

Single Nucleotide Polymorphism Promoter-765G/C Gen COX-2 sebagai Faktor Risiko Terjadinya Karsinoma Kolorektal di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang

dr. Triwani, M.Kes
Bagian Biologi Medik
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Palembang

ABSTRACT

Colorectal Carcinoma (CRC) was a type of cancer that occurs due to neoplastic transformation of epithelial cells in the colon and rectum. This type of cancer was known as the third leading killer cancer in the world. The research on promoter polymorphism -765G/C of COX-2 in Malay population that lived in Indonesia had not been carried out yet. This research was taken place in RSUP dr. Mohammad Hoesin, a state-owned general hospital located in Palembang, South Sumatera for 4 months which started from May 2012 until November 2012. Forty multi-ethnic patients with CRC, who domiciled in South Sumatera, participated in this research; there were 21 male patients (52.5%) and 19 female patients. Average age of patients observed was 47.70 ± 13.90 year-old. Seventy five percent of patients with CRC observed in this research had cancer in the rectum, and the remaining 25% of patients had it in the colon.

Several findings of this research were that colorectal cancer was mostly found in male patients (52.5%) than in female patients (47.5%); most cancer cells developed in the rectum (75%) and the remaining 25% developed in the colon; and that 77.5% of research objects contracted adenocarcinoma, followed by mucinous adenocarcinoma which made up 17.5% of research objects, and adenosquamous adenocarcinoma which constituted 5% of research objects. Some findings on allele distribution were also revealed in this research. Distribution of genotype CC (mutant) was 10%, genotype GC (heterozygote) made up 10% of allele distribution, and genotype GG (normal) constituted 80% of gene. Meanwhile, allele C (mutant) distribution was 16% and the remaining 84% was allele G (normal). CRC genotype distribution in the colon with genotype GG, GC, and CC were 17.5%, 5%, and 2.5%, respectively. CRC genotype distribution in the rectum with genotype GG, GC, and CC were 62.5%, 5%, and 7.5%, respectively. Allele G and C found in the colon and allele G and C found in the rectum were 20%, 5%, 65%, and 10%, respectively. Genotype GG distribution in male was 40%, and in female it is only 32.5%; genotype GC in male was 10% and in female was 12.5%; genotype CC found in male 5% and in female 2.5%; allele G distribution in male was 45% and in female was 38.75%; allele C in male was 7.5% and in female was 8.75%. Distribution of genotype GG of adenocarcinoma, adenosquamous adenocarcinoma, and mucinous adenocarcinoma were 57.5%, 2.5%, and 12.5%, respectively; distribution of genotype GC of adenocarcinoma, adenosquamous adenocarcinoma, and mucinous carcinoma were 15%, 2.5%, and 5%, respectively; distribution of genotype CC of adenocarcinoma was 5%. Meanwhile, allele G distribution were 65% of adenocarcinoma, 3.75% of adenosquamous carcinoma, and 15% of mucinous adenocarcinoma; allele C distribution were 12.5% of adenocarcinoma, 1.25% of adenosquamous adenocarcinoma, and 2.5% of mucinous adenocarcinoma.

PENDAHULUAN

Karsinoma kolorektal (KKR) merupakan keganasan yang berasal dari transformasi neoplastik sel-sel epitel pada kolon dan rektum yang menempati urutan ketiga terbanyak dari

seluruh kanker di seluruh dunia.^(1,2) WHO melaporkan insiden KKR diperkirakan 9,4% dari semua kasus kanker di seluruh dunia.

Perkembangan KKR merupakan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Kejadian KKR mengikuti pola genetik yang mencakup sebanyak 10%, sporadik sebanyak 70%, dan familial sebanyak 20%.^(2,4)

Dampak polimorfisme ini adalah terjadi perubahan kerentanan suatu populasi terhadap penyakit. Polimorfisme yang terjadi akan terus diturunkan sehingga frekuensi polimorfisme pada setiap etnis dapat berbeda-beda. SNPs dapat dijadikan sebagai biomarker untuk identifikasi kepekaan terhadap kanker.⁽⁷⁾

Penelitian pada populasi Melayu di Indonesia polimorfisme promoter -765G/C pada COX-2 hingga saat ini belum pernah dilakukan. Beberapa penelitian menunjukkan inkonsistensi hasil mengenai pengaruh polimorfisme 765G/C pada COX-2 terhadap resiko terjadinya KKR. Untuk itu, penelitian ini diajukan untuk mengidentifikasi polimorfisme promoter -765G/C Gen COX-2 pada kasus karsinoma kolorektal yang akan dilakukan di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang..

