

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTOR -1054C/T
GEN CYP2E1 PADA KASUS KARSINOMA KOLOREKTAL
YANG DIRAWAT ATAU BEROBAT JALAN
DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

SKRIPSI



Oleh:

M. Dani Hamid Arma

04081001003

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2011

S
616.350.7
mda
i

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTOR -1054C/T
GEN CYP2E1 PADA KASUS KARSINOMA KOLOREKTAL
YANG DIRAWAT ATAU BEROBAT JALAN
DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

SKRIPSI



Oleh:

M. Dani Hamid Arma

04081001003

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2011

HALAMAN PENGESAHAN

berjudul

IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTOR-1054C/T GEN CYP2E1 PADA KASUS KARSINOMA KOLOREKTAL DI RSUP DR.MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE JANUARI – MEI 2011

Oleh:
M. Dani Hamid Arma
04081001003

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran
Telah diuji oleh tim penguji dan disetujui pembimbing

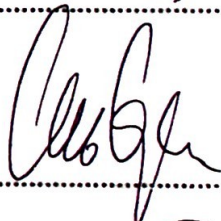
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Palembang, Januari 2012

Pembimbing I
Merangkap Penguji I

DR. dr. H. Mgs Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 19650330 199503 1 001



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



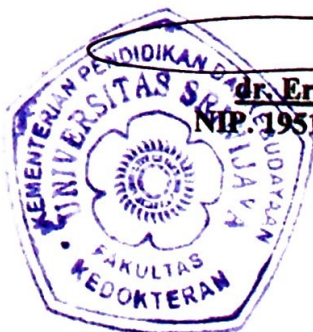
Penguji III

dr. Aida Farida, SpPA
NIP. 19630427 1989 11 2 001



Pembantu Dekan I
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

dr. Erial Bahar, M.Sc
NIP. 19511114 197701 1 001



LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi ini adalah asli karya tulis saya yang belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik sarjana di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian saya dengan arahan dosen pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya tulis atau pendapat orang lain, kecuali saya cantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila terdapat penyimpangan atau ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dan sanksi lainnya sesuai aturan yang berlaku di perguruan tinggi.

Palembang, 05 Januari 2012
Yang membuat pernyataan

M. Dani Hamid Arma
NIM: 04081001003

HALAMAN PERSEMBAHAN

*Untuk senyum, air mata, peluh, dan
letih yang takkan pernah dapat aku
balas..*

permata hidupku Bunda tercinta

ABSTRAK

IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTOR-1054C/T GEN CYP2E1 PADA KASUS KARSINOMA KOLOREKTAL DI RSUP DR.MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE MARET-JUNI 2011

(M.Dani Hamid Arma, 2012, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 51 halaman)

Latar Belakang: Di Indonesia, angka kejadian karsinoma kolorektal sebesar 1,8 per 100.000 penduduk dan menduduki urutan kelima diantara keganasan yang lain. Faktor yang berperan dalam karsinoma kolorektal yaitu faktor genetik dan lingkungan. Faktor lingkungan yang memengaruhi terjadinya karsinoma kolorektal salah satunya pola makan yaitu memakan makanan yang mengandung nitrosamin. Nitrosamin merupakan substrat kimia bersifat karsinogenik paling kuat diantara karsinogenik kimiawi yang lain. Enzim yang berperan penting pada metabolisme dan biotransformasi senyawa kimia makanan (*xenobiotic*) adalah sistem sitokrom P450 sub-famili CYP2E1. Polimorfisme yang memengaruhi metabolisme nitrosamin diduga terjadi pada promotor-1054C/T *gen CYP2E1*. Adanya polimorfisme promotor-1054C/T *gen CYP2E1* dan pengaruhnya dengan karsinoma kolorektal telah dipelajari dengan hasil yang kontroversial. Di Palembang, yang terdiri atas beragam etnis sangat mungkin terjadi polimorfisme promotor-1054C/T *gen CYP2E1* yang berhubungan dengan karsinoma kolorektal pada penduduknya.

