

**DISTRIBUSI FREKUENSI ALEL - GENOTIP
POLIMORFISME FOK1 GEN VDR PADA PENDERITA
KARSINOMA KOLOREKTAL
DI RSUP DR. MUH. HOESIN PALEMBANG
PERIODE MARET 2011 – JUNI 2011**

Skripsi

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



Oleh :
APRIANDINI MIRDASARI PUTRI
54081001007

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2012**

S
616.994.07.
Apr
d
2012



**DISTRIBUSI FREKUENSI ALEL - GENOTIP
POLIMORFISME FOK1 GEN VDR PADA PENDERITA
KARSINOMA KOLOREKTAL
DI RSUP DR. MUH. HOESIN PALEMBANG
PERIODE MARET 2011 – JUNI 2011**

Skripsi

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



Oleh :
APRIANDINI MIRDASARI PUTRI
54081001007

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2012**

HALAMAN PENGESAHAN

DISTRIBUSI FREKUENSI ALEL - GENOTIP POLIMORFISME FOK1 GEN VDR PADA PENDERITA KARSINOMA KOLOREKTAL

DI RSUP DR. MUH. HOESIN PALEMBANG

PERIODE MARET 2011 – JUNI 2011

Oleh:

APRIANUINI MIRDASARI PUTRI

54081001007

SKRIPSI

Untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Telah diuji oleh tim penguji dan disetujui oleh pembimbing

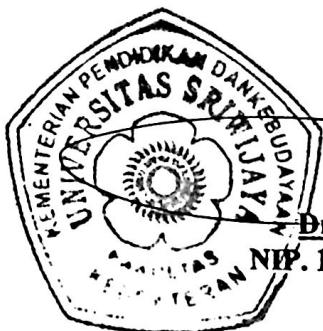
Palembang, 12 Januari 2012

Pembimbing I


dr. Sarup Singh, SpB. K.BD
NIP. 1958 1004 198503 1004

Pembimbing II


DR. dr. H. Mgs. M. Irsan Saleh, SpFK, M. Biomed
NIP. 1966 0929 199601 1001



Mengetahui,
Pembantu Dekan 1


Dr. Errial Bahar, Msc.

NIP. 1951 1114 197701 1001

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini, adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapat gelar akademik (sarjana, magister, ~~dan/atau dokter~~), 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, terdapat karya atau pendapat yang telah dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terjadi penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2012

Yang membuat pernyataan,

Apriandini Mirdasari Putri

NIM 54081001007

ABSTRAK

DISTRIBUSI FREKUENSI AEL DAN GENOTIP POLIMORFISME FOK1GEN VDR PADA PENDERITA KARSINOMA KOLOREKTAL

PERIODE

MARET – JUNI 2011

(Apriandini Mirdasari Putri, 2012, 47 halaman)

Latar Belakang: Karsinoma kolorektal (KKR) adalah penyakit yang berasal dari sel epitel yang karena faktor herediter atau mutasi somatik memicu terjadinya pembelahan sel tanpa batas. Terjadi karena multifaktorial. Diet merupakan salah satu faktor resiko terjadinya KKR. Kemungkinan peranan protektif kalsium dan vitamin D terhadap proses karsinogenesis KKR telah dikemukakan pada beberapa penelitian baik secara invitro maupun invivo. Polimorfisme adalah mutasi pada suatu gen dalam populasi dengan frekuensi lebih dari 1% dan dapat menyebabkan terjadinya perubahan kerentanan suatu populasi terhadap penyakit. Insidens KKR menunjukkan peningkatan setiap tahun. Di indonesia KKR menempati urutan ke-2 setelah kanker hepatoseluler. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui distribusi frekuensi alel dan genotip polimorfisme *Fok1* gen VDR pada penderita KKR.

Metode: Penelitian ini bersifat studi deskriptif retrospektif. Penelitian telah dilaksanakan dengan mengambil data dari pasien yang datang berobat ke unit rawat jalan Bedah Digestif dan bangsal rawat inap bagian Bedah Digestif RSMH Palembang dengan metode *consecutive sampling* pada 40 orang sampel.