COX-2 secara normal sebagian besar tidak dijumpai pada sel dan jaringan. Ekspresi dari COX-2 di pacu oleh sel tumor premalignant dan malignan pada berbagai organ seperti kolorektal, paru, payudara, prostat, kandung kemih, gaster dan esophagus.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Over ekspresi dari COX-2 berhubungan terhadap peningkatan proliferasi sel, peningkatan angiogenesis, menghambat apoptosis, stimulasi invasi dan supresi respon imun. Walaupun COX-2 banyak terlibat dalam karsinogenesis pada berbagai jaringan dan organ, namun peranannya dalam COX-2 masih dalam perdebatan.^(13,14,16)

Polimorfisme adalah perubahan atau mutasi pada gen yang tidak menimbulkan perubahan struktur protein melainkan hanya mengakibatkan variasi pada fungsi protein. Polimorfisme tidak bermanifestasi klinis tetapi bisa menentukan kerentanan terhadap penyakit.⁽¹⁹⁾

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini adalah deskriptif observasional pada gen COX-2 dengan metode PCR-RFLP. Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah case series. Penelitian dilakukan di Laboratorium Klinik RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang yang berlangsung selama 4 bulan, dimulai bulan Mei sampai dengan November 2012.

Populasi target dalam penelitian ini yaitu penderita KKR yang bertempat tinggal di Sumatera Selatan. Sedangkan populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah penderita KKR yang datang berobat ke RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Sampel dikumpulkan dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Jumlah sampel yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang didiagnosis pasti KKR oleh dokter spesialis bedah RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang pada periode Januari-Juni 2011.

Kriteria inklusi adalah Penderita yang telah didiagnosis KKR oleh seorang spesialis bedah berdasarkan pemeriksaan histopatologi dan datang berobat ke RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Dan bersedia mengikuti penelitian yang dinyatakan dengan menandatangani surat persetujuan atas dasar kesadaran (*informed consent*).

Variabel dalam penelitian ini adalah karsinoma kolorektal dan polimorfisme gen COX2. Karsinoma kolorektal adalah tumor ganas yang berasal dari transformasi neoplastik sel-sel epithelial pada kolon dan rektum, sebagai akibat akumulasi perubahan genetik dan epigenetik serta faktor lingkungan yang dibuktikan dengan pemeriksaan histopatologi.¹²

Diagnosis pasti karsinoma kolorektal dengan berbagai tipe dan stadium. Pada penelitian ini hasil histopatologi merupakan data sekunder yang diambil *medical record*.

Polimorfisme gen COX-2 adalah bentuk yang berbeda dari struktur dasar yang sama gen COX-2. Polimorfisme gen COX-2 yang diamati pada penelitian ini adalah regio promoter -765G/C.¹³ Polimorfisme gen COX-2 diukur dengan metode PCR-RFLP.

Genom diisolasi dari limfosit. Selanjutnya gen COX-2 diperbanyak melalui PCR. Primer (rantai RNA yang telah ada yang terikat dengan cetakan DNA ke mana nukleotida ditambahkan selama sintesis DNA) yang digunakan adalah 5' TATTATGAGGAGATTTACCTTT CGC -3' untuk primer forward dan 5' GCTAAG TTGCTTTCAACAGAAGAAT -3' untuk primer reverse. Lalu, produk PCR dideteksi dengan elektroforesis dan divisualisasi dengan sinar UV. Langkah selanjutnya yaitu deteksi polimorfisme gen COX-2 dengan teknik RFLP menggunakan enzim restriksi endonuklease (enzim yang dapat dengan spesifik memotong DNA) *HhaI* (5'...GCGC...'3 dan 3'...GCGC...'5); produk PCR ditambahkan enzim *HhaI*, lalu dielektroforesis dan divisualisasi.^{9,10}

Sampel darah diambil melalui punksi vena antecubiti sebanyak 2 ml dimasukkan kedalam tabung yang mengandung antikolagen *ethylene diamine tetra acid* (EDTA) untuk ekstraksi DNA dan PCR.

