



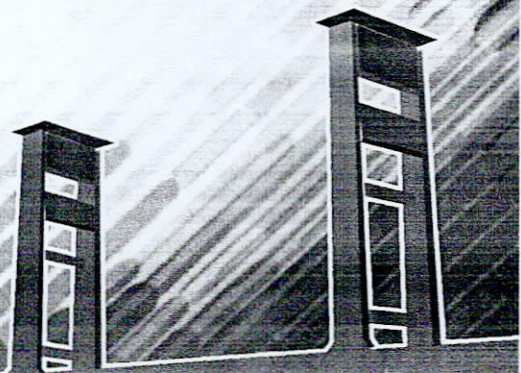
PROCEEDING SEMINAR NASIONAL KEPERAWATAN

COMPLEMENTARY THERAPY : FROM RESEARCH TO PRACTICE

Palembang, 27 November 2015



*Program Studi Ilmu Keperawatan
Fakultas Kedokteran
Universitas Sriwijaya*



Daftar Isi Artikel Penelitian

Seminar Nasional Keperawatan
Complementary Therapy: From Research to Practice
Palembang, 27 November 2015

Ekstrak Buah Kurma terhadap Histologi Epididimis Tikus Jantan yang diinduksi Bisphenol A <i>Sri Nita, Rara Inggarsih</i>	1-7
Pengaruh Akupresur terhadap Tekanan Darah Lansia di Panti Sosial Tresna Werdha Teratai Palembang <i>Yudi Abdul Majid, Puji Setya Rini</i>	8-15
Efektivitas Terapi Okupasi terhadap Kemandirian dalam Perawatan Diri Pasien Skizofrenia di Ruang Rehabilitasi Rumah Sakit Ernaldi Bahar Palembang <i>Suzanna, Khalida Zia</i>	16-22
Hubungan Penerapan Model Praktik Keperawatan Profesional (MPKP) dengan Kepuasan Pasien di Ruang Rawat Inap RSU Budi Agung Palu <i>Andi Fatmawati, Fajrillah Kolomboy</i>	23- 31
Pengaruh Intervensi Paket “Haid Sehat” terhadap Intensitas Dismenore di SMA Patra Mandiri 1 Palembang <i>Dina Anggreni, Jum Natosba, Trilia</i>	32-39
Identifikasi Polimorfisme Gen <i>p53</i> Kodon 72 pada Penderita Kanker Kolorektal di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang <i>Lusia Hayati, Asifa Ramadhani Sembiring, Ziske Maritska, Mgs.H.M.Irsan Saleh</i>	40-46
Pengaruh Terapi Tertawa terhadap Perubahan Tekanan Darah Lansia di Panti Sosial Tresna Werdha Palembang Tahun 2015 <i>Aristoteles, Maya Fadlilah, Trillia</i>	47-54
Efektivitas Hypnoterapi Teknik <i>The Swish</i> terhadap Perilaku Merokok Siswa SMU Muhammadiyah 3 Palembang 2015 <i>Septi Ardianty</i>	55-60
Pengaruh Pendidikan Kesehatan terhadap Pengetahuan Lansia tentang Pemenuhan Kebutuhan Dasar Manusia berdasarkan Teori Abraham Maslow di Panti Tresna Werdha Teratai Palembang <i>Puji Setya Rini, Yudi Abdul Madjid</i>	61-65
Pengaruh Terapi Zikir terhadap Tingkat Kecemasan Klien Pasca Stroke di Palembang Tahun 2015 <i>Suratun</i>	66-71
Pengaruh Senam Diabetes terhadap Kadar Gula Darah Sewaktu pada DM Tipe II <i>Karolin Adhistry, Sigit Purwanto, Ira Kusumawati</i>	72-77
Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kepatuhan Pasien Hemodialisa dalam Menjalani Diet di RSUD Undata Palu <i>Fitria Masulili, Serly</i>	78-85



Identifikasi Polimorfisme Gen *p53* Kodon 72 pada Penderita Kanker Kolorektal di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang

Identification of *p53* Gene Codon 72 Polymorphism in Colorectal Cancer Patients at Mohammad Hoesin Hospital Palembang.