Hasil: Dari 40 sampel yang diambil, jumlah sampel laki-laki yang menderita KKR sebanyak 52,5% dan perempuan sebanyak 47,5%. Berdasarkan karakteristik kelompok usia paling banyak terjadi pada rentang usia 41-50 tahun (32,5%), berdasarkan jenis KKR rektum (75%), distribusi genotip terbanyak Ff (55%), distribusi alel F (55%). Distribusi alel polimorfisme Fok I gen VDR berdasarkan lokasi kanker, penderita kanker kolon dengan F (17,5%). Pada penderita kanker rektum dengan alel f (43,75%).

Simpulan: Penderita KKR paling banyak berjenis kelamin laki-laki, terbanyak pada rentang usia 41-50 tahun dengan jenis terbanyak berupa KKR Rektum. Distribusi genotip terbanyak yaitu Ff dengan alel terbanyak F.

Kata Kunci: KKR, polimorfisme, genotip, alel, gen *Fok1*, kolom, rektum

ABSTRACT

DISTRIBUTION FREQUENCY ALEL AND GENOTIPE OF POLYMORFISM *FOK1* GEN VDR IN COLORECTAL CARCINOMA PATIENT

PERIOD

MARCH – JUNE 2011

(Apriandini Mirdasari Putri, 2012, 47 pages)

Background: Colorectal carcinoma is (CRC) a disease from epithel cell which induce by hereditary factor and somatic mutation that cause unlimited cell proliferation. Diet is one of CRC risk factor. Has been shown in invitro or invivo study that calcium protectif and vitamin D probably have a part on CRC carcinogenic process. Polymorphism is a gen mutation in population with more than 1% and cause changing in populatin susceptibility to disease. CRC insidens increasing every years. In Indonesia, CRC get second position after hepatocellular cancer. This study was done for knowing distribution frequency alel and genotipe polymorphism *Fok1* VDR gene in CRC patients.

Method: This study is retrospective descriptive. Study has been conducted with collecting data from digestive surgery department in RSMH. Collection of data using consecutive sampling method in 40 samples.

Result: From 40 samples, prevalence of CRC in men are 52,5% and women are 47,5%. Based in sociodemographic character CRC is most found at the age of 41-50 years (32,5%), based on type of rectum CRC (75%), the most genotipe distribution Ff (55%), F alel distribution (55%). Polimorhism *Fok1* gen VDR alel distribution based on cancer location, colon cancer patient with F alel (17,5%), rectum cancer patient with f alel (43,75%).

Conclusions: CRC is most found in male, in the age between 41-50 years, with rectum CRC type, Ff genotipe distibution with F alel is the most found.

Keywords: CRC, polymorhism, genotipe, alel, *Fok1* gen, colon, rectum

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, yang atas karunia dan kasih sayang-Nya lah proposal penelitian skripsi dengan judul “Distribusi Frekuensi Alel – Genotipe Polimorfisme FOK1 Gen VDR pada Penderita Kanker Kolorektal di RSMH Palembang Periode Maret 2011 – Juni 2011” ini dapat diselesaikan.

Proposal penelitian ini dilaksanakan untuk memenuhi syarat dalam menyusun skripsi sebagai salah satu syarat dalam rangka memperoleh gelar Sarjana Kedokteran. Pengambilan sampel data dalam penelitian dilakukan di RSMH Palembang.

Pada kesempatan ini, saya mengucapkan banyak terimakasih kepada dosen pembimbing substansi, dr. Sarup Singh. Sp.B-KBD atas bimbingan beliau selama penyusunan proposal penelitian ini. Dan terimakasih yang tak terhingga juga saya ucapkan kepada DR. dr. H. Irsan Saleh, SpFK M.Biomed selaku dosen pembimbing metodologi yang telah bersedia meluangkan waktu dan membagi ilmu pengetahuannya dalam membantu saya menyusun proposal penelitian ini.

Saya menyadari bahwa proposal penelitian ini masih jauh dari sempurna sehingga dengan segala kerendahan hati, saya ingin menerima segala bentuk kritik yang membangun serta ide-ide yang dapat meningkatkan mutu dalam melakukan penelitian dikemudian hari agar kesalahan-kesalahan yang pernah dibuat tidak terulang lagi.

Semoga Allah Yang Maha Esa selalu memberikan petunjuk dan bimbingan-Nya pada kita semua.

Palembang, September 2011

Peneliti

HALAMAN PERSEMBAHAN

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat, karunia dan hidayahNya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.

