

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN VEGF 936C/T
PADA PENDERITA KANKER KOLOREKTAL
YANG DIRAWAT DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG**

Skripsi

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memeroleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



**FK
2012**

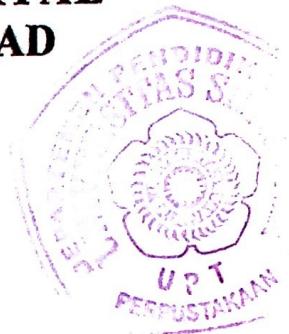
**Oleh:
Desi Oktariana
04081001093**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2012

S
616.994.07
Des
i
2012

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN VEGF 936C/T
PADA PENDERITA KANKER KOLOREKTAL
YANG DIRAWAT DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG**



Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memeroleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Desi Oktariana
04081001093

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2012**

HALAMAN PENGESAHAN

IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN VEGF 936C/T PADA PENDERITA KANKER KOLOREKTAL YANG DIRAWAT DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Oleh:
Desi Oktariana
04081001093

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memeroleh gelar
Sarjana Kedokteran (S. Ked)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Palembang, 13 Januari 2012

Pembimbing I
Merangkap Penguji I
Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 19660929 199601 1 001

Pembimbing II
Merangkap Penguji II
dr. Mutiara Budi Azhar, SU, MMedSc
NIP. 19520107 198303 1 001

Penguji III
dr. Sarup Singh, SpB. KBD
NIP. 19581004 198503 1 004

Mengetahui,
Pembantu Dekan I



PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister, dan/atau doktor*~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2012
Yang membuat pernyataan



Desi Oktariana
04081001093

*Coret yang tidak perlu

ABSTRAK

IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN VEGF 936 C/T PADA PENDERITA KANKER KOLOREKTAL YANG DIRAWAT DI RSUP DR MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Desi Oktariana, 55 halaman, 2012)

Latar Belakang: Kanker kolorektal (KKR) merupakan suatu multiplikasi progresif sel-sel epitelial pada kolon dan rektum yang mempunyai sifat invasi serta metastasis. KKR disebabkan oleh interaksi berbagai macam faktor (lingkungan dan genetik) atau bersifat multifaktorial. Dalam perkembangannya, keganasan dalam KKR dapat disebabkan oleh kelainan pada kemampuan angiogenesis yang sangat erat kaitannya dengan kelainan genetik. Salah satu gen yang berperan dalam angiogenesis pada KKR adalah gen *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang terletak pada kromosom 6p21.3 dan menyandi fungsi protein VEGF. Polimorfisme pada gen VEGF ini dapat berpengaruh terhadap proses angiogenesis dalam perkembangan KKR.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme gen VEGF 936 C/T yang dipotong dengan enzim *NlaIII* pada penderita kanker kolorektal yang dirawat di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian laboratorium, yang juga merupakan penelitian deskriptif observasional dengan pendekatan studi *cross sectional* terhadap 40 subjek penderita KKR. Identifikasi polimorfisme gen VEGF 936 C/T dilakukan dengan teknik PCR amplifikasi dan RFLP (*restriction fragmen length polymorphism*) menggunakan enzim *NlaIII*.

Hasil: Distribusi genotip TT, CT, dan CC pada subjek penelitian adalah 0 (0%), 14 (35%), dan 26 (65%). Berdasarkan usia, distribusinya adalah 0 (0%), 6 (15%), 19 (47,5%) untuk yang berusia di bawah 50 tahun, dan 0 (0%), 8 (20%), 7 (17,5%) untuk yang berusia di atas 50 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, distribusinya adalah 0 (0%), 5 (12,5%), 16 (40%) pada laki-laki, dan 0 (0%), 9 (22,5%), 10 (25%) pada perempuan. Berdasarkan lokasi kanker, distribusinya adalah 0 (0%), 3 (7,5%), 7 (17,5%) untuk lokasi di kolon, dan 0 (0%), 11 (27,5%), 19 (47,5%) untuk lokasi di rektum. Berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi, distribusinya adalah 0 (0%), 14 (35%), 24 (60%) untuk jenis *adenocarcinoma*, dan 0 (0%), 0 (0%), 2 (5%) untuk jenis *adenosquamous cell carcinoma*.