1. Asifa Ramadhani Sembiring², Ziske Maritska³, Mgs.H.M.Irsan Saleh⁴
1. Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
 2. Program Studi Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
 3. Bagian Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
 4. Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Jl. Dr. Moh. Ali, Kompleks RSMH, Palembang, 30126, Indonesia
Email:

Abstrak

Kanker kolorektal merupakan penyebab kematian akibat kanker yang menempati urutan ketiga, dengan angka kejadian sekitar satu juta kasus per tahun dan angka kematian lebih dari 500.000. Kanker kolorektal melibatkan kolon, rektal dan kanal anal. Kanker kolorektal dapat disebabkan oleh banyak faktor, salah satunya adalah faktor genetik. Polimorfisme gen *p53* berhubungan dengan tingginya kerentanan mengalami kanker kolorektal. Polimorfisme gen *p53* paling sering terjadi pada kodon 72 ekson 4, yaitu alel yang mengkode arginin (CGC) atau prolin (CCC). Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pola distribusi polimorfisme gen *p53* kodon 72 pada penderita kanker kolorektal di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini adalah penelitian laboratorium berjenis deskriptif menggunakan teknik PCR-RFLP dengan enzim *Bst*UI terhadap 30 penderita kanker kolorektal. Genotip gen *p53* kodon 72 *wild type* Arg/Arg sebanyak 14 pasien (46,7%) dan mutan heterozigot Arg/Pro 14 pasien (46,7%) merupakan genotip paling banyak ditemukan pada subjek penelitian, diikuti oleh genotip mutan homozigot Pro/Pro sebanyak 2 pasien (6,6%). Sementara itu, alel yang paling banyak ditemukan pada subjek penelitian adalah alel Arg72 (70%) dan sisanya Pro72 (30%). Lebih dari setengah jumlah pasien kanker kolorektal mengalami polimorfisme gen *p53* kodon 72, dimana mayoritas dari pasien kanker kolorektal mengalami polimorfisme genotipe Arg/Pro.

Kata Kunci: *arginin, gen p53 kodon 72, kolorektal, polimorfisme, prolin.*

Abstract

Colorectal cancer is the third leading cause of cancer death, with the incidence as high as one million cases per year and a mortality rate more than 500,000. Colorectal cancer is a cancer that involves the colon, rectum and anal canal. It has long been considered as a multifactorial disease, where one of the contributing factors is the genetic factor. One of the genetic factors being associated with the high risk of getting colorectal cancer is *p53* gene polymorphism. *p53* gene polymorphism itself is most common in codon 72 of exon 4, which alleles that encode arginine (CGC) or proline (CCC). Thus this study wished to identify the *p53* gene codon 72 polymorphism in colorectal cancer patients at Mohammad Hoesin Hospital Palembang. This study is a descriptive laboratory study using PCR-RFLP technique with *Bst*UI enzyme. Sample of this study are 30 colorectal patients who came to Mohammad Hoesin Hospital on this study period. The wild type Arg/Arg 14 patients (46.7%) and mutant heterozygous Arg/Pro 14 patients (46.7%) were the most common genotypes found; followed by mutant homozygous Pro/Pro 2 patients (6.6%). The most commonly found allele was the Arg72 allele (70%), while the rest was Pro72 (30%). *p53* gene codon 72 polymorphism was found more than half of the colorectal cancer patients. Genotype of Arg/Pro polymorphism on colorectal cancer patients were more found than genotype of Pro/Pro.