Deteksi polimorfisme gen COX-2 765G/C dilakukan dengan memotong DNA produk PCR dengan enzim restriksi endonuklease *HhaI*. Adanya polimorfisme pada promoter ini akan menyebabkan terbentuknya situs restriksi baru yang dapat dikenali oleh *HhaI*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

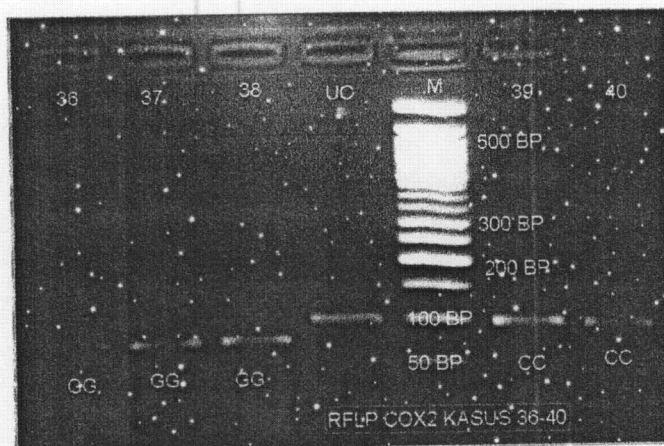
Terdapat empat puluh orang subjek penelitian yang merupakan penderita KKR, semuanya berasal dari seluruh etnis yang berdomisili di Sumatera Selatan dan bersedia ikut serta dalam penelitian. Sampel terdiri atas laki-laki yaitu sebesar 21 orang (52,5%) dan wanita 19 orang (47,5%). Rerata umur adalah 47,70± 13,90 tahun. Pada kasus 75% lokasi tumor pada daerah rektum dan 25% pada daerah kolon.

Hasil pemeriksaan PA dikelompokkan menurut kriteria jenis keganasan WHO, yaitu adenokarsinoma 31 sampel (77,5%), adenoskuamus karsinoma 2 sampel (5%), dan musinus adenokarsinoma 7 sampel (17,5%).

Tabel 1: Distribusi penderita karsinoma kolorektal berdasarkan hasil pemeriksaan PA

Jenis Keganasan	Jumlah Sampel ($\Sigma=40$)	Persentase (%)
Adenokarsinoma	31	77.5
Adenoskuamus karsinoma	2	5.0
Musinus adenokarsinoma	7	17.5
Total Sampel	40	100.0

Gambaran ampikon hasil PCR gen COX-2 menggunakan 1 pasang primer oligonukleotida *forward* 5'TATTATGAGGAGATTTACCTTTTCGC-3' dan *reverse* 5'GCTAAGTTGCTTTCAACAGAAGAAT-3', didapatkan hasil produk PCR pada posisi 100 bp, terlihat pada gambar 1.

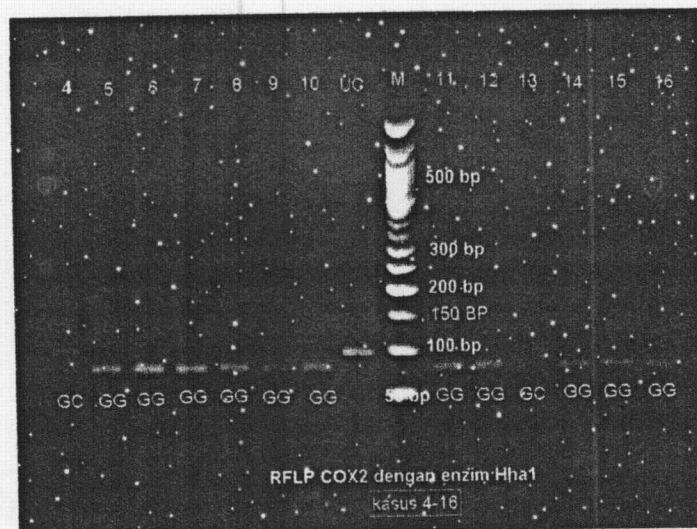


Gambar 1. Amplikon hasil produk PCR promoter -765 gen COX-2 pada posisi 100 bp pada lajur 39 dan 40. M= marker

Polimorfisme promoter-765 gen COX-2 dapat dilihat dengan adanya variasi gambaran alel hasil pemotongan (*digestion*) fragmen hasil isolasi DNA oleh enzim restriksi *HhaI*. Terdapat 3 variasi alel, yaitu:

1. Genotipe *homozygote mutant type* CC menunjukkan 1 pita pada 100 bp.
2. Genotipe *heterozygote carrier* GC menunjukkan 3 pita pada 100 bp, 74 bp, dan 26 bp.
3. Genotipe *homozygote wild* GG menunjukkan 2 pita pada 74 bp dan 26 bp.

Gambaran alel COX-2 didapat dari hasil PCR-RLFP yang dielektroforesis menggunakan medium gel agarosa, kemudian dilakukan visualisasi menggunakan penyinaran ultraviolet. Contoh gambaran alel G dan alel C dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Hasil elektroforesis gen COX-2 setelah direstriksi menggunakan enzim *HhaI*. M= marker DNA penanda, UC= *uncut* (amplikon yang tidak dipotong dengan enzim *HhaI*). Alel C dan alel G pada jalur 4 dan 13 pada pita 100 bp, 74 bp dan 26 bp. Genotip GG pada jalur 5,6,7,8,9,10,11,12,14,15, dan 16. Genotip GC pada jalur 4 dan 13. Genotip CC= posisi UC.