Kesimpulan: Gambaran genotip *wild type* lebih banyak ditemukan pada penderita kanker kolorektal yang berobat di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Maret-Juni 2011 (65%).

Kata kunci: kanker kolorektal, polimorfisme, gen VEGF

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT karena atas rahmat, karunia, dan kehendak-Nya jualah skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Skripsi yang berjudul "Identifikasi Polimorfisme Gen VEGF 936 C/T pada Penderita Kanker Kolorektal yang Dirawat di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang" ini dibuat untuk memenuhi persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) di Universitas Sriwijaya.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya dan sebesar-besarnya kepada yang terhormat Dr. dr. H. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed selaku pembimbing I yang telah memberi kepercayaan kepada penulis untuk melakukan penelitian di bidang biomolekuler, serta memberikan bimbingan, masukan, kemudahan, dan perbaikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu.

Penulis juga mengucapkan terima kasih yang tiada tara kepada ayahanda kami dr. Mutiara Budi Azhar, SU., MMedSc selaku pembimbing II yang tidak hanya membimbing dan memberi banyak kontribusi dalam penyelesaian skripsi ini, tapi juga telah menjadi seorang figur yang mengajarkan banyak hal tentang kehidupan dan lika-likunya. Terima kasih atas semua "pelajaran" yang dokter berikan selama ini. Terima kasih karena selalu "ada" untuk kami. *I would like to thank you from the bottom of my heart, but for you, my heart has no bottom.*

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada dr. Sarup Singh, SpB. KBD selaku dosen penguji dalam skripsi ini. Terima kasih atas masukan dan kritikan dokter yang bersifat sangat konstruktif bagi penulis.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada kak Donny, kak Dahlan, kak Umar, kak Oyon, dan kak Denny yang sudah menjadi senior yang baik dan mengayomi adik-adiknya, mbak Venny laboratorium mikrobiologi RSMH yang sudah mengajarkan teknik-teknik penelitian dengan sabar, rekan-rekan kelompok skripsi polimorfisme yang sama-sama merasakan pulang tengah malam bahkan menginap di laboratorium demi menyelesaikan penelitian (Ria, Ipeh, Zyska, Ichha,

Toga, Dani, Rahman, Franz, dan Surya). Terkhusus untuk Fajriani Kurnia Rosdi, terima kasih atas semua bantuan, dukungan, perhatian, dan doa yang telah diberikan, terima kasih untuk selalu setia menemani.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan untuk Dekan FK Unsri, beserta seluruh dosen dan staf pegawai di FK Unsri. Melalui kepingan-kepingan ilmu yang saya dapatkan di fakultas tercinta inilah pada akhirnya saya dapat merasakan indahnya menjadi mahasiswa kedokteran dan menapaki mimpi-mimpi saya melalui karsa dan karya, yang salah satunya adalah skripsi ini.

Persembahan terima kasih yang megabesarkan tak lupa saya berikan untuk kedua orang tua saya, ayahanda Alfatah, S.Sos dan ibunda Hermawansiah, atas limpahan kasih sayang dan doa tiada tara yang selalu tercurah kepada ananda, atas seluruh keringat, air mata, asa, dan harapan yang ditujukan kepada ananda. Kepada adinda Fidia Lestari dan Aini Nabilah, “Belajar yang baik ya, Dik”, teruslah berjuang demi masa depan yang lebih baik.

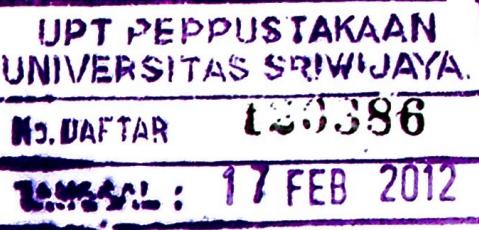
Untuk teman-teman PDU 08 “Layo” dan “Bukit”, Lisa, Yama, TMD, Andwi (yang bantu foto pas sidang) dan teman-teman lainnya yang telah mewarnai hidup saya dengan beraneka ragam sifat, tingkah, dan kenangan, saya ucapkan terima kasih. Nama kalian tidak kutulis disini, tetapi telah kuukir di hati ini.