Keywords: *arginin, colorectal, p53 gene codon 72, polymorphism, proline.*

No REG PUBLIKASI DOSEN UPKK FAKULTAS KEDOKTERAN UNSRI	
TGL.	19 Des 2017
No. REG	04 20 06 01 15 01 - 0025



1. Pendahuluan

Kolon dan rektum adalah bagian dari sistem digestif, atau biasa disebut sistem gastrointestinal. Sistem digestif berperan dalam proses pencernaan makanan untuk menghasilkan energi dan membuang sisa-sisa proses pencernaan seperti tinja atau feses.¹

Kanker kolorektal merupakan neoplasma yang terjadi pada usus besar yang dapat bersifat *herediter* atau sporadis. Kanker kolorektal adalah penyakit pada usus besar dimulai dari *caecum*, yang terletak di kuadran bawah kanan *abdomen*, sampai ke *rektum*.²

Kebanyakan kanker kolorektal tidak disebabkan oleh faktor keturunan, tetapi lebih kepada proses sporadis; perubahan genetik somatis yang berkembang selama seumur hidup.³ Ada beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan dan menurunkan risiko terjadinya kanker kolorektal. Faktor tersebut dibagi menjadi faktor yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor diet, merokok, alkohol, kelebihan berat badan, aktivitas fisik dimasukkan ke dalam faktor yang dapat dimodifikasi.⁴ Sedangkan faktor genetik⁵ dan riwayat medis dimasukkan ke dalam faktor yang tidak dapat dimodifikasi.⁶

Salah satu faktor genetik yang banyak dihubungkan dengan kanker kolorektal adalah polimorfisme gen *p53* kodon 72.⁷ Polimorfisme ini terjadi akibat adanya substitusi basa nitrogen G dengan basa nitrogen C pada kodon 72 yang menyebabkan perubahan asam amino dari arginin menjadi prolin. Alel Pro72 gen *p53* dihubungkan dengan kurangnya potensi apoptosis ketika sel mengalami

stress, sehingga terjadi pertumbuhan sel yang terus menerus.⁸

Beberapa hasil penelitian yang telah dilakukan untuk mengkaji hubungan antara polimorfisme gen *p53* kodon 72 dengan kanker kolorektal masih kontroversial. Berdasarkan hasil penelitian pada populasi Tiongkok,⁹ polimorfisme ini memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian kanker kolorektal. Namun, penelitian yang dilakukan pada populasi Iran menyatakan bahwa polimorfisme gen *p53* kodon 72 tidak berhubungan dengan kanker kolorektal.¹⁰

Polimorfisme genetik memiliki frekuensi dan distribusi berbeda yang dipengaruhi oleh diet, gaya hidup, ras dan etnis masyarakat setempat. Masyarakat Indonesia terdiri dari beragam etnis. Sebagian besar masyarakat Provinsi Sumatera Selatan terdiri dari etnis Melayu sehingga hasil penelitian di daerah ini mungkin berbeda dengan penelitian sebelumnya di daerah lain.

Sampai saat ini belum ada penelitian tentang polimorfisme gen *p53* kodon 72 yang dilakukan di Indonesia, khususnya di Provinsi Sumatera Selatan sehingga perlu dilakukan penelitian awal yang bersifat deskriptif untuk mengidentifikasi polimorfisme pada penderita kanker kolorektal.

2. Metode Penelitian

Penelitian identifikasi polimorfisme gen *p53* kodon 72 pada 30 penderita kanker kolorektal di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang adalah suatu penelitian laboratorium berjenis deskriptif menggunakan teknik PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction-*

Restriction Fragment Length Polymorphism).

Subjek pada penelitian ini adalah semua pasien yang didiagnosis pasti kanker kolorektal oleh dokter spesialis bedah digestif di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang. Pasien yang tidak bersedia atau menolak ikut serta dalam penelitian dan pasien dengan keganasan lain dieksklusikan dari penelitian.

