

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

Skripsi

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



Oleh:
Fajriani Kurnia Rosdi
04081001069

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2012**

S
616.904 4907
Faj
i
2012.

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



Skripsi
Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Fajriani Kurnia Rosdi
04081001069

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2012**

HALAMAN PENGESAHAN

**Identifikasi Polimorfisme Gen VEGF 936 C/T Terhadap Penderita
Kanker Payudara Di RSUP dr.Mohammad Hosein Palembang**

Oleh:
Fajriani Kurnia Rosdi
04081001069

Skripsi

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

Palembang, 14 Januari 2012

Pembimbing I
Merangkap Penguji I

Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 19630929 19960 1 001



Pembimbing II
Merangkap Penguji II

Prof. dr. Chairil Anwar, DAPE, DAPK, PhD, SpParK
NIP. 19531004 198303 1 002



Penguji III

dr. Ika Kartika, Sp.PA
NIP. 19630310 199002 2 002



Mengetahui,
Pembantu Dekan I



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

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 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 tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan 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 akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 14 Januari 2012
Yang membuat pernyataan



(Fajriani Kurnia Rosdi)
NIM. 04081001069

ABSTRAK

Identifikasi Polimorfisme Gen VEGF 936 C/T pada Penderita Kanker Payudara di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

(Fajriani Kurnia Rosdi, 54 halaman, Januari 2012)

Pendahuluan: Kanker payudara merupakan penyebab kematian wanita nomor dua di dunia setelah kanker paru-paru. Insidens kanker payudara di Indonesia diperkirakan 11-12 kasus baru per 100.000 penduduk berisiko pertahun; dengan kenyataan bahwa lebih dari 50% kasus sudah berada dalam stadium lanjut. Kemampuan angiogenesis sangat penting bagi pertumbuhan dan metastasis tumor. Salah satu faktor proangiogenis yang sudah cukup dikenal adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF), terletak pada kromosom 6p21.3, yang berikatan dengan reseptornya pada sel endothelial pembuluh darah sehingga terjadi promosi proliferasi sel, migrasi dan invasi ke dalam tumor. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi polimorfisme gen VEGF 936 C/T pada penderita kanker payudara di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan metode *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan Laboratorium Mikrobiologi dan Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya (FK UNSRI) pada bulan Juli hingga Desember 2011. Sampel diteliti dengan teknik PCR dan pemotongan enzim *NlaIII* dengan teknik RFLP

Hasil: Jumlah subjek dalam penelitian ini 25 orang. Rerata umur pada kelompok kasus dan kontrol adalah masing-masing $46,92 \pm 15,08$ tahun. Distribusi genotip TT, CT dan CC pada kasus masing-masing 0 (0%), 9 (36%) dan 16 (64%). Distribusi frekuensi Alel T sebesar 18% , sementara alel C sebesar 82%.

Simpulan: Tidak ditemukan polimorfisme gen VEGF 936 C/T pada penderita kanker payudara di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Kata kunci: polimorfisme, gen VEGF 936 C/T, kanker payudara, angiogenesis, genotip, alel

ABSTRACT

Identification of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Gene Polymorphisms in Patients with Breast Cancer in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

(Fajriani Kurnia Rosdi, 54 pages, January 2012)

Introduction: Breast cancer is the number two cause of death among women in the world after lung cancer. Incidence of breast cancer in Indonesia is estimated at 11-12 new cases per 100,000 population at risk per year; with the fact that more than 50% of cases already in an advanced stage. The ability of angiogenesis is essential for tumor growth and metastasis. One factor that has been well known proangiogenesis is vascular endothelial growth factor (VEGF), is located on chromosome 6p21.3, which binds to receptors on endothelial cells of blood vessels so that teradi promotion of cell proliferation, migration and invasion into the tumor. The aim of this study is to identify polymorphisms of VEGF 936 C/T gene in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Method: This was a descriptive study with cross sectional method. The research was conducted in Biomolecular Engineering Laboratory of Microbiology Faculty of Medicine, University of Sriwijaya (FK UNSRI) in July until Desember 2011. The samples studied by PCR and cut with NlaIII enzymes by RFLP technique.