Untuk yang pertama skripsi ini saya persembahkan kepada kedua orang tua tercinta, mama Dr. Hj. Desty Aryani M.kes dan papa DR. Dr. H. M. Alsen Arlan SpB.KBD yang selalu memberikan dukungan penuh kasih sayang, memberikan semangat, mendorong saya agar terus melangkah maju, membimbing dengan penuh kesabaran dan slalu ada namaku dalam setiap doa mereka, terimakasih mama, terimakasih papa. Juga untuk adik saya M. Arisma Dwirian Putra, terimakasih atas dukungannya.

Terimakasih banyak untuk dosen pembimbing saya, Dr. Sarup Singh SpB.KBD dan DR. Dr. Mgs. M. Irsan Saleh SpFK M.Biomed atas bimbingannya selama pembuatan skripsi ini dan tak henti-hentinya memberikan masukkan dan saran kepada saya. Terimakasih juga kepada Dr. Effman EU. Munawan SpB.KBD, penguji yang sangat baik hati dan juga banyak memberikan masukkan dan saran kepada saya.

Kemudian saya sangat berterimakasih kepada Dr. Kms. M. Dahlan SpB yang jasanya juga begitu besar, dari awal turut membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan masukkan dan saran dalam penelitian ini.

Untuk Dr. Muhammad Hafidh Komar, terimakasih banyak sudah membantu, menemani saya latihan PCR dan memberikan semangat dalam penyelesaian penelitian ini.

Ucapan terimakasih juga kepada Dr. Arinanda Kurniawan yang banyak membantu dalam proses pembuatan skripsi ini. Dan tak lupa ucapan terimakasih untuk mbak Venny yang slalu membantu segala proses di laboratorium, slalu sabar menemani dan melatih saya dalam proses penelitian.

Terakhir, terimakasih kepada Yetha dan Dedek, kedua sahabat terbaik saya, yang tak pernah lelah menemani saat sedih dan senang. Dan juga kepada teman-teman seperjuangan yang bersama-sama saya dalam melakukan penelitian PCR, terimakasih atas kebersamaannya.

UPT PEPUSTAKAAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

No. DAFTAR

120371

TANGGAL : 17 FEB 2012

DAFTAR ISI

Halaman

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Pernyataan.....	iv
Kata Pengantar.....	v
Daftar Isi.....	vi
Daftar Gambar.....	vii
Daftar Bagan.....	viii
Daftar Tabel.....	ix

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Permasalahan	3
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 Secara Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Secara Praktis.....	4

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi	6
2.2 Perjalanan Penyakit	7
2.3 Faktor Resiko Terjadinya KKR	7
2.3.1 Usia.....	7
2.3.2 Jenis Kelamin	8

2.3.3 Faktor Diet	8
2.3.4 Polip.....	8
2.3.5 <i>Idiopathic Inflammatory Bowel Disease</i>	9
2.3.6 Faktor Genetik.....	9
2.3.7 Gaya Hidup	10
2.4 Metabolisme Vitamin D	11
2.5 Peran Vitamin D sebagai Faktor Resiko KKR	12
2.6 Vitamin D Reseptor.....	15
2.7 Polimorfisme Gen VDR	17
2.8 Distribusi Frekuensi Polimorfisme Gen VDR	20
2.9 Kerangka Teori.....	22
2.10 Kerangka Konsep	23

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian	24
3.2 Tempat dan Waktu.....	24
3.3 Populasi dan Sampel	24
3.3.1 Populasi Penelitian.....	24
3.3.2 Sampel Penelitian.....	25
3.3.3 Jumlah Sampel	25
3.4 Definisi Operasional	25
3.5 Cara Kerja.....	27
3.5.1 Prosedur Pengambilan Sampel Darah	27
3.5.2 Ekstraksi/ Isolasi DNA	27
3.5.3 PCR	28
3.5.4 RFLP dan Elektroforesis	30
3.6 Kerangka Operasional.....	32
3.7 Cara Pengumpulan Data.....	32
3.8 Penyajian Data.....	33

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1	Gambaran Umum Subyek Penelitian.....	38
4.2	Gambaran Elektroforesis Produk PCR Gen VDR.....	41
4.3	RFLP Menggunakan Enzim Fok I Terhadap Gen VDR 27823T>C.....	42
4.4	Distribusi Frekuensi Genotip dan Alel Gen VDR.....	44
4.5	Distribusi Genotip dan Alel Polimorfisme Fok I Gen VDR Berdasarkan Lokasi Tumor	45