Dari hasil pemotongan dengan enzim tersebut, didapatkan visualisasi genotip promoter -765G/C gen COX-2 genotipe *mutant tipe* (CC dan GC) sebanyak 8 sampel (20%) dan genotip *wild tipe* normal (GG) sebanyak 32 sampel (80%).

Tabel 2: Distribusi genotif promotor-765G/C Gen COX-2

Genotip	Jumlah Sampel ($\Sigma=40$)	Persentase (%)
CC	4	10
GC	4	10
GG	32	80
Total Sampel	40	100.0

Pada tabel 3 di bawah ini didapatkan distribusi alel pada kelompok kasus adalah 16% alel C dan 84% alel G. Tampak alel G (alel normal) lebih banyak dijumpai pada kelompok kasus.

Tabel 3: Distribusi frekuensi alel gen COX-2 pada kejadian Karsinoma Kolorektal

Alel	Jumlah Sampel ($\Sigma=40$)	Persen (%)
C	12	16
G	68	84
Total Sampel	40	100.0

Mutasi G \rightarrow C pada promotor -765 Gen COX-2 ini berkaitan dengan sekitar 30% penurunan aktivitas promotor. Hal ini yang akan mengakibatkan seseorang lebih rentan terkena karsinoma kolorektal.⁷ Polimorfisme promotor 765G/C pada penderita karsinoma kolorektal didapatkan distribusi genotip yaitu GG (normal) 32 sampel (80%), GC/CC (mutan) 8 sampel (20%), sedangkan frekuensi alel G (normal) didapatkan 84% dan alel C (mutan) 16%.

Pada tabel 4 menggambarkan distribusi genotip berdasarkan lokasi karsinoma, penderita kanker kolon dengan distribusi genotip GG, GC, dan CC masing-masing 7(17,5%), 2(5%) dan 1(2,5%). Penderita kanker rektum distribusi genotip GG, GC, dan CC adalah masing-masing 25(62,5%), 2(5%) dan 3(7,5%).

Tabel 4: Distribusi genotip berdasarkan lokasi karsinoma kolorektal

Genotipe	Lokasi Kanker		Total n (%)
	Kolon n (%)	Rektum n (%)	
GG	7 (17,5)	25 (62,5)	32 (80,0)
GC	2 (5,0)	2 (5,0)	4 (10,0)
CC	1 (2,5)	3 (7,5)	4 (10,0)
Jumlah	10 (25)	30 (75)	40 (100)

Tabel 5 menggambarkan distribusi alel berdasarkan lokasi kanker, penderita kanker kolon dengan alel G dan C adalah masing-masing 16(20%) dan 4(5%). Pada penderita kanker rektum dengan alel G dan C adalah masing-masing 52(65%) dan 8(10%).

Tabel 5: Distribusi alel berdasarkan lokasi kanker kolorektal pada kasus

Alel	Lokasi Kanker		Total n (%)
	Kolon n (%)	Rektum n (%)	
G	16 (20)	52 (65)	68 (85)
C	4 (5)	8 (10)	12 (15)
Total Sampel	20 (25)	60 (75)	80 (100)

Distribusi genotip terhadap kelamin, yaitu genotip GG sebanyak 29 sampel (72,5%) terdiri atas 16 sampel (40,0%) pada laki-laki dan 13 sampel (32,5%) pada perempuan, genotip GC sebanyak 9 sampel (22,5%) terdiri atas 4 sampel (10,0%) pada laki-laki dan 5 sampel (12,5%) pada perempuan, genotip CC sebanyak 2 sampel (5,0%) terbagi pada laki-laki dan perempuan masing-masing 1 sampel (2,5%).

Tabel 6: Distribusi genotip berdasarkan jenis kelamin

Genotip		Jenis Kelamin		Total
		Lk (n,%)	Pr (n,%)	
GG		16 (40)	13 (32.5)	29 (72.5)
GC		4 (10)	5 (12.5)	9 (22.5)
CC		1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.0)
Total Sampel		21 (52.4)	19 (47.5)	40 (100)

Dari 40 sampel dengan genotip dari masing-masing sampel, maka dapat dilihat alel dari masing-masing sampel. Distribusi alel berdasarkan jenis kelamin, yaitu alel G sebanyak 67 alel (83,75%) terbagi atas 36 alel (45%) pada laki-laki, dan 31 alel (38,75%) pada perempuan, dan Alel C sebanyak 13 alel (16,25%) terbagi atas 6 alel (7,5%) pada laki-laki, dan 7 alel (8,75%) pada perempuan.