Results: The number of subjects in this study were 25 people. The mean age were respectively 46.92 ± 15.08 years. The distribution of genotypes TT, CT and CC in case were 0 (0%), 9 (36%) and 16 (64%). The distribution of allele T and C in case were 18% and 82%.

Conclusion: VEGF gene polymorphism was not found 936 C/T in patients with breast cancer in RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Key words: polymorphisms, VEGF 936 C/T gene, breast cancer, angiogenesis, genotype, allele.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahrabbi'l'amin penulis ucapkan atas segala rahmat, cinta, dan kasih sayang Allah swt yang tiada daya dan upaya kecuali atas kehendak-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul: "Identifikasi Polimorfisme gen VEGF 936 C/T paa penderita kanker payudara di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang" guna memenuhi syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran.

Penulis mengucapkan terima kasih dan rasa hormat kepada Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed selaku pembimbing substansi dan Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, DAPK, PhD, SpParK selaku pembimbing metodologi yang telah memberikan bimbingan, masukan serta waktunya untuk membimbing penulis dari awal hingga akhir penulisan skripsi ini.

Dalam penulisan, saya menyadari bahwa penelitian ini tentu masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, saya mengharapkan adanya saran dan kritik yang bersifat membangun demi penelitian yang lebih baik dimasa mendatang. Akhir kata, saya berharap karya ini dapat memberikan manfaat yang sebesar-besarnya bagi kita semua.

Palembang, 14 Januari 2012

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Teoritis	3
1.4.2 Manfaat Praktis	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Kanker Payudara.....	4
2.1.1 Definisi	4
2.1.2 Anatomi Payudara (Mamma).....	4
2.1.3 Epidemiologi	5
2.1.4 Etiologi	6
2.1.5 Gejala dan Tanda	8
2.1.6 Diagnosis	8
2.1.7 Stadium	9
2.1.8 Terapi	10
2.2 Aspek Genetika Molekuler Molekuler Kanker Payudara	11
2.2.1 <i>Deoxyribonucleic Acid</i> (DNA)	11
2.2.2 Sel dan Siklus Sel	12
2.2.3 <i>Growth Factor</i> dan Reseptor	14
2.2.4 <i>Inhibitory Factor</i>	14
2.2.5 Angiogenesis	15
2.3 <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF)	17
2.3.1 Produksi dan Mekanisme VEGF	17
2.4.2 Polimorfisme Gen VEGF	18
2.4 <i>Polimerase Chain Reaction</i> (PCR)	19



2.5 <i>Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)</i>	21
2.6 Elektroforesis Gel	22
2.7 Kerangka Teori	23
BAB III METODE PENELITIAN	24
4.1 Jenis Penelitian	24
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	24
3.3 Populasi dan Sampel	24
3.3.1 Populasi	24
3.3.2 Sampel dan Besar Sampel	24
3.3.3 Kriteria Inklusi	25
3.3.4 Kriteria Eksklusi	25
3.4 Variabel Penelitian	25
3.5 Definisi Operasional Penelitian	25
3.6 Kerangka Operasional	27
3.7 Cara Pengumpulan Data	28
3.7.1 Pengambilan Darah	28
3.7.2 Isolasi DNA	28
3.7.3 Desain Primer yang Spesifik	29
3.7.4 <i>Polymerase Chain Reaction (PCR)</i>	29
3.7.5 Deteksi Produk PCR dengan Elektroforesis Gel Agarose	31
3.7.6 Deteksi Polimorfisme Gen VEGF 936 C/T dengan Teknik RFLP	31
3.7.7 Pengolahan dan Penyajian Data	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	33
4.1. Validitas dan Realibilitas Teknik Penelitian	33
4.2 Karakteristik Subjek Penelitian	34
3.1 Gambaran Elektroforesis Produk PCR Gen VEGF produk PCR	34
3.4 RFLP menggunakan enzim NlaIII pada gen VEGF 936 C/T	35
3.5 Distribusi Frekuensi Genotip Gen VEGF 936 C/T	36
3.6 Distribusi Frekuensi Alel Gen VEGF 936 C/T pada	37
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	39
5.1 Simpulan	39
5.2 Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	41
DAFTAR LAMPIRAN	45
1 Lembar <i>Informed Consent</i>	45
2 Lembar Kerja Identifikasi Polimorfisme Gen VEGF 936 C/T	46