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1	Kesimpulan.....	47
5.2	Saran.....	47

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1.....	9
Gambar 2.....	12
Gambar 3.....	14
Gambar 4.....	15
Gambar 5.....	16
Gambar 6.....	18
Gambar 7.....	19
Gambar 8.....	19

Gambar 9.....	22
Gambar 10.....	32
Gambar 11.....	41
Gambar 12.....	43

DAFTAR BAGAN

	Halaman
Bagan 1.	23
Bagan 2..	32

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1.	21
Tabel 2.	31
Tabel 3.	37
Tabel 4.	37
Tabel 5.	38
Tabel 6.	39
Tabel 7.	40
Tabel 8.	44
Tabel 9.	45
Tabel 10.	45



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma kolorektal (KKR) dari beberapa epidemiologi kanker menunjukkan peningkatan insidens dari tahun ke tahun baik di negara-negara barat maupun di Indonesia. Registrasi kanker Negeri Belanda tahun 1992 mencatat 7.770 kasus baru KKR, dimana 35% berlokasi di rektosigmoid dan rektum.⁽¹⁾

Di Amerika Serikat pada tahun 2000 didapatkan 130.200 kasus KKR. Angka kematian karena KKR pada tahun tersebut 47.700.⁽¹⁾ KKR merupakan tumor ganas ke-2 setelah karsinoma paru-paru di negara-negara barat seperti Amerika Serikat dan Eropa. Di indonesia berdasarkan data informasi rumah sakit dari DitJen YanMed Depkes RI tahun 1990-1994, KKR menempati urutan ke-2 setelah kanker hepatoseluler. Suatu studi Patologi dari 13 RS akademik di Indonesia menunjukkan KKR menempati urutan ke-5 dari seluruh keganasan yang tercatat.⁽²⁾

KKR terjadi karena interaksi antara faktor lingkungan, faktor genetik dan epigenetik.^(3,4) Faktor lingkungan yang multipel berinteraksi dengan faktor predisposisi genetik yang didapat dan berkembang menjadi KKR.⁽⁵⁾ Diet merupakan salah satu faktor resiko terjadinya KKR.^(1,6,7) Kemungkinan peranan protektif kalsium dan vitamin D terhadap proses karsinogenesis KKR telah dikemukakan pada beberapa penelitian baik secara invitro maupun invivo.^(8,9)

Vitamin D berperan mengurangi resiko terjadinya KKR dengan membentuk ikatan asam lemak rantai panjang dan ikatan dengan asam empedu di usus halus mempertahankan sel-sel epitel kolon dari berbagai mutagen dan juga berperan terhadap proses proliferasi sel, differensiasi sel, proses apoptosis, angiogenesis, dan regulasi siklus hidup sel.^(10,11,12) Penelitian RCT yang dilakukan oleh Grau M dkk tahun 2003 memperlihatkan penggunaan suplemen kalsium dapat mengurangi resiko rekurensi kasinoma kolorektal.⁽¹³⁾

Polimorfisme adalah mutasi pada suatu gen dalam populasi dengan frekuensi lebih dari 1%. Dikatakan polimorfisme karena baik alel *wild type* (normal) maupun alel mutan semuanya dijumpai dalam suatu populasi, tetapi frekuensi alelnya mungkin berbeda antara populasi sehat dan populasi sakit. Dampak polimorfisme ini adalah terjadinya perubahan kerentanan (*susceptibility*) suatu populasi terhadap penyakit. Polimorfisme yang telah terjadi akan terus diturunkan. Pada etnis tertentu dengan kesamaan ras dan budayanya, memiliki polimorfisme yang berbeda dengan etnis yang lain.⁽¹⁴⁾