Tabel 7: Distribusi alel berdasarkan jenis kelamin

Alel	Jenis Kelamin				Total	
	Laki-Laki		Perempuan			
	Jumlah	Persentase	Jumlah	Persentase	Jumlah	Persentase
G	36	45	31	38,75	67	83,75
C	6	7,5	7	8,75	13	16,25

Terhadap jenis karsinoma, didapatkan genotip GG, 29 sampel (72,5%) terdiri atas 23 sampel (57,5%) adenokarsinoma, 1 sampel (2,5%) adenoskuamus karsinoma, dan 5 sampel (12,5%) musinus adenokarsinoma, genotip GC sebanyak 9 sampel (22,5%) terdiri atas 6 sampel (15%) adenokarsinoma, 1 sampel (2,5%) adenoskuamus karsinoma dan 2 sampel (5%) musinus adenokarsinoma, genotip CC sebanyak 2 sampel (5,0%) yang keduanya merupakan adenokarsinoma.

Tabel 8: Distribusi genotip berdasarkan jenis karsinoma.

Genotip		Hasil PA			Total
		Adenokarsinoma	Adenoskuamus karsinoma	Musinus adenokarsinoma	
		GG(n,%)	23 (57.5)	1 (2.5)	5 (12.5)
GC(n,%)	6 (15.0)	1 (2.5)	2 (5.0)	9 (22.5)	
CC(n,%)	2 (5.0)	0 (0)	0 (0)	2 (5.0)	
Total Sampel		31 (77.5)	2 (5.0)	7 (17.5)	40 (100)

Distribusi alel berdasarkan jenis karsinoma yang diderita, yaitu alel G sebanyak 67 alel (83,75%) terbagi atas 52 alel (65%) adenokarsinoma, 3 alel (3,75%) adenoskuamus karsinoma, dan 12 alel (15%) musinus adenokarsinoma, dan alel C sebanyak 13 alel

(16,25%) terbagi atas 10 alel (12,5%) adenokarsinoma, 1 alel (1,25%) adenoskuamus karsinoma, dan 2 alel (2,5%) musinus karsinoma

Tabel 9: Distribusi alel terhadap jenis karsinoma

		Hasil PA			
		Adenokarsinoma	Adenoskuamus karsinoma	Musinus adenokarsinoma	Total
Alel	G (n,%)	52 (65)	3 (3.75)	12 (15)	67 (83.75)
	C (n,%)	10 (12.5)	1 (1.25)	2 (2.5)	13 (16.25)
Total Sampel	(n,%)	62 (77.5)	4 (5.0)	14 (17.5)	80 (100)

Pada penelitian ini didapatkan frekuensi jenis kelamin penderita karsinoma kolorektal laki-laki lebih banyak dibandingkan wanita yaitu sebesar 52,5% dibanding 47,5%. Beberapa peneliti lain melaporkan hal yang sama. Penelitian Hoff JH dkk (2008)¹² didapatkan pada penderita karsinoma kolorektal laki-laki 59,8% dan wanita 40,2%, penelitian Saxena dkk(2008), kelompok laki-laki 62% dan wanita 38%, begitu juga dengan yang dilaporkan oleh Tan dkk(2007)¹² 40,3% wanita dan 59,7% laki-laki.

Di Amerika insidensi KKR secara keseluruhan adalah 64 per 100.000 pria dan 46 per 100.000 wanita.⁽¹⁾ Jenis kelamin laki-laki merupakan faktor resiko karsinoma kolorektal. Tingginya frekuensi pada laki-laki diduga karena gaya hidup yaitu merokok dan mengonsumsi alkohol yang tinggi.¹⁴

Rerata umur pada kelompok kasus pada penelitian ini adalah $47,70 \pm 13,90$ tahun. Penelitian Ueda dkk (2008)¹³ melaporkan hasil rerata umur yaitu $52,4 \pm 0,8$ tahun¹³, sedangkan Hoff JH dkk (2008)¹⁰ melaporkan rerata umur penderita KKR lebih rendah dibanding kelompok yang bukan penderita yaitu $62,7 \pm 11,7$ tahun dan $64,5 \pm 10,7$ tahun.

Usia merupakan faktor resiko terjadinya kanker kolorektal, di mana insidens KKR akan meningkat setelah usia 50 tahun. Lebih dari 90% KKR terdiagnosis pada usia lebih dari 50 tahun.. Periode laten karsinoma mencapai 20 tahun atau lebih, sehingga gejala klinis seseorang dapat terjadi dalam usia tua.²¹ meskipun dapat saja terjadi pada semua usia.⁽⁵⁾ Pada penelitian ini penderita KKR di bawah 40 tahun sebanyak 30% sedangkan di atas 40 tahun sebanyak 70%.