3 Alat-alat Penelitian	49
4 Lembar Persetujuan Pembimbing untuk Ujian Skripsi	52
5 Lembar Konsultasi Skripsi	53
6 Biodata	54

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Pasangan primer yang digunakan untuk Identifikasi Polimorfisme Gen VEGF 936 C/T, Panjang Primer, dan Produk PCR yang Dihasilkan.	30
2. Kondisi PCR untuk Amplifikasi Gen VEGF 936 C/T.	31
3. Karakteristik Umum Pada Subjek Penelitian	33
4. Dtribusi Frekuensi Genotif Gen VEGF 936 C/T pada Subjek Penelitian	36
5. Dtribusi Frekuensi Alel Gen VEGF 936 C/T pada Subjek Penelitian	37
6. Bahan Mix DNA PCR	47
7. <i>Polymerasa Chain Reaction</i> (PCR)	47
8. Pengenceran TBE	48
9. Pembuatan Agarose Gel	48
10. Pembuatan Mix PCR RFLP	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur DNA	12
2. Angiogenesis	16
3. Ikatan VEGF dan Reseptornya.....	17
4. Tahap Reaksi PCR	20
5. Tahap Elektroforesis Gel untuk Makromolekul	22
6. Kerangka Teori	23
7. Kerangka Operasional	27
8. Kondisi PCR untuk Amplifikasi Gel.....	31
9. Visualisasi Elektroforesis/Isolasi DNA dan PCR Gen VEGF 936 C/T	35
10. Polimorfisme Gen VEGF 936 C/T Setelah di RFLP	36
11. Darah Subjek yang akan Diisolasi	46
12. Tabung Effendorf Sentrifugasi dan Rak Tabung	46
13. Pipettor dengan Berbagai Ukuran	46
14. Alat Vorteks	46
15. Mesin Sentrifugasi	46
16. Mesin PCR	47
17. Timbangan Pembuatan Agarose	47
18. Bahan Agarose	47
19. Microwave untuk Pembuatan Agarose	47
20. Cetakan Agarose	47
21. Mesin Elektroforesis	48
22. Alar Visualisasi	48

DAFTAR SINGKATAN

AMP	: <i>Adenin Monophospate</i>
ATM	: <i>Ataxia Telangiectasia Homolog</i>
BI-RADS	: <i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
bp	: <i>Base Pair</i>
BRCA	: <i>Breast Cancer</i>
Brip1	: <i>BRCA-1 Iteracting Protein C-Terminal Helicase 1</i>
C-ERB2	: <i>Protein C-Estrogen Reseptor B2</i>
C-ERB3	: <i>Protein C-Estrogen Reseptor B3</i>
C/T	: <i>Cytosin/Timin</i>
COX-2	: <i>Cyclo Oxygenase-2</i>
CDK	: <i>Cyclin Dependent Kinase</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleat Acid</i>
ddH ₂ O	: <i>Didimer H₂O</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetra Acid</i>
FGH	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FNAB	: <i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i>
GF	: <i>Growth Factor</i>
GMP	: <i>Guanin Monophospate</i>
HIF	: <i>Hypoxia Inductive Factor</i>
IDCM	: <i>Invasive Ductal Carcinoma Mamma</i>
mRNA	: <i>Massanger Ribonucleat Acid</i>
NBCC	: <i>National Breast Cancer Coalition</i>
NCBI	: <i>National Center for Biotechnology Information</i>
PALB2	: <i>Partner and Localizer of BRCA-2</i>
PBS	: <i>Phospate Buffer Saline</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PLGF	: <i>Placenta Growth Factor</i>
PTEN	: <i>Phospate and Tensin Homolog</i>
RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorpisms</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
TBE	: <i>Tris-borate-ethylenediaminetetraacetate</i>
UICC	: <i>Union Internationale Contre Cancer</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGF-R	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