Tujuan: Tujuan penelitian ini adalah mengidentifikasi polimorfisme promotor-1054C/T *gen CYP2E1* pada kasus karsinoma kolorektal di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian observasional deskriptif terhadap 40 spesimen darah dari subjek kanker kolorektal. Identifikasi polimorfisme -1054C/T dilakukan dengan teknik PCR amplifikasi dan RFLP (*restriction fragmen length polymorphism*) menggunakan enzim *RsaI*.

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan hasil terbanyak (72,5%) merupakan genotip normal (*c1/c1*), diikuti (22,5%) genotip karier heterozigot (*c1/c2*) dan yang paling sedikit (5%) genotif mutan homozigot (*c2/c2*). Dari genotip tersebut didapatkan alel *c1* dan *c2*. Distribusi alel tersebut terdiri atas *c1* sebanyak 83,75% dan *c2* sebanyak 16,25%.

Kesimpulan: Kejadian polimorfisme (*c1/c2* dan *c2/c2*) pada penderita karsinoma kolorektal di RSUP dr.Mohammad Hoesin Palembang periode Maret-Juni 2011 sebesar 27,5%.

Kata kunci: *Karsinoma Kolorektal, Polimorfisme, CYP2E1*

ABSTRACT

IDENTIFICATION OF C-1054T POLYMORPHISM CYP2E1 GENE IN PATIENTS WITH CARCINOMA COLORECTAL AT DR MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG HOSPITAL PERIOD MARCH-JUNE 2011

(M. Dani Hamid Arma, 2012, Medical Faculty of Sriwijaya University, 51 pages)

Background: In Indonesia, colorectal carcinoma incident is about 1,8 per 100.000 and fifth rank between other carcinoma. Colorectal carcinoma risk factor is genetic and environment. One of environment risk factor that influence colorectal carcinoma is diet that contain nitrosamine. Nitrosamin is the highest carcinogenic chemical substrat than others. Enzim that play important role in metabolism and biotransformation chemical food compound (xenobiotic) is cytochrome system P450 sub-family CYP2E1. Polymorphism that influence nitrosamin metabolism located at promoter-1054C/T CYP2E1 gene. Polymorphism promoter-1054C/T CYP2E1 gene and the influence in colorectal carcinoma has studied with controversial result. In Palembang, that has a lot of ethnic very possible to have polymorphism promoter -1054C/T CYP2E1 gene that influence colorectal carcinoma.

Aim: The aim of this study is to identification promoter -1054C/T CYP2E1 gene polymorphism in patient colorectal carcinoma at dr. Mohammad Hoesin Palembang Hospital.

Method: The method that is used in this study is descriptive observational research on 40 blood specimens from colorectal cancer subject. Identification polymorphism promoter-1054C/T CYP2E1 gene is done by PCR amplification technique and RFLP (restriction fragmen length polymorphism) with RsaI enzim.

Results: In this study, we get the highest result (72,5%) is wild type genotype (c1c1), than (22,5%) is carrier heterozygote genotype (c1c2) and the least (5%) is mutant homozygote genotype. Base on the genotype, we get c1 alel and c2 alel. Alel distribution consist of 83,75% c1 alel and 16,25% c2 alel.

Conclusion: we can conclude that incident of polymorphism (c1/c2 dan c2/c2) on colorectal cancer patient in dr. Mohammad Hoesin Palembang Hospital period March-June 2011 is 27,5%.

Keywords: Colorectal Cancer, Polymorphism, CYP2E1



KATA PENGANTAR

Saya mengucapkan rasa syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan saya kesempatan dan kesehatan dalam menyelesaikan skripsi yang berjudul “Identifikasi Polimorfisme Promotor-1054C/T Gen CYP2E1 Pada Kasus Karsinoma Kolorektal Di RSUP dr.Mohammad Hoesin Palembang Periode Maret-Juni 2011”. Shalawat dan salam kerinduan kepada Rasulullah Muhammad Saw, yang telah menanamkan azzam pentingnya mencari dan mengembangkan ilmu.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, saya mengucapkan terimakasih kepada banyak pihak yang telah membantu.

Salam rindu dan air mata untuk ayahanda Ardi Soma dan ibunda Masyitoh serta keluarga yang tak pernah lelah menyemangati saya dengan cinta kasih dan doa-doanya yang tanpa pamrih.