Terima kasih kepada seluruh pihak, yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah banyak membantu menyelesaikan skripsi ini.

Akhirnya dengan segala keterbatasan yang dimiliki, penulis mohon maaf apabila masih banyak kekurangan dalam skripsi ini. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi kesempurnaan karya di masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua serta dapat menjadi rujukan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Palembang, Januari 2012

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	5
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Mutasi.....	6
2.2 <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>	7
2.2.1 Pengertian <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i> (SNPs)	7
2.2.2 SNPs sebagai Faktor Risiko dalam Perkembangan Suatu Penyakit ..	8
2.3 Kanker Kolorektal	9
2.3.1 Definisi	9
2.3.2 Klasifikasi.....	9
2.3.3 Tingkatan.....	10
2.3.4 Faktor Risiko	11
2.3.4.1 Usia	11
2.3.4.2 Jenis Kelamin.....	12
2.3.4.3 Diet.....	12
2.3.4.4 Kolitis.....	13
2.3.4.5 Faktor Genetik	14
2.3.4.6 Faktor Risiko Lainnya.....	15
2.4 Aspek Genetika Molekuler Kanker Kolorektal.....	16
2.4.1 Defek Genetik	16
2.4.2 Alur Genetik KKR	17
2.5 <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF).....	18
2.6 Polimorfisme Gen VEGF pada Kanker Kolorektal.....	23
2.7 Kerangka Teori.....	26

BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
3.1. Jenis Penelitian	27
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	27
3.3. Populasi dan Sampel	27
3.3.1 Populasi	27
3.3.2 Sampel	27
3.3.3 Kriteria Inklusi	28
3.3.4 Kriteria Eksklusi	28
3.4. Variabel Penelitian	28
3.5. Definisi Operasional Penelitian	28
3.6. Kerangka Operasional	31
3.7. Cara Pengumpulan Data	31
3.7.1 Pengambilan Darah	31
3.7.2 Isolasi DNA	31
3.7.3 Desain Primer yang Spesifik	33
3.7.4 <i>Polymerase Chain Reaction (PCR)</i>	34
3.7.5 Deteksi Produk PCR dengan Elektroforesis Gel Agarose	36
3.7.6 Deteksi Polimorfisme Gen VEGF 936 C/T dengan Teknik RFLP	36
3.7.7 Rencana Pengolahan dan Analisis Data	36
3.7.8 Personalia Penelitian	37
BAB IV HASIL PENELITIAN	
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian	38
4.1.1 Distribusi Penderita Kanker Kolorektal Berdasarkan Usia	38
4.1.2 Distribusi Penderita Kanker Kolorektal Berdasarkan Jenis Kelamin	39
4.1.3 Distribusi Penderita Kanker Kolorektal Berdasarkan Lokasi Kanker	39
4.1.4 Distribusi Penderita Kanker Kolorektal Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Patologi Anatomi	39
4.2. Visualisasi Elektroforesis Produk PCR Gen VEGF	40
4.3. RFLP Menggunakan Enzim <i>NlaIII</i> terhadap Gen VEGF 936 C/T	41
4.4. Distribusi Genotipe dan Alel Polimorfisme Gen VEGF 936 C/T pada Penelitian	43
4.4.1 Distribusi Genotipe dan Alel Gen VEGF 936 C/T	43
4.4.2 Distribusi Genotipe dan Alel Gen VEGF 936 C/T Berdasarkan Usia	44
4.4.3 Distribusi Genotipe dan Alel Gen VEGF 936 C/T Berdasarkan Jenis Kelamin	45
4.4.4 Distribusi Genotipe dan Alel Gen VEGF 936 C/T Berdasarkan Lokasi Kanker	46
4.4.5 Distribusi Genotipe dan Alel Gen VEGF 936 C/T Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Patologi Anatomi	47
BAB V PEMBAHASAN	
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	48
5.2. Polimorfisme Gen VEGF 936 C/T pada Kejadian Kanker Kolorektal	50