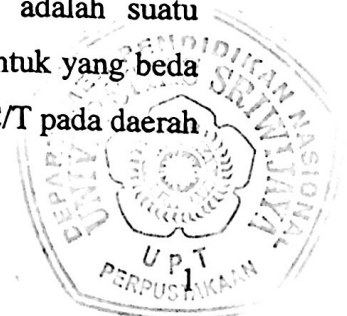
1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan gangguan sistem reproduksi dan masalah keganasan pada organ reproduksi tambahan yang banyak ditemukan, tetapi sampai saat ini etiologi dan patogenesisnya belum diketahui dengan pasti. Organisasi kesehatan dunia (WHO) menyatakan bahwa kanker payudara merupakan kanker dengan insidens tertinggi kedua di dunia setelah kanker paru-paru. Sementara data dari pemeriksaan patologi di Indonesia menyatakan bahwa kanker payudara pada wanita menduduki peringkat kedua tertinggi penyebab kematian setelah kanker leher rahim dan terdapat kecenderungan dari tahun ke tahun insidens penyakit ini meningkat.¹

The National Breast Cancer Coalition (NBCC) memperkirakan akan ditemukan 230.840 kasus baru kanker payudara invasif dan 57.650 kasus baru kanker payudara insitu pada tahun 2011. Di Indonesia, berdasarkan *Patological Based Registration* kanker payudara mempunyai insidens relatif 11,5%, artinya terdapat 11-12 kasus baru per 100.000 penduduk berisiko. Selain jumlah yang banyak, lebih dari 50% kasus masih berada dalam stadium lanjut.^{2,3}

Salah satu faktor pertumbuhan kanker payudara tergantung pada kemampuan angiogenesis, yaitu kemampuan sel tumor untuk membentuk suatu pembuluh darah baru yang berasal dari endothelium vaskularisasi yang telah ada.⁴ Salah satu faktor angiogenik yang paling penting dan poten adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang berikatan dengan reseptornya tyrosin kinase pada sel endothelial pembuluh darah.⁵ Berdasarkan studi *in vitro* dan *in vivo*, peningkatan ekspresi gen VEGF berhubungan dengan pertumbuhan tumor dan metastasis, sedangkan inhibisi sinyal VEGF mengakibatkan penekanan pada angiogenesis dan pertumbuhan tumor.^{5,6}

Salah satu penyebab peningkatan ekspresi gen VEGF adalah suatu polimorfisme, suatu istilah yang digunakan untuk menandakan bentuk yang berbeda dari struktur dasar yang sama. Polimorfisme pada gen VEGF 936 C/T pada daerah



3'V *untranslated region* memiliki kadar VEGF plasma yang lebih rendah pada orang sehat.^{7,8} Polimorfisme suatu gen pada genom manusia sering disebabkan oleh adanya mutasi pada basa nukleotida tunggal atau *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) pada gen tersebut.⁵

Untuk menguji hipotesis tersebut, *The Shanghai Breast Cancer Study*, telah melakukan penelitian *case-control* terhadap 1084 orang normal dan 1.193 penderita kanker payudara pada periode 1996-2000. Dari penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa polimorfisme gen VEGF 936 C/T tidak berhubungan terhadap risiko untuk berkembangnya kanker payudara, hanya berhubungan terhadap prognosis penderita kanker payudara.⁵

Pada penelitian lainnya, Krippel *et al* (2002) melaporkan polimorfisme gen VEGF 936 C/T menurunkan risiko untuk terkena kanker payudara berdasarkan *case-control study* pada populasi wanita Austria terhadap 500 penderita kanker payudara dan 500 individu sehat.⁸ Wehrschuetz *et al* (2009) melaporkan polimorfisme gen VEGF 936 C/T berhubungan dengan peningkatan risiko berkembangnya kanker payudara berdasarkan pemeriksaan mammografi dengan menggunakan *BI-RADS Score* terhadap 54 wanita yang dicurigai terkena kanker payudara dan 52 wanita normal.⁶