Isolasi DNA dari sampel darah dilakukan dengan metode *Chelex-Resin* 100. Setelah diisolasi, DNA kemudian diamplifikasi dengan teknik PCR menggunakan 2 jenis primer, yaitu sekuens

5'TTGCCGTCCCAAGCAATGGATG A3' untuk primer F (*forward*) dan 5'TCTGGGAAGGGACAGAAGATGA C3' untuk primer R (*reverse*)¹¹

Komposisi campuran dengan volume total 25 μ L yang digunakan saat melakukan PCR adalah PCR mix *Go Taq Green* (Promega) yang terdiri dari 10 μ L dNTP dan *Taq Polymerase*, 9 μ L ddH₂O, 5 μ L DNA cetakan, serta primer *reverse* dan *forward* masing-masing 0,5 μ L. Proses PCR dilakukan dengan menggunakan mesin *LabCycler* (Sensoquest).

Produk PCR didigesti dengan menggunakan enzim *BstUI* pada suhu 37^oC. Kemudian, dilakukan proses elektroforesis pada aparatus elektroforesis (Biorad) menggunakan gel agarosa 4% dengan tegangan listrik 80 V selama 70 menit. Hasil elektroforesis divisualisasi dengan *Gel Doc 1000* (Biorad) menggunakan sinar UV. Genotip Pro/Pro (mutan) menghasilkan satu fragmen DNA yang berukuran 199 bp dan genotip mutan heterozigot menghasilkan tiga fragmen yaitu, 86 bp,

113 bp, dan 199 bp. Sementara, Genotip Arg/Arg (*wild type*) menghasilkan dua buah fragmen yang berukuran 86 bp dan 113 bp.¹¹

3. Hasil

Subjek penelitian ini berjumlah 30 orang dengan usia rata-rata 51,6 tahun dan rentang usia 31-87 tahun. Subjek penelitian paling banyak berada pada kelompok usia ≥ 50 tahun, jenis kelamin perempuan dengan lokasi kanker kolorektal di rektum. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Setelah proses elektroforesis menggunakan medium gel agarosa 4%. Genotip *wild type* (Arg/Arg) yang ditandai dengan adanya dua pita dengan panjang 86 bp dan 113 bp, genotip mutan heterozigot (Arg/Pro) yang ditandai dengan adanya tiga pita dengan panjang 86 bp, 113 bp dan 199 bp, dan genotip mutan homozigot (Pro/Pro) yang ditandai dengan adanya satu pita dengan panjang 199 bp. Hasil visualisasi gen *p53* Kodon 72 dapat dilihat pada Gambar 1.

Genotip gen *p53* yang paling banyak terdapat pada subjek penelitian adalah genotip Arg/Arg dan Arg/Pro masing-masing sebanyak 14 orang (46,7%). Sisanya, genotip Pro/Pro sebanyak 2 orang (6,6%). Frekuensi alel Arg72 pada penelitian ini cukup tinggi, yaitu sebesar 70%, sedangkan frekuensi alel Pro hanya sebesar 18,7%.

Distribusi genotip dan alotip berdasarkan usia, jenis kelamin dan lokasi kanker secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 2, 3, 4, 5, 6, dan 7.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik Subjek	n=30 (%)
Usia	
< 40 tahun	5 (16,7)
40-49 tahun	11 (36,6)
≥ 50 tahun	14 (46,7)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	14 (46,7)
Perempuan	16 (53,3)
Lokasi Kanker	
Kolon	
Laki-Laki	5 (16,7)
Perempuan	6 (20)
Rektum	
Laki-laki	9 (30)
Perempuan	10 (33,3)

Tabel 2. Distribusi Genotip Gen p53 Kodon 72 Pada Kanker Kolorektal Berdasarkan Usia

Genotip	Usia (tahun)					
	<40		40-49		≥50	
	n	%	n	%	n	%
Arg/Arg	1	3,3	5	16,7	8	26,7
Arg/Pro	3	10,0	5	16,7	6	20,0
Pro/Pro	1	3,3	1	3,3	-	-
Total (%)	5	16,6	11	36,7	14	46,7