Rasa kagum, hormat, dan segalanya untuk pembimbing saya Dr. H. Mgs Irsan Saleh, M.Biomed dan Dr. Mutiara Budi Azhar, SU, MmedSc yang telah menyediakan waktu berharganya untuk membimbing saya dengan penuh saran, kepercayaan, dan perhatian, yang menjadi semangat dan inspirasi saya, serta juga kepada dr.Aida Farida SpPA sebagai dosen penguji saya yang telah menyediakan waktu dan perhatiannya untuk saya.

Salam sukses untuk kak Deni, kak Oyon, kak Umar, kak Dahlan, dan mbak Venny atas kerjasamanya selama ini dalam menyelesaikan proses penelitian yang menegangkan di Laboratorium Mikrobiologi.

Terimakasih kepada Frans, Rahman, Surya, Desi, Toga, Syarifah, Putri, Ica, Zyska, rekan seperjuangan dalam perjalanan penelitian ini.

Satu suara untuk rekan-rekan seperjuangan 2008 yang selalu saling menyemangati dalam berjuang menyelesaikan proses pendidikan sarjana ini.

Salam ukhuwah untuk saudaraku tercinta di BPPM Ibnu Sina, FULDFK, Nadwah, FSLDK, dan AGENDA '08 yang telah memberikan masukan dan saran bagi saya.

Salam keluarga untuk rekan-rekan, adik-adik saya di KMOI (Keluarga Mahasiswa Ogan ilir).

Untuk rekan-rekan DPMU (Dewan Perwakilan Mahasiswa Universitas Sriwijaya), DPMF yang telah mengikhlaskan saya tuk melaksanakan penelitian ini.

Kepada para ahli, guru-guru, dan civitas akademika di seluruh negeri yang telah membagi ilmu dan pengalamannya kepada saya. Serta kepada semua pihak, terimakasih untuk semua masukan serta dukungannya dalam proses saya menyelesaikan skripsi ini.

Kritik dan saran selalu saya harapkan untuk karya-karya yang lebih baik di masa yang akan datang.

Akhirnya penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi kita semua serta dapat menjadi rujukan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Palembang, Januari 2012

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL PENELITIAN.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
ABSTRAK	v
<i>ABSTRACT</i>	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Kanker Kolorektal	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Etiologi dan Faktor Resiko	6
2.1.3 Patofisiologi	9
2.2 Polimorfisme	10
2.2.1 Definisi	10
2.3 Sitokrom P450 2E1	14
2.4 Polimorfisme Gen CYP2E1 pada Kanker Kolorektal	18
2.5 Kerangka Teori	21
2.6 Kerangka Konsep	22
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Jenis Penelitian	23

3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	23
3.3	Populasi dan Sampel	23
3.4	Kriteria Pemilihan Sampel	23
3.5	Variabel Penelitian.....	24
3.6	Definisi Operasional	24
3.7	Metode Pengumpulan Data	26
3.8	Personalia Penelitian	31

BAB IV HASIL

4.1	Distribusi Subjek Berdasarkan Usia.....	32
4.2	Distribusi Subjek Berdasarkan Jenis Kelamin	33
4.3	Distribusi Subjek Berdasarkan Letak Karsinoma.....	34
4.4	Distribusi Subjek Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Histopatologi.....	34
4.5	Visualisasi Genotip dan Alel Promotor 1053C/T <i>Gen CYP2E1</i>	36
4.6	Distribusi Genotip Promotor 1053C/T <i>Gen CYP2E1</i>	38
4.7	Distribusi Genotip Berdasarkan Jenis Kelamin.....	39
4.8	Distribusi Genotip Berdasarkan Letak Karsinoma	40
4.9	Distribusi Genotip Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Histopatologi.....	40
4.10	Distribusi Alel Promotor 1053C/T <i>Gen CYP2E1</i>	42
4.11	Distribusi Alel Berdasarkan Jenis Kelamin	42
4.12	Distribusi Alel Berdasarkan Letak Karsinoma.....	43
4.13	Distribusi Alel Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Histopatologi.....	44

BAB V PEMBAHASAN

5.1	Subjek Berdasarkan Usia	45
5.2	Subjek Berdasarkan Jenis Kelamin.....	45
5.3	Subjek Penelitian Berdasarkan Lokasi Karsinoma.....	46
5.4	Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Karsinoma.....	47
5.5	Visualisasi Genotip dan Alel Promotor 1053c/T <i>Gen Cyp2e1</i>	47