Sejumlah penelitian yang telah dilakukan memiliki hasil yang tidak sama dan bertolak belakang. Sejauh ini, belum ada penelitian tentang identifikasi dan hubungan polimorfisme gen VEGF terhadap kanker payudara di Indonesia, khususnya di Sumatera Selatan. Oleh karena itu, diperlukan suatu penelitian identifikasi dan hubungan polimorfisme gen VEGF pada penderita kanker payudara di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian hubungan varian-varian gen VEGF pada penderita kanker payudara menjanjikan sarana baru bagi klinisi untuk mengevaluasi kerentanannya sebagai faktor predisposisi genetik dan menjadi salah satu acuan dalam menentukan modalitas terapi antiangiogenik.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pola distribusi polimorfisme gen VEGF 936 C/T pada penderita kanker payudara di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengidentifikasi polimorfisme gen VEGF 936 C/T pada penderita kanker payudara di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pola distribusi polimorfisme gen VEGF 936 C/T pada penderita kanker payudara di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang
2. Mengetahui karakteristik penderita kanker payudara di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang
3. Mengetahui distribusi alotif dan genotif gen VEGF 936 C/T pada penderita kanker payudara di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberi informasi teoritis tentang frekuensi genotip polimorfisme gen VEGF 936 C/T pada penderita kanker payudara di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2 Manfaat Terapan

1. Memahami teknik PCR-RFLP untuk menentukan polimorfisme gen VEGF 936 C/T pada penderita kanker payudara di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang
2. Memberikan informasi mengenai frekuensi alel gen gen VEGF 936 C/T pada penderita kanker payudara di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang
3. Memberi informasi tambahan mengenai faktor risiko genetik terhadap kerentanan kejadian kanker payudara, sehingga dapat dilakukan usaha preventif serta upaya penatalaksanaan dini yang lebih baik pada penderita kanker payudara dengan polimorfisme gen VEGF 936 C/T

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonimus. 2011. Jurnal Kedokteran Tumor Mammae. *Artikel Kedokteran.Net:Bedah* [Online]. Tersedia <http://artikelkedokteran.net/jurnal-kedokteran-tumor-mamae.html> [diakses tanggal 10 Agustus 2011].
2. National Breast Cancer Coalition. 2011. Facts and Statistics about Breast Cancer in the United States. *The Breast Cancer Deadline 2020* [Online]. Tersedia <http://www.breastcancerdeadline2020.org/know/analyses-factsheets--other/> [diakses tanggal 10 Agustus 2011].
3. Anonimus. 2011. Kanker Payudara, Tumor. *Kumpulan Artikel Bedah* [Online]. Tersedia: <http://ilmubedah.info/kanker-payudara-definisi-etologi-patofisiologi-klasifikasi-diagnosis-pengobatan-kemoterapi-20110204.html> [diakses tanggal 10 Agustus 2011].
4. Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. 2008. *Cancer Principles & Practice of Oncology*: Ed 8 Vol 2. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
5. Lu H, Shu XO, Cui Y, Kataoka N, Wen W, Cai Q, Ruan ZX, Gao YT, Zheng W. 2005. Association of Genetic Polymorphisms in the VEGF Gene with Breast Cancer Survival. *Cancer Research*; 65:5015-5019 [Online]. Tersedia: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/65/12/5015.long> [diakses tanggal 9 Agustus 2011]
6. Wehrsuetz M, Schöllnast H, Wehrsuetz E. 2009. VEGF 936C / T Polymorphism and Association of BI-RADS Score in Women with Suspected Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research in Libertas Academica Freedom to Research* [PDF Online]. Austria. Tersedia http://www.lapress.com/redirect_file.php?fileId=2383&filename=BCBCR-3-Wehrsuetz-et-al&fileType=pdf [diakses tanggal 9 Agustus 2011]
7. Watson CJ, Webb NJA, Bottomley MJ, Brenchley PE. 2000. *Cytokine* 12:1232-1235 [Pubmed Online]. Austria. Tersedia <http://www.mendeley.com/research/identification-polymorphisms-within->

vascular-endothelial-growth-factor-vegf-gene-correlation-variation-vegf-protein-production/ [diakses tanggal 9 Agustus 2011].