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	54
6.1. Kesimpulan.....	54
6.2. Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	59
BIODATA.....	76

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Sistem tingkatan kanker berdasarkan AJCC.....	10
2. Insidens kanker kolorektal di Amerika Serikat.....	11
3. Kejadian kanker kolorektal berdasarkan jenis kelamin untuk negara-negara Asia tahun 1983-2002.....	12
4. Faktor-faktor yang meningkatkan dan menurunkan resiko terjadinya kanker kolorektal.	13
5. Faktor resiko terjadinya kanker kolorektal dan molekul yang terlibat serta mekanisme yang memperantarainya.....	15
6. Reseptor VEGF dan fungsinya.....	19
7. Penelitian polimorfisme gen VEGF 936 C/T pada kejadian kanker kolorektal.	25
8. Distribusi genotip dan alel polimorfisme gen VEGF 936 C/T pada beberapa populasi.....	25
9. Pasangan primer yang digunakan untuk identifikasi polimorfisme VEGF 936 C/T, panjang primer, dan banyak produk PCR yang dihasilkan.	34
10. Kondisi PCR untuk amplifikasi gen VEGF 936 C/T.	35
11. Distribusi subjek menurut usia.....	38
12. Distribusi subjek menurut jenis kelamin.....	39
13. Distribusi subjek menurut lokasi kanker.....	39
14. Distribusi subjek menurut hasil pemeriksaan patologi anatomi.....	40
15. Distribusi genotipe polimorfisme gen VEGF 936 C/T pada subjek penelitian.	43
16. Distribusi alel polimorfisme gen VEGF 936 C/T pada subjek penelitian.....	43
17. Distribusi genotipe gen VEGF 936 C/T berdasarkan kelompok usia <50 tahun dan >50 tahun pada subjek penelitian.....	44
18. Distribusi alel gen VEGF 936 C/T berdasarkan kelompok usia <50 tahun dan >50 tahun pada subjek penelitian.	44
19. Distribusi genotipe gen VEGF 936 C/T berdasarkan jenis kelamin pada subjek penelitian.....	45

20. Distribusi alel gen VEGF 936 C/T berdasarkan jenis kelamin pada subjek penelitian.....	45
21. Distribusi genotipe gen VEGF 936 C/T berdasarkan lokasi kanker pada subjek penelitian.....	46
22. Distribusi alel gen VEGF 936 C/T berdasarkan lokasi kanker pada subjek penelitian.....	46
23. Distribusi genotipe gen VEGF 936 C/T berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi pada subjek penelitian.....	47
24. Distribusi alel gen VEGF 936 C/T berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi pada subjek penelitian.....	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Bagan yang menunjukkan progresifitas kanker kolorektal dari epitel normal menjadi kanker.....	16
2. Organisasi genomik dan variasi polimorfisme pada gen VEGF	21
3. Kerangka teori	25
4. Kerangka operasional	30
5. Kondisi PCR untuk amplifikasi gen VEGF 936 C/T	34
6. Visualisasi elektroforesis hasil ekstraksi/isolasi DNA dan PCR gen VEGF terlihat pada posisi 208 bp pada media gel agarose 2% yang mengandung ethidium bromide.....	41
7. Hasil elektroforesis gen VEGF setelah direstriksi menggunakan enzim <i>NlaIII</i>	42

DAFTAR LAMPIRAN

Gambar	Halaman
1. Data subjek penelitian	59
2. Data hasil penelitian	61
3. Lembar <i>informed consent</i>	70
4. Formulir penelitian	71
5. Surat izin penelitian	74
6. Surat keterangan sudah melakukan penelitian	75