Polimorfisme *Fok1* gen VDR (OMIM 601769) terjadi pada *Start codon exon 2* (VDR 27823T>C) atau lebih dikenal dengan nama polimorfisme *Fok1* VDR, dengan pasangan alel FF, Ff, ff, mempengaruhi ekspresi atau fungsi protein VDR. Polimorfisme VDR (VDR 27823T>C) dapat menghasilkan protein asam amino rantai panjang 427 asam amino (VDR 27823*T) atau juga asam amino rantai yang lebih pendek 424 asam amino (VDR 27823*C) dimana ada 3 N-asam amino terminal tidak terbentuk. Asam amino rantai pendek protein VDR mengaktifkan faktor transkripsi lebih banyak dibanding variannya.^(15,16)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa polimorfisme reseptor vitamin D (VDR) menjadi faktor resiko KKR, seperti penelitian Ingles dkk tahun 2001 di Amerika Serikat,⁽¹⁶⁾ Slattery MT dkk tahun 2004 di Amerika Serikat⁽¹⁷⁾, Park Kyong Soo dkk tahun 2005 di Korea⁽¹⁸⁾, Ilham Yaylim dkk tahun 2007 di Turki⁽¹⁹⁾, dan Balcom M. Ocbs dkk tahun 2008 di Amerika Serikat⁽²⁰⁾, memperlihatkan adanya hubungan antara polimorfisme reseptor vitamin D (VDR) dan kejadian KKR.

Menurut penelitian H. K. Bid dan R. D. Mittal tahun 2003 didapatkan distribusi frekuensi alel dan genotip polimorfisme *Fok1* gen VDR pada orang sehat di India adalah alel (F) 71.5% , alel (f) 28.5% , genotip FF 46%, genotip Ff 51% dan genotip ff 3%.⁽¹⁴⁾ Namun sampai saat ini, belum ada publikasi ilmiah tentang distribusi frekuensi genotip dan alel polimorfisme *Fok1* gen VDR pada penderita KKR di Indonesia.

Berdasarkan inkonsistensi beberapa hasil penelitian dan keterbatasan data tentang distribusi frekuensi alel dan genotip polimorfisme *Fok1* gen VDR, maka perlu dilakukan penelitian tentang distribusi frekuensi alel dan genotip polimorfisme *Fok1* gen VDR pada penderita KKR.

1.2 Rumusan Permasalahan

Permasalahan yang akan dianalisis dalam penelitian ini adalah bagaimana gambaran distribusi frekuensi alel-genotip polimorfisme *Fok1* gen VDR pada penderita KKR di RSMH Palembang ?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1.3.1 Tujuan Umum

Secara umum penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran distribusi frekuensi alel dan genotip polimorfisme *Fok1* gen VDR pada penderita KKR di RSMH Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi frekuensi alel F dan f gen VDR pada penderita KKR di RSMH Palembang.
2. Mengidentifikasi genotip FF, *Ff*, dan *ff* gen VDR pada penderita KKR di RSMH Palembang

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Secara Teoritis

- a. Dapat menambah wawasan ilmu pengetahuan tentang KKR.
- b. Menambah wawasan tentang gambaran polimorfisme *Fok1* gen VDR pada penderita KKR .
- c. Dapat dijadikan sebagai salah satu referensi.
- d. Sebagai landasan untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Secara Praktis

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat sebagai informasi tambahan tentang faktor resiko terjadinya KKR.

2. Dapat dimanfaatkan oleh pihak penyelenggara pelayanan kesehatan terutama dinas Kesehatan Kota Palembang sehingga dapat dilakukan tindakan promotif, edukatif dan preventif kepada masyarakat.



DAFTAR PUSTAKA

1. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Colon Cancer. In : de Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 4th ed. JB Lippincot Company, Philadelphia, 1993; 929-77
2. Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P, Gandini S. Review and meta analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Journal of Carcinogenesis*. 09;30(7):1170-80.
3. Cassidy J, Johnston P, Cutsem EV. Colorectal Cancer. A R, Barnetson, Dunlop MG, editors. New York: Informa Healthcare; 2007;124-35.
4. Grady WM. Molecular Biology of Colon Cancer. *Colorectal Cancer Evidence-based Chemotherapy Strategies* New York: Humana Press; 2007;1-23.
5. Kelli M. Bullard Dunn M. Colon, Rectum, and Anus. In: F. Charles Brunicardi M, FACS, editor. *Schwartz's Principles of Surgery* 9ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010;1226-1289.
6. Diane M, Harris, Liang V. Vitamin D and Colon Carcinogenesis. *Journal of Nutrition*. 2004;3463-71.
7. Garland C, Gorham E. Calcium and vitamin D: Their potential roles in colon and breast cancer prevention. 2001; 65:145–53.
8. Lamprecht S, Strang L. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis *Cancer Prevention Center*. 2000;10021.
9. 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. 1999;58:215–23.
10. Newmark HL, Wargovich MB. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *Journal of National Cancer Inst*. 1984;72(6):1323-5.
11. Lamprecht S, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3:601-14.