Berdasarkan lokasi tumor pada penderita KKR penelitian ini yaitu pada daerah kolon 25% dan daerah rektum 75 %. Pada penelitian Tan dkk (2007)¹⁶ didapatkan proporsi yang hampir sama antara lokasi tumor dikolon (40,3%) dan di rektum (59,7%). Namun hasil pada penelitian ini serupa dengan beberapa penelitian lain yang juga menunjukkan frekuensi karsinoma di rektum lebih tinggi dibanding karsinoma di kolon. Penelitian Samsuhidrajat dkk (2006) mendapatkan karsinoma di kolon 18,2% dan di rektum 72,7%, sedangkan pada penelitian Gao dkk (2007)⁸ didapatkan proporsi yang hampir sama antara lokasi tumor dikolon 45,54% dan di rektum 54,5%.

Kolon dan rektum tidak memiliki vili, sehingga massa tinja akan kontak langsung dengan dinding kolon dan rektum yang hanya dilapisi oleh mukus. Faktor diet yang kurang serat menyebabkan berkurangnya massa tinja, peningkatan retensi tinja di usus, dan perubahan flora bakteri di usus. Rektum terletak lebih rendah, sering mengalami konstipasi, membuat rektum lebih berisiko mengalami karsinogenesis.²²

Hasil pemeriksaan patologi anatomi jenis adenokarsinoma merupakan kasus terbanyak diikuti musinus adenokarsinoma dan adenoskuamus karsinoma. Pada penelitian ini didapatkan adenokarsinoma 77,5%, musinus adenokarsinoma 17,5% dan adenoskuamus karsinoma 5%. Beberapa hasil penelitian Samsuhidrajat (2006) menunjukkan jenis

adenokarsinoma mencapai 95% dari jenis karsinoma yang banyak di temukan pada karsinoma kolorektal.

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme promotor-765G/C Gen COX-2 pada kasus karsinoma kolorektal. Protein COX-2 ditemukan pada semua jaringan kanker kolorektal sebanyak 70%. Di duga berhubungan dengan peningkatan ekspresi COX-2.¹²

Pada penelitian ini didapatkan alel C (alel mutan) sebanyak 16% pada kelompok kasus. Pada penelitian Zhang dkk²⁷ didapatkan pada kasus KKR, ekspresi gen reporter promotor-765G COX-2 lebih tinggi dibandingkan dengan yang bukan penderita. Sedangkan penelitian di Amerika melaporkan adanya penurunan risiko adenoma kolorektal pada individu yang memiliki genotip 765GG, terutama ditemukan di kelompok kasus yang menggunakan obat antiinflamasi non-steroid (NSAID). Selain itu, risiko yang lebih rendah terjadinya adenoma kolorektal pada genotip -765CC hanya ditemukan pada kelompok non-pengguna NSAID. Pada penelitian Zhang dkk (2005)²⁷ dan Tan dkk (2008)¹⁶ melaporkan bahwa genotipe-765GC dikaitkan dengan peningkatan risiko karsinoma sel skuamosa esofagus dan KKR pada populasi Cina. Hal ini mungkin disebabkan adanya perbedaan ras dalam populasi penelitian sehingga hasil ini bertentangan.

Pada penelitian ini frekuensi genotip ditemukan pada kasus yang menderita KKR untuk polimorfisme promotor-765G/C adalah: GG 80%, GC 10%, CC 10%. Sedangkan pada penelitian Zhang dkk (2005)²⁷ pada populasi Cina dilaporkan frekuensi genotip GG sebesar 90,6%, 9,4% GC, 0% CC. Penelitian Tan dkk (2008)¹² pada pasien Cina dengan KKR dilaporkan hampir sama dengan frekuensi genotip Zhang dkk (2005)¹⁸: GG 91,6%, 8,4% GC, CC 0%. Temuan ini menunjukkan bahwa perbedaan etnis pada polimorfisme frekuensi genotip COX-2 mungkin memiliki efek modulasi berbeda pada fenotipe penyakit pada etnis yang berbeda. Tan dkk menemukan distribusi yang sama dari kedua genotipe COX-2 pada pasien dengan kanker kolon (n = 403) maupun kanker rektum (n = 597)¹²

Tabel 10 memaparkan beberapa penelitian tentang identifikasi polimorfisme promotor-765G/C Gen COX-2 pada kejadian kanker kolorektal berbagai populasi didapatkan hasil yang tidak jauh berbeda.