Tabel 3. Distribusi Alotip Gen p53 Kodon 72 Pada Kanker Kolorektal Berdasarkan Usia

Alotip	Usia (tahun)					
	<40		40-49		≥50	
	n	%	n	%	n	%
Arg72	5	8,3	15	25	22	36,7
Pro72	5	8,3	7	11,7	6	10
Total (%)	10	16,6	22	36,7	28	46,7

Tabel 4. Distribusi Genotip Gen p53 Kodon 72 Pada Kanker Kolorektal berdasarkan Jenis Kelamin

Genotip	Jenis Kelamin			
	Laki-laki		Perempuan	
	n	%	n	%
Arg/Arg	6	20	8	26,7
Arg/Pro	7	23,3	7	23,3
Pro/Pro	1	3,3	1	3,3
Total (%)	14	46,7	16	53,3

Tabel 5. Distribusi Alotip Gen p53 Kodon 72 Pada Kanker Kolorektal berdasarkan Jenis Kelamin

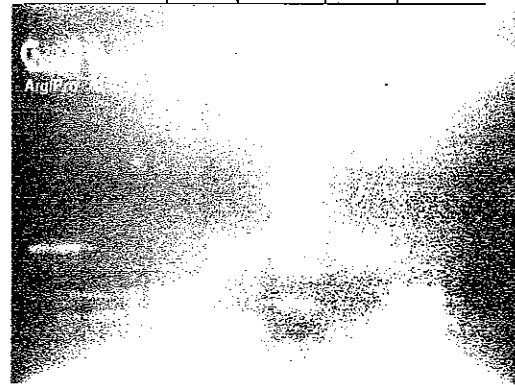
Alotip	Jenis Kelamin			
	Laki-laki		Perempuan	
	n	%	n	%
Arg72	19	31,7	23	38,5
Pro72	9	15	9	15
Total (%)	28	46,7	32	53,3

Tabel 6. Distribusi Genotip Gen p53 Kodon 72 Pada Kanker Kolorektal berdasarkan Lokasi Kanker

Genotip	Lokasi Kanker			
	Kolon		Rektum	
	n	%	n	%
Arg/Arg	5	16,7	9	30,0
Arg/Pro	5	16,7	9	30,0
Pro/Pro	1	3,3	1	3,3
Total (%)	11	36,7	19	63,3

Tabel 7. Distribusi Alotip Gen p53 Kodon 72 Pada Kanker Kolorektal berdasarkan Lokasi Kanker

Alotip	Lokasi Kanker			
	Kolon		Rektum	
	n	%	n	%
Arg72	15	25,0	27,0	45,0
Pro72	7	11,7	11,0	18,3
Total (%)	22	36,7	38,0	63,3



Gambar 1.

Visualisasi hasil RFLP Gen p53 Kodon 72
M: marker ladder 50 bp; U: uncut (produk PCR yang tidak terdigesti); 20,21,22,23,24,25: nomor urut sampel

4. Pembahasan

Pada penelitian ini frekuensi genotip mutan homozigot Pro/Pro (6,6%) terendah kedua setelah penelitian di Amerika Serikat (6,1%),¹² Frekuensi genotipe Pro/Pro tertinggi berada pada populasi India (45,4%),¹³ diikuti oleh Tiongkok (24,6%),⁹ Malaysia (21%),¹⁴ Korea (13,3%),¹⁵ Iran (12,4%),¹⁶ Mesir (10,8%),¹⁷ dan Turki (7,4%).¹¹

Sementara itu, frekuensi alel Pro72 pada hasil penelitian ini (30%) lebih rendah dari frekuensi alel Arg72 (70%), berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya, frekuensi alel Pro72 pada populasi Tiongkok (50,3%)⁹ dan India (66,9%)¹³ lebih tinggi daripada alel Arg72nya. Tetapi, hasil penelitian ini mirip dengan hasil penelitian pada populasi Amerika (24%),¹² Mesir (32,8%),¹⁷ Turki (27,8%),¹⁰ Iran (39,3%),¹⁶ Malaysia (43,6%),¹⁴ dan Korea (36,4%).¹⁵