DAFTAR SINGKATAN

A	: Adenine
Bp	: Basepair
C	: Cytosine
DNA	: Deoxyribonucleic acid
EDTA	: Ethylene diamine tetraacetic acid
FAP	: Familial adenomatous polyposis
FDA	: Food and drug administration
G	: Guanine
GTP	: Guanosine triphosphate
GDP	: Guanosine diphosphate
HIF	: Hipoxia inducting factor
HNPPCC	: Hereditary non-polyposis colorectal cancer
INT4	: Intron 4
IL-1	: Interleukin 1
LOH	: Loss of Heterogeneity
NlaIII	: Enzim restriksi NlaIII
PBS	: Phosphate buffer saline
PCR	: Polymerase chain reaction
RFLP	: Restriction fragment length polymorphism
RER	: Replication error
SNPs	: Single nucleotide polymorphisms
T	: Thymine
TBE	: Tris-boric acid EDTA
UTR	: Untranslated region
VEGF	: Vascular endothelial growth factor

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal (KKR) merupakan suatu multiplikasi progresif sel-sel epitelial pada kolon dan rektum, yang mempunyai sifat invasi serta metastasis. KKR dapat disebabkan oleh akumulasi berbagai faktor risiko, baik itu genetik maupun non-genetik. KKR sering dijumpai pada semua jenis kelamin dan merupakan penyebab kematian terbanyak ketiga pada keganasan di dunia.¹

Epidemiologi KKR bervariasi antara negara satu dengan lainnya. WHO melaporkan bahwa insiden KKR mencapai 9,4% dari semua kasus kanker di seluruh dunia, dengan satu juta kasus baru setiap tahunnya.² Di Amerika Serikat, KKR merupakan keganasan terbanyak ketiga dan penyebab kematian terbanyak kedua. Pada tahun 2005, terdapat 104.950 kasus dan 56.290 kematian penderita KKR di Amerika Serikat. Pada tahun 2007, terdapat 153.000 kasus baru dan 52.000 kematian penderita KKR di negara tersebut.³ Dua pertiga kejadian KKR ditemukan pada negara berkembang dan merupakan keganasan terbanyak kelima, dengan estimasi 11% dari keganasan adalah KKR. Di Indonesia, KKR termasuk dalam sepuluh jenis kanker tersering, dengan angka kejadian 1,8 per 100.000 penduduk.⁴

KKR disebabkan oleh interaksi berbagai macam faktor atau bersifat multifaktorial. Secara umum, KKR disebabkan oleh interaksi antara berbagai faktor lingkungan dan faktor genetik. Penyebab perkembangan KKR ini terbagi menjadi tiga kelompok, yaitu sporadik, familial, dan genetik. Kasus dengan latar belakang sporadik ditemukan pada 70% populasi yang terkena KKR, yang sebagian besar dijumpai pada kelompok usia 50 tahun ke atas. Pola sporadik mungkin terjadi akibat adanya interaksi antara faktor lingkungan dan ketahanan gen yang rendah. Kelompok dengan latar belakang familial ditemukan pada 20% populasi KKR, pola ini terjadi akibat seringnya terpapar dengan pola sporadik.



Kelompok dengan latar belakang predisposisi genetik ditemukan pada 10% populasi KKR, pola ini biasanya terjadi akibat mutasi dari *single germ line*. Dari berbagai faktor tersebut, keterlibatan perubahan genetika dan beberapa jalur biologis memiliki peran yang cukup signifikan dalam kemunculan dan perkembangan KKR pada manusia.^{5,6}

Dalam perkembangannya, keganasan dalam KKR dapat disebabkan oleh beberapa jenis kelainan fisiologis, antara lain kemampuan untuk menghasilkan sinyal pertumbuhan (*growth signal*), kemampuan untuk menghambat sinyal penghambat pertumbuhan (*growth-inhibitory signal*), kemampuan menghindari apoptosis, kemampuan untuk mengadakan replikasi yang tidak terbatas, kemampuan angiogenesis, serta kemampuan invasi dan metastasis.¹

Kemampuan angiogenesis memainkan peran penting dalam pertumbuhan, perkembangan, dan metastasis tumor. Dalam perkembangan tumor, angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru yang diregulasi oleh tumor melalui faktor proangiogenik yang diselesaikan oleh sel kanker.⁷ Neovaskularisasi pada tumor ini sangat erat kaitannya dengan kelainan genetik. Salah satu gen yang berperan dalam angiogenesis pada KKR adalah gen *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang menyandi fungsi protein VEGF.⁸