12. Hartman T, Albert P, Snyder K, Slattery ML. The Association of Calcium and Vitamin D with Risk of Colorectal, Adenomas. *Carcinogenesis*. 2000;165:748-93.
13. Grau M, Baron J, Sandler S. Vitamin D, calcium, supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized, trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1765-71.
14. Bid HK, Mittal RD. Study of vitamin-D receptor (VDR) gene start codon polymorphism (Fok I) in healthy individuals from North India. *Indian Journal of Human Genetics*. 2003;9(2):51-4.
15. Peters U, Hayes RB, Chatterjee N, Shao W, Schoen RE, Pinsky P. Circulating vitamin D metabolites, polymorphism in vitamin D receptor, and colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:546-52.
Cho E, Warner S. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1015-22.
16. Ingles SA, Wang GA, Coetze ER, Lee HD, Frankl RW, Haile L. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of colorectal adenomas (United States). *Cancer Causes Control*. 2001;12:607-14.
17. Slattery ML, Neuhausen M, Hoffman BC, Curtin WS. Dietary calcium, vitamin D, VDR genotypes and colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2004;111:750
18. (15)Park K, Woo M, Nam J, Kimb J. Start codon polymorphism in vitamin D reseptor and colorectal cancer risk. *Cancer Letters*. 2006;237:199-206.
19. Yaylim EI, Ergen H, Arıkan S, Okay E, Ozturk O, Bayrak S. Investigation of the VDR gene polymorphisms association with susceptibility to colorectal cancer. *Cell biochemistry and function*. 2007;25:731-7.
20. Ochs-Balcom H, Mine S, Cicek M, Thompson C, Tucker T, Elston R, Plummer S. Association vitamin D reseptor gene variation adiposity and colon cancer. *Carcinogenesis*. 2008;29(9):1788-93.
21. Kelompok Kerja Adenokarsinoma Kolorektal Indonesia. Pengelolaan Karsinoma Kolorektal. Jakarta; 2004 (diakses tanggal 25 Agustus 2011). Diunduh dari
<http://www.litbang.depkes.go.id/aktual/kliping/KankerUsus011106.htm>.

22. Kumar, Abbas, Fausto, Robbins and Cotran. *Pathologic basis of disease*, 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2010. Bab Kanker Kolorektal; p.456-98.
23. Departemen Kesehatan RI. *Gaya hidup penyebab kolorektal*. Jakarta; 2006 (diakses tanggal 25 Agustus 2011). Diunduh dari:
<http://www.litbang.depkes.go.id/aktual/kliping/KankerUsus011106>.
24. Casciato DA. *Manual of Clinical Oncology 5th ed*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelia: 2004. p. 201
25. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles & Practice of Oncology 6th ed*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001
26. Jurutka LS, Remus GK, Whitfield PD, Thompson JC, Hsieh H, Zitzer P. The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB. *Mol Endocrinol*. 2000;14:401-20.
27. Nagpal S, Songqing N, Rathnachalam R. Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands. *Journal of Endocrine Reviews*. 2005;26(5):662-87.
28. Jemal A, Ward E. International Trends in Colorectal Cancer Incidence Rates. *Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(6):1688-94.
29. Whitfield GK, Remus LS, Jurutka PW, Zitzer AK, Oza HT, Haussler CA. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;177:145-59
30. Boyle JL, Peter. ABC of colorectal cancer. *BMJ*. 2000;Volume(321):30.
31. Jimenez A. Colorectal cancer: potential therapy benefit of vitamin D. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007;39:672-7.
32. Arai H, Miyamoto K, Taketani Y, Yamamoto H, Iemori Y, Morita K, Tonai T, Nishisho T, Mori S, Takeda E. A Vitamin D Receptor Gene Polymorphism in the Translation Initiation Codon: Effect on Protein Activity and Relation to Bone Mineral Density in Japanese Women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1997;12(6):915-21.