall and Dose–response Meta-analysis of Published Studies. *Annals of Oncology* 22: 1958–1972, 2011.
28. Electra D. Paskett, Katherine W. Reeves, Thomas E. Rohan, Matthew A. Allison, Carla D. Williams, Catherine R. Messina et al. Association Between Cigarette Smoking and Colorectal Cancer in the Women’s Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 1729 – 35.
29. David Limsui, Robert A. Vierkant, Lori S. Tillmans, Alice H. Wang, Daniel J. Weisenberger, Peter W. Laird et al. Cigarette Smoking and Colorectal Cancer Risk by Molecularly Defined Subtypes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1012–22.

30. Qoryami R. Hastuti. Hubungan antara Hiperglikemi dan Kejadian Karsinoma Kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang [Skripsi]. Universitas Diponegoro ; 2010.
31. Olwin Nainggolan, Anna Maria S, Marice S. Faktor-faktor Berhubungan dengan Tumor/Kanker Saluran Cerna Berdasarkan Survei Kesehatan Nasional. *Maj Kedokt Indon* 2009 November 59 (11):510-7.
32. Nina Adlina Afrah, Akhmad Makhmudi, Susetyowati. Hubungan Asupan Kalsium dan Serat dengan Kejadian Kanker Kolorektal [Skripsi]. Universitas Gadjah Mada ; 2013.
33. Tahrir Aulawi. Hubungan Konsumsi Daging Merah dan Gaya Hidup Terhadap Risiko Kanker Kolon. *Kutubkhanah*, Vol. 1 No. 1 Januari-Juni, 2013.
34. Tien R.Muchtadi, Sugiyono, Fitriyono Ayustaningwarno. Ilmu Pengetahuan Bahan Pangan. Bandung:Penerbit Alfabeta; 2010.p. 2-8.
35. Ernawaty Tamba. Karsinogenesis Kanker Kolorektal, Hubungannya dengan Diet dan Mikroflora Usus. *J.Kedokt. Meditek* September-Desember 2012, 18 (48).
36. Anna E. Coghill, Amanda I. Phipps, Anthony A. Bavry, Jean Wactawski-Wende, Dorothy S.Lane, Andrea LaCroix, et al. The Association between NSAID Use and Colorectal Cancer Mortality: Result from Women's Health Initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2012, November 21(11).
37. Rachel R. Huxley, Mark Woodward, Alireza Ansary-Moghaddam, Peter Clifton, Sebastien Czernichow, Christine L. Parr. The Impact of Dietary and Lifestyle Risk Factors on Risk of Colorectal Cancer: A Quantitative Overview of The Epidemiological Evidence. *Int.J. Cancer*; 2009, 125:171-180.
38. Youjin Je, Justin Y. Jeon, Edward L. Giovannucci, Jeffrey A. Meyerhardt. Association Between Physical Activity and Mortality in Colorectal Cancer : A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Int. J. Cancer*; 2013, 133:1905-1913.

39. Marije Oostindjer, Jan Alexander, Gro V. Amdam, Grethe Andersen, Nathan S. Bryan, Duan Chen, et al. The Role of Red and Processed Meat in Colorectal Cancer Development : a Perspective. *Meat Science*; 2014, 97:583-596.
40. Helmut K. Seitz dan Felix Stickel. 2006. “The Role of Alcohol Dehydrogenase Polymorphism in Alcohol-Associated Carcinogenesis” in *Nutrient-Gene Interactions in Cancer*. Boca Raton : CRC Press.
41. Salman Azeem, Syed Wasif Gillani, Ammar Siddiqui, Suresh Babu Jandrajupalli, Vinci Poh, Syed Azhar Sulaiman. Diet and Colorectal Cancer Risk in Asia – Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*; 2015; 16: 5389-5396.
42. University of Colorado Denver. Food Frequency Questionnaires. 2011. Available from: URL: HYPERLINK http://www.ucdenver.edu/research/CCTSI/programs-services/ctrc/Nutrition/Documents/Food_Frequency_Questionnaires.pdf .
43. M. Sopiudin Dahlan. 2010. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta : Penerbit Salemba Medika.
44. International Physical Activity Questionnaire. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Short and long form. Revised November 2005. Available from : www.ipaq.ki.se.
45. Adriana Ruseva, Radka Lazarova, Ilko Kosturkov, Vesselina Ianachkova, Stella Yordanova, Zhivka Boneva, et al. Reproductive Factors and Colorectal Cancer Risk. *J of IMAB* ; 2015, 21:694-698.
46. Narantsog Choijookhuu, Shinichiro Hino, Phyu Synn Oo, Baatarsuren Batmunkh, Yoshitaka Hishikawa. The Role of Estrogen Receptors in Intestinal Homeostasis and Disease. 2016;1-8.
47. Abdaul Hamas Izzaty. Hubungan antara Faktor Usia dengan Kejadian Kanker Kolorektal di RSUD Moewardi Surakarta Tahun 2010 – 2013 [Skripsi]. Universitas Sebelas Maret ; 2015.