Berdasarkan jenis kelamin, genotip yang paling banyak ditemukan pada laki-laki adalah genotip Arg/Pro (23,3%) dan pada perempuan yang paling banyak ditemukan adalah genotipe Arg/Arg (26,7%). Sementara itu, penelitian di Turki¹¹ melaporkan hasil yang berkebalikan. Pada perempuan lebih banyak ditemukan genotip Arg/Pro (50%) dan pada laki-laki lebih banyak genotip Arg/Arg (63,6%). Alel Arg72 paling banyak ditemukan pada kedua subjek penelitian, laki-laki (31,7%) dan perempuan (38,3%). Hal ini serupa dengan hasil penelitian sebelumnya, alel Arg72 memiliki frekuensi 36,7% pada perempuan dan 28,3% pada laki-laki.¹¹

Lokasi kanker yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah

rektum. Genotip Arg/Arg dan Arg/Pro memiliki frekuensi yang sama banyak di rektum (16,7%), sedangkan alel yang paling banyak ditemukan di rektum adalah Arg72 (45%). Hal ini serupa dengan hasil penelitian sebelumnya yang melaporkan genotip paling banyak ditemukan di rektum adalah Arg/Arg (55,6%) pada perempuan dan 53,6% pada laki-laki.¹² Sementara itu, hasil penelitian lain berbeda dengan hasil penelitian ini. Genotip yang paling banyak ditemukan adalah Arg/Pro (54,3%) di kolon.⁹

Beberapa penelitian sebelumnya telah melaporkan adanya hubungan yang signifikan antara alel mutan homozigot Pro72 dengan risiko perkembangan kanker kolorektal.¹³ Alel Arg72 memiliki kapasitas 15 kali lebih besar dalam menginduksi apoptosis dibanding alel Pro72.¹⁸ Penelitian meta-analisis dampak polimorfisme gen p53 kodon 72 menyimpulkan bahwa individu dengan frekuensi alel Pro72 memiliki risiko tinggi terjadinya kanker kolorektal selama masa hidupnya dibanding individu yang memiliki alel Arg72, karena alel Arg72 memiliki potensi melakukan apoptosis yang lebih baik dalam merespon *cellular stress*, sehingga terlindung dari kanker.¹⁹

Frekuensi alel mutan homozigot Pro72 yang lebih tinggi ditemukan pada ras-ras tertentu dalam kasus kanker kolorektal, terutama pada populasi yang memiliki lingkungan yang ekstrim, hal ini karena alel Pro72 menjadi pelindung yang baik terhadap penyakit yang disebabkan oleh sinar matahari. Selain itu, karena polimorfisme juga dipengaruhi oleh gaya hidup, pola makan, dan paparan lingkungan yang bervariasi sesuai dengan ras dan etnis. Penelitian tentang

polimorfisme kodon 72 gen *p53* yang terletak pada *proline-rich region* menjadi sangat penting karena secara fungsional berperan dalam penekanan pertumbuhan sel kanker dan apoptosis.⁸

5. Kesimpulan

Genotip gen *p53* kodon 72 *wild type* Arg/Arg dan mutan heterozigot Arg/Pro merupakan genotip paling banyak ditemukan pada subjek penelitian, diikuti oleh genotip mutan homozigot Pro/Pro. Sementara itu, alel yang paling banyak ditemukan pada subjek penelitian adalah Alel Arg72 dan sisanya Pro72.

6. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yang bersifat analitik untuk menganalisis hubungan antara polimorfisme gen *p53* kodon 72 dan kanker kolorektal.