3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	23
3.3	Populasi dan Sampel	23
3.4	Kriteria Pemilihan Sampel	23
3.5	Variabel Penelitian.....	24
3.6	Definisi Operasional	24
3.7	Metode Pengumpulan Data	26
3.8	Personalialia Penelitian	31

BAB IV HASIL

4.1	Distribusi Subjek Berdasarkan Usia.....	32
4.2	Distribusi Subjek Berdasarkan Jenis Kelamin	33
4.3	Distribusi Subjek Berdasarkan Letak Karsinoma.....	34
4.4	Distribusi Subjek Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Histopatologi.....	34
4.5	Visualisasi Genotip dan Alel Promotor 1053C/T <i>Gen CYP2E1</i>	36
4.6	Distribusi Genotip Promotor 1053C/T <i>Gen CYP2E1</i>	38
4.7	Distribusi Genotip Berdasarkan Jenis Kelamin.....	39
4.8	Distribusi Genotip Berdasarkan Letak Karsinoma	40
4.9	Distribusi Genotip Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Histopatologi.....	40
4.10	Distribusi Alel Promotor 1053C/T <i>Gen CYP2E1</i>	42
4.11	Distribusi Alel Berdasarkan Jenis Kelamin	42
4.12	Distribusi Alel Berdasarkan Letak Karsinoma.....	43
4.13	Distribusi Alel Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Histopatologi.....	44

BAB V PEMBAHASAN

5.1	Subjek Berdasarkan Usia	45
5.2	Subjek Berdasarkan Jenis Kelamin.....	45
5.3	Subjek Penelitian Berdasarkan Lokasi Karsinoma.....	46
5.4	Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Karsinoma.....	47
5.5	Visualisasi Genotip dan Alel Promotor 1053c/T <i>Gen Cyp2e1</i>	47

BAB VI SIMPULAN DAN SARAN

6.1	Simpulan.....	50
6.2	Saran	51
	DAFTAR PUSTAKA	52
	BIODATA.....	54
	LAMPIRAN	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Perkembangan kanker kolorektal	9
Gambar 2. Struktur Sitokrom P450 2 E1	16
Gambar 3. Aktivasi nitrosamin oleh sitokrom P450 2E1	18
Gambar 4. Struktur dan lokasi Gen CYP2E1	18
Gambar 5. Lokasi Genotip CYP2E1	19
Gambar 6. Kerangka Teori.....	21
Gambar 7. Kerangka Konsep	22
Gambar 8. Teknik PCR.....	30
Gambar 9. Visualisasi elektroforesis ampikon hasil produk PCR gen CYP2E1/Rsa I pada posisi 416 bp	36
Gambar 10. Visualisasi hasil elektroforesis gen CYP2E1 setelah direstriksi dengan menggunakan enzim Rsa I.	37

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor risiko kanker kolorektal	7
Tabel 2. Perbandingan Polimorfisme dan Mutasi	11
Tabel 3. Pasangan Primer yang digunakan untuk identifikasi polimorfisme	29
Tabel 4. Distribusi subjek berdasarkan usia.....	33
Tabel 5. Distribusi subjek berdasarkan kelompok usia	33
Tabel 6. Distribusi subjek berdasarkan jenis kelamin	34
Tabel 7. Distribusi subjek berdasarkan letak karsinoma.....	34
Tabel 8. Distribusi subjek berdasarkan hasil pemeriksaan Histopatologi	35
Tabel 9. Distribusi genotip promotor 1054C/T <i>gen CYP2E1</i>	38
Tabel 10. Distribusi genotip berdasarkan jenis kelamin.....	39
Tabel 11. Distribusi genotip berdasarkan letak karsinoma.....	40
Tabel 12. Genotip Berdasarkan Hasil Pemeriksaan PA.....	41
Tabel 13. Distribusi alel promotor 1054C/T <i>gen CYP2E1</i>	42
Tabel 14. Distribusi alel berdasarkan jenis kelamin.....	43
Tabel 15. Distribusi alel berdasarkan letak karsinoma	43
Tabel 16. Alel Berdasarkan Hasil Pemeriksaan histopatologi	44
Tabel 17. Penelitian polimorfisme gen CYP2E1 dengan kejadian karsinoma kolorektal .	48