Vascular endothelial growth factor (VEGF) atau yang juga dikenal sebagai *vascular permeability factor* adalah salah satu mitogen sel endotelial yang paling poten dan spesifik, yang memegang peranan penting dalam proses angiogenesis.⁹ VEGF merupakan salah satu faktor proangiogenik yang berikatan dengan reseptornya pada sel endotelial pembuluh darah sehingga menyebabkan proliferasi sel, migrasi, dan invasi ke dalam tumor.⁸ VEGF berikatan dengan dua reseptor VEGF tyrosin kinase yang terdapat pada sel endotelial dan menyebabkan terjadinya transduksi sinyal intraseluler yang menstimulasi angiogenesis dan permeabilitas vaskuler.¹⁰

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa peningkatan yang signifikan dari ekspresi gen VEGF berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangan suatu kanker. Sebaliknya, penekanan terhadap ekspresi VEGF berpengaruh

terhadap penekanan angiogenesis dan pertumbuhan tumor.¹¹ Penelitian lain menyebutkan bahwa kadar VEGF yang tinggi berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk pada penderita kanker kolorektal.¹²

Polimorfisme adalah perubahan atau mutasi pada gen yang tidak menimbulkan perubahan struktur protein, melainkan hanya mengakibatkan variasi pada fungsi protein. Polimorfisme tidak bermanifestasi klinis, tapi bisa menentukan kerentanan terhadap penyakit. Gen VEGF terletak pada kromosom 6p21.3. Polimorfisme pada gen ini dapat menyebabkan variasi fungsi protein VEGF, yang kemudian dapat berpengaruh terhadap proses angiogenesis dalam perkembangan kanker kolorektal. Sampai saat ini, telah ditemukan 30 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) pada gen ini. Namun, terdapat tiga SNPs yang telah dikenal secara umum berhubungan dengan produksi protein VEGF, yaitu G+405C pada *5'-untranslated region*, C_460T pada *promoter region*, dan C+936T pada *3'-untranslated region*.¹³

Penelitian mengenai korelasi gen VEGF terhadap perkembangan kanker kolorektal telah dilakukan pada berbagai macam etnis di dunia.⁹ Yamamori (2004) menyatakan bahwa gen VEGF 936C/T berhubungan dengan penurunan resiko terjadinya KKR pada kelompok etnis Melayu dan India.¹³ Peneliti lain, Bae (2007) menyimpulkan bahwa gen VEGF 936C/T berhubungan dengan faktor resiko dan rekurensi KKR pada etnis Arab dan Kaukasia.¹⁴ Namun, Wu (2008) menyebutkan bahwa gen VEGF 936C/T tidak berhubungan dengan kejadian KKR pada kelompok etnis Cina dan Asia Timur.¹⁵ Di Sumatera Selatan, terdapat berbagai macam kelompok etnis, yang didominasi oleh kelompok etnis melayu, sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai identifikasi polimorfisme gen VEGF 936C/T untuk mengetahui frekuensi polimorfisme gen ini di wilayah Sumatera Selatan. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sarana untuk mengevaluasi kerentanan gen VEGF sebagai faktor predisposisi genetik dan pada gilirannya dapat menjadi salah satu acuan dalam menentukan modalitas terapi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian di atas, maka rumusan masalah yang akan diteliti adalah sebagai berikut:

Bagaimana distribusi polimorfisme gen VEGF 936C/T yang dipotong dengan enzim restriksi *NlaIII* pada penderita kanker kolorektal yang dirawat di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengidentifikasi polimorfisme gen VEGF 936C/T yang dipotong dengan enzim restriksi *NlaIII* pada penderita kanker kolorektal yang dirawat di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengidentifikasi genotipe dan alel polimorfisme gen VEGF 936C/T yang dipotong dengan enzim restriksi *NlaIII* berdasarkan usia penderita kanker kolorektal yang dirawat di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
- Mengidentifikasi genotipe dan alel polimorfisme gen VEGF 936C/T yang dipotong dengan enzim restriksi *NlaIII* berdasarkan jenis kelamin penderita kanker kolorektal yang dirawat di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
- Mengidentifikasi genotipe dan alel polimorfisme gen VEGF 936C/T yang dipotong dengan enzim restriksi *NlaIII* berdasarkan lokasi kanker penderita kanker kolorektal yang dirawat di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
- Mengidentifikasi genotipe dan alel polimorfisme gen VEGF 936C/T yang dipotong dengan enzim restriksi *NlaIII* berdasarkan klasifikasi kanker dari hasil pemeriksaan patologi anatomi penderita kanker kolorektal yang dirawat di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan informasi tentang frekuensi genotip polimorfisme gen VEGF 936C/T pada pasien kanker kolorektal yang dirawat di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Memberikan informasi mengenai distribusi alel gen VEGF yang dipotong dengan enzim restriksi *NlaIII* berdasarkan usia, jenis kelamin, lokasi kanker, dan hasil pemeriksaan patologi anatomi pada penderita kanker kolorektal yang dirawat di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2. Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini dapat menjadi data awal tentang distribusi alel gen VEGF di Indonesia. Diharapkan data ini dapat digunakan untuk penelitian keganasan lain yang dihubungkan dengan aktivitas enzim VEGF.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan pada konseling bagi keluarga penderita kanker kolorektal agar dapat mengambil tindakan preventif untuk meminimalkan risiko terkena kanker kolorektal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bullard K, Rothenberger D Schwartz's Principle's of Surgery. 8 ed. Brunicardi CF, editor. New York: The McGraw-Hill Companies; 2007.
2. Doherty G, Way L. Current Surgical Diagnosis and Treatment Twelfth Edition ed. California United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006.
3. Lurge G, Zhang W, Schultheis AM, Yang D, Groshen S, Hendifar AE, et al. Polymorphisms in *VEGF* and *IL-8* Predict Tumor Recurrence in Stage III Colon Cancer. *Annals of Oncology* 2008; 19:1734-1741.
4. Sjamsuhidajat R, Karnadihardja W. Panduan Pengelolaan Adenokarsinoma Kolorektal. 2 ed. Jakarta: Ikabdi; 2006.
5. Center MM, Jemal A, Ward E. International Trends in Colorectal Cancer Incidence Rates. *Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1688-94.
6. Boyle JS, Peter. ABC of Colorectal Cancer. *BMJ* 2000; 321:805-808.
7. Dassoulas K, Gazouli M, Rizos S, Theodoropoulos G, Christoni Z, Nikiteas N. Common Polymorphisms in the Vascular Endothelial Growth Factor Gene and Colorectal Cancer Development, Prognosis, and Survival. *Molecular Carcinogenesis* 2008; 48:563-569.
8. Gera N, Tzafra C, Stela G et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptors. Technion City, Israel Intitute of Technology, *FASEB J* 1999; 13:9-22.
9. Bae SJ, Kim JW, Kang H, et al. Gender-Spesific Association Between Polymorphism of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF 936C>T) Gene and Colon Cancer in Korea. *Anticancer Res* 2008; 28:1271-1276.
10. Sarah ED, Maria J, Daniela DR et al. Vascular Endothelial Growth Factors and Receptors in Colorectal Cancer: Implications for Anti-angiogenic Therapy. *European Journal of Cancer* 2006; 42:112-117.
11. R. Broll, H Erdmann, M Duchrow et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)- A Valuable Serum Tumour Marker in Patients with Colorectal Cancer. *EJSO* 2001; 27:37-42.
12. Rmali KA, Puntis MCA, Jiang WG. Tumour-Associated Angiogenesis in Human Colorectal Cancer. *Colorectal Disease* 2006; 9:3-14.
13. M Yamamori, Toshiyuki Sakaeda, Tsutomu et al. Association of VEGF Genotype with mRNA Level in Colorectal Adenocarcinomas. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; 325:144-150.