Penelitian ini hanya menganalisa berdasarkan SNP sehingga kurang informatif, diperlukan penelitian lanjutan yang menganalisa *haplotype* yang saling berhubungan antar gen atau segmen DNA, sehingga hasil penelitian lebih akurat dengan melibatkan variasi beberapa polimorfisme genetik yang lebih luas.¹²

Tabel 10. Penelitian polimorfisme promotor-765 G/C gen COX-2 pada kejadian karsinoma kolorektal

Penelitian	Populasi	Persentase Genotip		
		GG	GC	CC
Hoff <i>et al</i> , 2008	Belanda	73,9	23	3.1
Tan <i>et al</i> , 2007	Cina	90.6	9.4	0
Ulrich <i>et al</i> , 2008	Amerika	66.5	30	3.5
Cox <i>et al</i> , 2004	Spain	62	33	5
Penelitian ini, 2011	Sumsel	80	10	10

Pada penelitian ini didapatkan beberapa temuan baru yaitu:

1. Frekuensi genotipe *mutant type* GC + CC yang lebih tinggi dibandingkan populasi di Asia.
2. Frekuensi genotip *mutant type* homozigot CC lebih tinggi dibandingkan populasi Asia.

Keterbatasan Penelitian

Sebuah penelitian harus mempertimbangkan semua variabel yang mungkin berpengaruh terhadap hasil penelitian sebagai faktor perancu (*confounding factor*). Banyaknya *eksposure* yang dapat mempengaruhi terjadinya KKR. Pada penelitian ini faktor yang harus dipertimbangkan sebagai faktor perancu yang mempengaruhi terjadinya KKR adalah faktor lingkungan dan faktor diet sehari-hari.¹ Penelitian ini terbatas pada identifikasi polimorfisme gen COX2 pada kasus KKR, Penelitian ini tidak melihat hubungan atau pengaruh polimorfisme gen COX-2 terhadap kejadian KKR. Selain itu keterbatasan biaya dan waktu penelitian.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan analisis data dan pembahasan maka dapat disimpulkan pada penderita karsinoma kolorektal yang berobat di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari-Juni 2012 ditemukan penderita karsinoma kolorektal berjenis kelamin laki-laki (52,5%) lebih banyak daripada wanita (47,5%), lokasi karsinoma pada kolon (25%) lebih banyak daripada rektum (75%), dan penderita dengan adenokarsinoma (77,5%) merupakan terbanyak diikuti musinus adenokarsinoma (17,5%) dan adenoskuamous karsinoma (5%). Distribusi genotip CC (mutan) sebanyak 10%, genotip GC (heterozygot) sebanyak 10%, dan genotif GG (normal) sebanyak 80%. Sedangkan Distribusi alel C (mutan) sebanyak 16% dan alel G (normal) sebanyak 84% Distribusi genotip KKR pada kolon dengan genotip GG, GC, dan CC sebanyak 17,5%, 5%, dan 2,5% dan pada rektum adalah 62,5%, 5% dan 7,5%, sedangkan distribusi alel G dan C pada kolon adalah 20% dan 5%, pada rektum adalah 65% dan 10%. Distribusi genotif GG pada laki-laki 40,0% dan pada perempuan 32,5%, genotif GC pada laki-laki 10,0% dan pada perempuan 12,5%, genotif CC pada laki-laki 5% dan pada perempuan 2,5%, sedangkan distribusi alel G pada laki-laki 45% dan pada perempuan 38,75%, alel C pada laki-laki 7,5% dan pada perempuan 8,75%. Distribusi genotif GG pada jenis adenokarsinoma 57,5%, adenoskuamus karsinoma 2,5%, dan musinus adenokarsinoma 12,5%, genotif GC jenis adenokarsinoma 15%, adenoskuamus karsinoma 2,5%, dan musinus adenokarsinoma 5%, genotif CC jenis adenokarsinoma sebanyak 5,0%, sedangkan distribusi alelnya adalah alel G pada jenis adenokarsinoma 65%, adenoskuamus karsinoma 3,75%, dan musinus adenokarsinoma 15%, alel C pada jenis adenokarsinoma 12,5%, adenoskuamus karsinoma 1,25%, dan jenis musinus karsinoma 2,5%.

Penelitian hendaknya dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih besar, proporsi yang seimbang, dan jangka waktu yang lebih panjang agar dapat mewakili populasi. Perlu dilakukan wawancara lebih lanjut terhadap pasien mengenai suku, etnis, riwayat keluarga. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan polimorfisme promoter -765G/C Gen COX-2 dengan kejadian karsinoma kolorektal.