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1 Latar belakang

Polimorfisme adalah istilah untuk menjelaskan bentuk, bangun, ukuran, struktur, dan komposisi suatu benda. Polimorfisme genetik merupakan variasi pada lokus genom tertentu suatu gen. Polimorfisme terjadi lebih dari 1% populasi dan tidak menyebabkan penyakit secara langsung hanya memengaruhi kepekaan individu terhadap suatu penyakit, sedangkan polimorfisme yang terjadi kurang dari 1% populasi disebut mutasi dan biasanya menyebabkan penyakit pada individu.¹

Bentuk paling sederhana dari polimorfisme adalah *Single Nucleotide Polymorphism* (SNPs), yaitu polimorfisme pada susunan rantai tunggal DNA yang dapat terjadi pada berbagai lokasi suatu promotor baik fungsional (ekson) maupun non-fungsional (intron). Polimorfisme yang terjadi dapat memengaruhi proses metabolisme tubuh yang mengakibatkan kerentanan terhadap suatu penyakit.²

Salah satu penyakit yang banyak diteliti dengan polimorfisme yaitu karsinoma kolorektal. Karsinoma kolorektal merupakan keganasan ke dua yang paling banyak ditemukan dan menyebabkan kematian di dunia. WHO menyatakan terdapat 945.000 kasus baru setiap tahunnya dengan 492.000 angka kematian.³ Di Indonesia, dari berbagai laporan terdapat kenaikan jumlah kasus tetapi belum ada angka yang pasti berapa insiden karsinoma kolorektal. Sjamsuhidajat dari evaluasi



data di Departemen Kesehatan tahun 2002 mendapatkan angka 1,8 kejadian per 100.000 penduduk dan menduduki urutan kelima diantara keganasan yang lain.⁴

Faktor yang berperan dalam karsinoma kolorektal yaitu faktor genetik dan lingkungan. Faktor lingkungan yang memengaruhi terjadinya karsinoma kolorektal salah satunya pola makan yaitu memakan makanan yang mengandung nitrosamin.

Nitrosamin merupakan substrat kimia bersifat karsinogenik paling kuat diantara karsinogenik kimiawi yang lain. Terbentuknya nitrosamin dapat terjadi pada saat proses pengolahan makanan. Seperti ketika diawetkan, protein dapat berubah menjadi asam amino bebas yang selanjutnya menjadi senyawa amin. Selain itu, terdapat juga senyawa amin yang berasal dari pengasinan makanan yang menghasilkan alkilamin kemudian bereaksi dengan nitrit dan membentuk nitrosamin.⁵

Pada manusia, sistem enzim yang berperan penting pada metabolisme dan biotransformasi senyawa kimia makanan (*xenobiotic*) adalah sistem sitokrom P450.⁷ Salah satu sub-famili super enzim sitokrom P450 adalah CYP2E1. *Gen CYP2E1* menghasilkan enzim CYP2E1 yang bertanggung jawab terhadap lebih dari 70-80% metabolisme dari seluruh proses biotransformasi.⁶ Salah satu metabolit yang dikatalisis enzim CYP2E1 adalah karsinogen kimiawi N-nitrosamin. Peran metabolisme inilah yang menyebabkan enzim CYP2E1 dapat memengaruhi terjadinya karsinoma.⁷

Polimorfisme yang memengaruhi metabolisme nitrosamin diduga terjadi pada promotor-1054C/T *gen CYP2E1*. Polimorfisme ini diturunkan secara

autosomal menurut prinsip-prinsip hukum mendel. Sehingga frekuensi polimorfisme pada setiap etnis dapat berbeda-beda.^{6,7}