8. Krippel P, Langsenlehner U, Renner W. 2003. A Common 936 C/T Gene Polymorphisms of Vascular Endothelial Growth Factor is Associated with Decreased Breast Cancer Risk. *Int. J. Cancer*; 106: 468-471.
9. Kamus Kedokteran Dorland. 2002. EGC; Carcinoma: 186. Ed 9. Jakarta.
10. Price SA and Lorraine MS. 2006. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*. Ed 6 vol 2. EGC. Jakarta.
11. Snell RS. 2006. *Anatomi Klinik*; Ed 6. EGC. Jakarta.
12. Suyatno dan Pasaribu ET. 2010. *Bedah Onkologi Diagnostik dan Terapi*. Sagung Seto. Jakarta
13. Yoshiji H, Gomez DE, Shibuya M, Thorgeirsson UP. 1996. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor, Its Receptor, and other Angiogenic Factors in Human Breast Cancer. *Cancer Res*; 56 (9):2013-2016 . USA
14. Tim Editor Fakultas Kedokteran UI. 2000. *Kapita Selekta Kedokteran Jilid 2*. Media Aesculapius Fakultas Kedokteran UI; Ed 3. Jakarta.
15. Campbell N, Reece J, Mitchell L. 2002. *Biologi*. Erlangga. Ed 5; 395-99. Jakarta.
16. Kumar, V., Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins. 2007. *Buku Ajar Patologi Robbins*; Ed.7 Vol 2. Jakarta.
17. Buckingham L, Flaws ML. 2007. *Molecular Diagnostics: Fundamentals, Methods and Clinical Applications*. F.A. Davis Company [ebook]. London.
18. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR. 2010. *Schwartz's Principles of Surgery*; Ed 9. McGraw-Hill [ebook]. Houston.
19. Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT. 1993. Signalling by Receptor Tyrosine Kinases. *Annu Rev Biochem*; 62:453-481. [PubMed]. San Fransisco. Tersedia <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/768894> [diakses tanggal 20 agustus 2011].
20. Bolen JB. 1993. Nonreceptor Tyrosine Protein Kinases. *Oncogene* Vol 8: 2025-2031. [PubMed]. New Jerrsey. [diakses tanggal 11 Agustus 2011].

21. Geer PV, Hunter T, and Lindberg RA .1994. Receptor Protein-Tyrosine Kinases and Their Signal Transduction Pathways. *Annu. Rev. Cell. Biol*; vol. 10: 251–337 [Online]. Tersedia <http://www.annualreviews.org/action/showCitFormats?doi=10.1146%2Fannurev.cb.10.110194.001343> [diakses tanggal 11 Agustus 2011].
22. Lofts FJ, Gullick WJ. 1992. c-erbB2 Amplification and Overexpression in Human Tumors. In *Genes, Oncogenes, and Hormones : Advances in Cellular and Molecular Biology of Breast Cancer*; 161-179. Dickson RB, Lippman ME (eds). Kluwer Academic Publishers. Boston.
23. Rajkumar T and Gullick WJ. 1996. Growth Factors and Growth Factor Receptors in Cancer. *Molecular Biology of Cancer*; 3–14 [Online]. India. Tersedia www.ias.ac.in/currsci/sep102001/535.pdf [diakses tanggal 11 Agustus 2011].
24. Ibrahim SO, Vasstrand EN, Liavaag PG, Johannessen A.C, Lillehaug JR. 1997. Expression of c-erbB Proto-Oncogene Family Members in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Anticancer Res*; 17: 4539–4546 [PubMed]. Norway. [diakses tanggal 11 Agustus 2011].
25. Ohta Y, Endo Y, Tanaka M. 1996. Significance of Vascular Endothelial Growth Factor Messenger RNA Expression in Primary Lung Cancer. *Clinical Cancer Res*; 2: 1411–1416 [PDF]. USA.
26. Eppenberger U, Kueng W, Schiaepi JM. 1998. Marker Tumor Angiogenesis & Proteolysis Independently Define High & Low Risk Subsets of Node-negatif . *Clin.Oncol*; 16: 3129–3136.
27. Olofsson B, Jeltsch M, Eriksson U, Alitalo K. 1999. Current Biology of VEGF-B and VEGF-C. *Curr Opin Biotechnol*; 10: 528–535. Helsinki.
28. Ruddon RW. 2007. *Cancer Biology*. Ed 4. [Ebook] Oxford University Press. New York.

29. Ferrara N. 2004. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocrine Reviews*; 25(4):581-611 [Online]. San Fransisco. Tersedia <http://edrv.endojournals.org/content/25/4/581.abstract> [Diakses Tanggal 15 Agustus 2011].
30. Nussbaum RI, McInnes R, Willard HF. 2001. Thompson & Thompson: Genetics in Medicine [Ebook] . Philadelphia.