Daftar Pustaka

1. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts and Figures 2014-2016. American Cancer Society, Georgia. 2012.
2. Yeatman TJ. Colon Cancer – Encyclopedia of Life Sciences, Macmillan. USA: University of South Florida, 2001.
3. Schwartz SI. Schwartz's Principles of Surgery 8th Ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, 2005.
4. Zahari A. Deteksi dini, diagnosa, dan penatalaksanaan kanker kolon dan rektum. Majalah kedokteran Andalas 2010; 98-121.
5. Morris EJ, Penegar S, Whitehouse, LF. A Retrospective Observational Study of The Relationship Between Family History and Survival From Colorectal Cancer. British Journal Cancer 2003; 108: 1502-1507.
6. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer Risk in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. Cancer. 2001; 91(4): 854-862.
7. Omori S, Yoshida S, Kennedy S, Negoro K, Hamana S, Barlow D, *et al.* Polymorphism at Codon 72 of The *P53* Gene is not Associated with Endometriosis in a Japanese Population. Investing, Gynecol. 2004; 11: 232-236.
8. Katkooori VR, Jia SC, Wan W, *et al.* Prognostic significance of *p53* codon 72 polymorphism differs with race in colorectal adenocarcinoma. Clinical Cancer Research. 2009; 15: 2406-2416.
9. Zhu ZZ, Wang AZ, Jia HR, Jin XX, He X.L, Hou LF, *et al.* Association of The *TP53* Codon 72 Polymorphism with Colorectal Cancer in A Chinese Population. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2007; 37(5):385-90.
10. Mojtahedi Z, Haghshenas MR, Hosseini SV, Fattahi MJ, Ghaderi A. *P53* Codon 72 Polymorphism in Stomach and Colorectal Adenocarcinomas in Iranian Patients. 2010; 47(1):31-34.
11. Onrat ST, Ellidokuz E, Küpelioglu A, Durhan E. Frequency of *TP53* Codon 72 Polymorphism in Cases with Colon Cancer. Turkish Journal of Cancer. 2009; 39(1): 005-010.
12. Koushik A, Tranah G, Mas J, Stampfer M, *et al.* *P53* Arg72Pro polymorphism and risk of colorectal adenoma and cancer. International Journal Cancer. 2006. 119, 1863-1868

13. Sameer AJ, Shah ZA, Syeed N, Bandaya MZ, Bashir SM, *et al.* TP53 Pro47Ser and Arg72Pro polymorphisms and colorectal cancer predisposition in an ethnic Kashmiri population. *Genetics and Molecular Research*. 2010; 9 (2): 651-660.
14. Aizat AAA, Shahpudin SN, Mustapha A., Zakari Z, Sidek AS, *et al.* s P53 Polymorphism with Colorectal Cancer Susceptibility Risk in Malaysian Population. *Asian Pasific Journal of Cancer Prevention*. 2011; 12 : 2909-2913.
15. Song HR, Kweon SS, Kim HN, *et al.* P53 Codon 72 Polymorphism in Patients with Gastric and Colorectal Cancer in a Korean Population. *The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association*. 2011; 14:242-247.
16. Doosti A, Zamani M, Dehkordi PG, Taheri S, Banitalebi M, Mahmoudzadeh M. Association of P53 Codon 72 Polymorphism with Colorectal Cancer in South West of Iran. *Scientific Research and Essay*. 2011; 6(15):3148-3152.
17. Dakouras A, Nikiteas N, Papadakis N, Perakis P, Valis D, *et al.* p53Arg72 Homozygosity and its Increased incidence in Left-sided Sporadic Colorectal Adenocarcinomas, in a Greek-Caucasian Population, 2008; 1039-1044.
18. Murphy M. Polymorphic variants in the p53 pathway. *Cell Death Differ*. 2006; 13: 916-920.
19. Van HD, Mooijaart SP, Beekman M, *et al.* Variation in the human TP53 gene affects old age survival and cancer mortality. *Exp Gerontol*. 2005; 40: 11-5.