Adanya polimorfisme promotor-1054C/T *gen CYP2E1* dan pengaruhnya dengan karsinoma kolorektal telah dipelajari dengan hasil yang kontroversial. Kiss dkk melakukan penelitian pada etnis kaukasia tahun 2000 di Hungaria menyatakan terjadi peningkatan risiko karsinoma kolorektal pada polimorfisme promotor-1054C/T *gen CYP2E1*. Sementara, Gao CM dkk pada etnis asian tahun 2007 di Shanghai, Cina, melaporkan peningkatan risiko karsinoma kolorektal hanya pada polimorfisme promotor-1054C/T *gen CYP2E1* homozigot. Berbeda dengan kedua peneliti diatas, Le Marchand dkk pada etnis Jepang, kaukasia, dan penduduk Hawaii tahun 2002 di Hawaii melaporkan penurunan risiko terhadap karsinoma kolorektal. Namun, Buttler dkk tahun 2001 di Australia serta Vander logt tahun 2006 di Belanda yang meneliti pada etnis kaukasia tidak menemukan adanya hubungan peningkatan risiko karsinoma kolorektal dengan polimorfisme promotor-1054C/T *gen CYP2E1*.⁹

Di Palembang, yang terdiri atas beragam etnis sangat mungkin terjadi polimorfisme promotor-1054C/T *gen CYP2E1* yang berhubungan dengan karsinoma kolorektal pada penduduknya. Untuk itu, penelitian ini diajukan untuk mengidentifikasi polimorfisme promotor-1054C/T *Gen CYP2E1* pada kasus karsinoma kolorektal di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

autosomal menurut prinsip-prinsip hukum mendel. Sehingga frekuensi polimorfisme pada setiap etnis dapat berbeda-beda.^{6,6,7}

Adanya polimorfisme promotor-1054C/T *gen CYP2E1* dan pengaruhnya dengan karsinoma kolorektal telah dipelajari dengan hasil yang kontroversial. Kiss dkk melakukan penelitian pada etnis kaukasia tahun 2000 di Hungaria menyatakan terjadi peningkatan risiko karsinoma kolorektal pada polimorfisme promotor-1054C/T *gen CYP2E1*. Sementara, Gao CM dkk pada etnis asian tahun 2007 di Shanghai, Cina, melaporkan peningkatan risiko karsinoma kolorektal hanya pada polimorfisme promotor-1054C/T *gen CYP2E1* homozigot. Berbeda dengan kedua peneliti diatas, Le Marchand dkk pada etnis Jepang, kaukasia, dan penduduk Hawaii tahun 2002 di Hawaii melaporkan penurunan risiko terhadap karsinoma kolorektal. Namun, Buttler dkk tahun 2001 di Australia serta Vander logt tahun 2006 di Belanda yang meneliti pada etnis kaukasia tidak menemukan adanya hubungan peningkatan risiko karsinoma kolorektal dengan polimorfisme promotor-1054C/T *gen CYP2E1*.⁹

Di Palembang, yang terdiri atas beragam etnis sangat mungkin terjadi polimorfisme promotor-1054C/T *gen CYP2E1* yang berhubungan dengan karsinoma kolorektal pada penduduknya. Untuk itu, penelitian ini diajukan untuk mengidentifikasi polimorfisme promotor-1054C/T *Gen CYP2E1* pada kasus karsinoma kolorektal di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

I. 2 Rumusan Masalah

Setelah mempertimbangkan latar belakang penelitian di atas, maka dirumuskan masalah yang akan diteliti sebagai berikut:

Bagaimana polimorfisme promotor-1054C/T *Gen CYP2E1* pada kasus karsinoma kolorektal di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang?

I. 3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengidentifikasi polimorfisme promotor-1054C/T *gen CYP2E1* pada kasus karsinoma kolorektal di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi letak keganasan pada penderita karsinoma kolorektal di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengidentifikasi jenis karsinoma berdasarkan hasil PA di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengidentifikasi genotipe *CC*, *CT* dan *TT* promoter-1054 *gen CYP2E1* pada penderita karsinoma kolorektal di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mengidentifikasi Alel C dan T promoter-1054 *gen CYP2E1* pada penderita Karsinoma Kolorektal di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