14. Guo YW, Hasenberg T, Magdeburg R, et al. Association Between EGF, TGF-B1, VEGF Gene Polymorphism and Colorectal Cancer. *World Journal of Surgery* 2009; 33:124-129.
15. Wu,XiaVascunglei, Li, Dongging, Liu Zhisu et al. Vascular Endothelial Growth Factor 1498C/T, 936C/T Polymorphisms Associated with Increased Risk of Colorectal Adenoma: A Chinese Case-Control Study. *Molecular Biology Reports* 2011; 38:1949-1955.
16. Anonymous. Mutasi.(www.wikipedia.org Diakses 13 Juli 2011).
17. Anonymous. SNP Fact Sheet. (www.ornl.gov Diakses 13 Agustus 2010).
18. Buetow, Peter, and Buck, James. Colorectal Adenocarcinoma. *RadioGraphics. Archives of the AFIP* 2006.
19. A Review of Carcinoid Cancer. *Carcinoid Cancer Foundation* 2006. [cited by <http://www.carcinoid>].
20. AJCC Cancer Staging Manual (Sixth ed.). Springer-Verlag New York, Inc. 2002.
21. Dukes, CE. The Classification of Cancer of the Rectum. *Journal of Pathological Bacteriology* 2010; 35:323.
22. Cassidy J, Johnston P, Cussem EV. Colorectal Cancer. A R, Barnetson, Dunlop MG, editors. New York: Informa Healthcare; 2007.
23. Newmark HL, Wargovich MJ, WR. B. Colon Cancer and Dietary Fat, Phosphate, and Calcium: A Hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72:1323-5.
24. A Giatromanolaki, MI Koukourakis, E Sifridis et al. Activated VEGFR2/KDR Pathway in Tumour Cells and Tumour Associated Vessels of Colorectal Cancer. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:878-886.
25. Pei-Yu Liao, Kelvin H Lee. From SNPs to Functional Polymorphism-the Insight Into Biotechnology Application. *Biochemical Engineering Journal* 2010; 49:149–158
26. Holt R, Wolper C, Moss S, Yang K, Lipkin M. Comparison of Calcium Supplementation or Low-Fat Dairy Foods on Epithelial Cell Proliferation and Differentiation. *Biochemical Engineering Journal* 2009; 30:135–147.
27. Magdeburg R, Hasenberg T, Guo YW, et al. Association Between VEGF Gene Polymorphism and Colorectal Cancer. *World Journal of Surgery* 2009; 25:102-119.
28. Sonja M.S, Uthoff, Michael D et al. VEGF Isoforms and Mutation in Human Colorectal Cancer. *Int J Cancer* 2008; 101:32-36.

29. Adrian M Jubb, Adam J Oates, Scott Holden et al. Predicting Benefit from Anti-Angiogenic Agents in Malignancy. Nature Publishing Group 2006; 6:626-635.
30. Napoleone Ferrara, Kenneth J Hillan, William Novotny. Bevacizumab (Avastin), A Humanized Anti-VEGF Monoclonal Antibody for Cancer Therapy. Biochemical and Biophysical Research Communications 2005; 333:328-335.
31. Paul W.M, Gonzales B, Josef B et al. Advances in the Structural Biology, Design and Clinical Development of VEGFA-R Kinase Inhibitors for the Treatment of Angiogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2004; 7:17-27.
32. Francisco J.G, Luis V, Martina Alvarez et al. Association between VEGF Expression in Tumour-Associated Macrophages and Elevated Serum VEGF Levels in Primary Colorectal Cancer Patients. IOS Press. *Cancer Biomarkers* 2007; 3:325-333.
33. Heinz JL, Stoehlmacher J, David JH. Polymorphisme for Predicting Disease and Treatment Outcome. Patent Application Publication United States 2006; 1:1-20.
34. Bae S.J, Ahn D.H, Hong S.P et al. Gender-Specific Association between Polymorphism of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF 936C/T) Gene and Patients with Stomach Cancer. *Yonsei Med Journal* 2008; 49:783-791.
35. Hansen TF, Andersen RF et al. The Predictive Value of Genetic Variations in the Vascular Endothelial Growth Factor A Gene in Metastatic Colorectal Cancer. *The pharmacogenomics Journal* 2011; 11:53-60.
36. Chae YS, Kim JG, Cohn SK et al. Association of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms with Susceptibility and Clinicopathologic Characteristic of Colorectal Cancer. *Korean Academy of Medical Science Seoul* 2008; 23:421-427.