Terimakasih atas diperolehnya Dana Penelitian ini melalui Anggaran DIPA No. 0700/023-04.2.16/2012 tanggal 09 Desember 2011 Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran Universitas Sriwijaya Sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Pekerjaan Penelitian Dosen Muda SATEKs Universitas Sriwijaya Nomor: 0841/UN9.4.2.1 /LK-ULP/2012 tanggal: 11 Mei 2012

DAFTAR PUSTAKA

1. Bullard, K & Rothenberger, D. 2007. *Schwartz's principle's of Surgery*. 8 ed. Brunicaardi C F, editor. New York: The McGraw-Hill Companies: 234-45.
2. Indonesia KKAK. 2004. *Pengelolaan Karsinoma Kolorektal-Panduan Klinis Nasional*. Jakarta: 132-51.
3. Sjamsuhidajat, R & Karnadihardja, W. 2006. *Panduan Pengelolaan Karsinoma Kolorektal*. 2 ed. Jakarta: 112-19.

4. Juliet, H., Rene H.M., Hennie M.J. Roelofs. 2009. *COX-2 Polymorphisms 765G→C and -1195A→G and Colorectal Cancer Risk*. World J Gastroenterol. 8ed: 4561-65
5. Newmark H.L & Wargovich M.J. 1994. *Colon Cancer and Dietary Fat, Phosphate, and Calcium: a hypothesis*. J Natl Cancer Inst: 145-62.
6. Holt, R., Wolper, C., Moss, S., Yang, K., Lipkin, M. 1999. *Comparison of calcium supplementation or low-fat dairy foods on epithelial cell proliferation and differentiation*. Gastroenterol: 456-63
7. Pei-Yu, L., Kelvin, H.L. 2010. *From SNPs to Functional Polymorphism-The Insight Into Biotechnology Application*. Elsevier. Biochemical Engineering Journal 49: 149-158
8. Goodman, E., Bowman, E., Chanock, S., Alberg, A., Harris, C. 2004 *Arachidonate Lipoxygenase (ALOX) and Cyclooxygenase (COX) Polymorphisms and Colon Cancer Risk Carcinogenesis*. Cancer: 2467-72
9. Ueda, N., Maehara, Y., Tajima, O., Tabata, S., Wakabayashi, K. 2007. *Genetic Polymorphisms of Cyclooxygenase-2 and Colorectal Adenoma Risk: The Self Defense Forces Health Study*. Japanese Cancer Association: 576-81.
10. Cox, D., Pontes, C., Guino, E., Navarro, M., Osorio, A. 2004 *Polymorphisms in Prostaglandin Synthase-2/Cyclooxygenase-2 (PTGS2/COX2) and Risk of Colorectal cancer*. British Journal of Cancer.91: 339-43.
11. Tan, W., Wu, J., Zhang, X., Guo, Y., Liu, J. 2007. *Associations of functional polymorphisms in cyclooxygenase-2 and platelet 12-lipoxygenase with risk of occurrence and advanced disease status of colorectal cancer carcinogenesis*. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic; 1197-201.
12. Ueda, N., Maehara, Y., Tajima, O., Tabata, S., Wakabayashi, K., et al. 2008. *Genetic Polymorphisms of Cyclooxygenase-2 and Colorectal Anenoma Risk*. The self defense forces helthy study. Cancer Sci. 99: 576-81.
13. Wang, D., Dubois, R.N. 2006. *Prostaglandins and Cancer*. Biochemical and Biophysical Research Communications 55 (1): 115-22.
14. Dubois, R.N., Abramson, S.B., Gupta, R.A., Simon, L.S., Putte, L., et al. 1998 *Cyclooxygenase in Biology and Disease*. The FASEB Journal. 12: 1063-73.
15. Porta, C., Larghi, P., Rimoldi, M., Totaro, M.G., Allavena, P., et al. 2009. *Cellular and Molecular Pathways Linking Inflammation and Cancer*. Immunobiology. 214 (9-10): 761-77
16. Warner, T.D., Vojnovic, I., Giuliano, F., Jimenez, R., Bishop-Bailey, D., et al. 2004. *Cyclooxygenases 1, 2, and 3 and The Production of Prostaglandin I2: Investigating The Activities of Acetaminophen and Cyclooxygenase-2-Selective Inhibitors in Rat Tissues*. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic.310 (2): 642-7.
17. Zhang, X., Miao, X., Tan, W. 2005 *Identification of Functional Genetic Variants in Cyclooxygenase-2 and Their Association With Risk of Esophageal Cancer*. Gastroenterology.129: 565-76.
18. Campbell, N., Reece, J., Mitchell, L.2002. *Biology*. Jakarta: Penerbit Erlangga. Edisi kelima: 395-99.
19. Yuwono, T. 2005. *Biologi Molekular*. Jakarta: Erlangga. Hal. 145-64