I.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi bagi staf akademik dan mahasiswa dalam mengembangkan proses belajar mengajar khususnya yang berkaitan dengan polimorfisme *Gen CYP2E1*.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berguna bagi perkembangan ilmu kedokteran dan bermanfaat sebagai pengembangan wawasan khususnya tentang polimorfisme gen *CYP2E1*.
3. Sebagai bahan untuk penelitian lain yang berkaitan dengan polimorfisme *Gen CYP2E1* pada karsinoma kolorektal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harris H. 1980. *The Principles of Human Biochemical Genetics*. Elsevier, North Holland, Amsterdam.
2. Cornetta T, 2006. *DNA Damage Repair and Genetic Polimorfisme: Assessment of Individual Sensitivity and Repair Capacity*. Unpublished Ph.D Thesis in Biology at Roma TRE University Italia.
3. Levin B, Boyle P. 2008. *World Cancer Report*. IARC Press, Lyon, France.
4. Sjamsuhidajat R, Karnadihardja W. 2006. *Panduan Pengelolaan Adenokarsinoma Kolorektal Edisi Kedua*. Ikabdi, Jakarta, Indonesia.
5. Rostkowska K, Zwierz K, Róžański A, Moniuszko-Jakoniuk J, Roszczenko A. Formation and metabolism of n-nitrosamines. *Polish Journal of Environmental Studies*. 1998; 7 (6): 321-325.
6. Zhou GW, Hu J, Li Q. CYP2E1 pst I / rsa I polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *World Journal Gastroenterology*. 2010; 16 (23): 2949-2953.
7. Danko IM, Chaschin NA. Association of CYP2E1 gene polymorphism with predisposition to cancer development. *Experimental Oncology NAS Ukraine*. 2005; 27 (4): 248-256.
8. Morita M, Le Merchand L, Kono S. Genetic polymorphisms of CYP2E1 and risk of colorectal cancer. *American Assosiation for Cancer Research*. 2009; 18 (1): 235-241.
9. Morita M, Tabata S, Tajima O. Genetic polymorphisms of CYP2E1 and risk of colorectal adenomas in the self defense forces health study. *American Assosiation for Cancer Research*. 2008; 17 (7): 1800-1807.
10. Dorland, W. A. Newman. 2002. *Kamus Kedokteran Dorland edisi 29*. Alih bahasa oleh: Huriawati Hartanto. EGC, Jakarta, Indonesia.
11. Siregar GA. 2007. *Deteksi Dini dan Penatalaksanaan Kanker Usus Besar*. Pidato Pengukuhan Guru Besar Ilmu Penyakit Dalam Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia yang tidak dipublikasikan.

12. Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper. 1999. Harrison Prinsip-prinsip Ilmu penyakit dalam Volume I Edisi 13. Terjemahan oleh: Asdie A. EGC, Jakarta, Indonesia.
13. Kury S, Buecher B, Robiou-du-Pont S. Combinations of cytochrome P450 gene polymorphisms enhancing the risk for sporadic colorectal cancer related to red meat consumption. American Association for Cancer Research. 2007; 16 (7): 1460-1467.
14. Cotterchio M, A.Boucher B, Manno M. Red meat intake, doneness, polymorphisms in genes that encode carcinogen-metabolizing enzymes, and colorectal cancer risk. American Association for Cancer Research. 2008; 17 (11): 3098-3107.
15. Lieberman DA et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. The New England Journal of Medicine. 2000; 343 (3): 162-168.
16. Rostkowska K, Zwierz K, Rózański A, Moniuszko-Jakoniuk J, Roszczenko A. Formation and metabolism of n-nitrosamines. Polish Journal of Environmental Studies. 1998; 7 (6): 321-325.
17. Rostkowska K, Zwierz K, Rózański A, Moniuszko-Jakoniuk J, Roszczenko A. Formation and metabolism of n-nitrosamines. Polish Journal of Environmental Studies. 1998; 7 (6): 321-325.
18. Hamilton S, Aaltonen L. 2000. World Cancer Report. IARC Press, Lyon, France.
19. Potter D J. Colorectal cancer molecular and population. Journal of The National Cancer Institute. 1999; 91 (11): 916-932.
20. Kartawiguna Elna. Faktor faktor yang berperan pada karsinogenesis. Jurnal Kedokteran Trisakti. 2001; 20 (1): 1-26.
21. Robbins L S, Kumar V, Cotran S R. 2007. Buku Ajar Patologi Robbins Edisi 7. Terjemahan oleh: Hartanto H, Darmaniah N, Wulandari N. EGC, Jakarta, Indonesia.

