

# HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* (VEGF) 936 C/T DENGAN KEJADIAN KANKER PAYUDARA

Lina Oktavia

Dosen Prodi DIII Kebidanan STIKES Al Ma' Arif Baturaja

## ABSTRACT

**Background:** Breast cancer is highest of women. One of the breast cancer of angiogenesis, is the ability of tumor cell to provide new vascular from endothelium vascular. Angiogenesis have regulated by Growth Factor (GF). VEGF is potensial growth factor on angiogenesis. **The aim** of this study was to the associated of polymorphism gen VEGF 936 C/T with incidence breast cancer. **Methods:** A case-control study has been conducted in laboratorium microbiology medicine faculty sriwijaya university Palembang on 30 july- 07 august 2012. There were 60 samples recruited and divided into two groups, cases were 30 and control were 30 samples. Genotype analyze use PCR-RFLP and chi-square  $\alpha = 0,05$ . **Result:** No significant of response characteristic from cases and control. Genotype frequency on case group : CC 60,0%, C/T 40,0% and control group CC 80,0% , C/T 20,0%. Allele frequency cases C 80,0%, T 20,0% and control C 90,0%, T 10,0%. **Conclusion :** no significant of polymorphism gen VEGF with incidence breast cancer .

**Key Word :** Polymorphism, gene VEGF 936 C/T, breast cancer, case-control study

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan kanker yang sering terjadi pada wanita. Pada tahun 2009 terdapat 126 kasus kanker payudara dari tiap 100.000 populasi wanita di Rumah Sakit Kanker Dharmas (Lubis, 2010)

Salah satu faktor yang mempengaruhi pertumbuhan kanker payudara adalah angiogenesis. Angiogenesis merupakan kemampuan sel tumor untuk membentuk suatu pembuluh darah baru yang berasal dari endotelium vaskularisasi yang telah ada. Angiogenesis diregulasi oleh berbagai Growth Factor (GF). VEGF merupakan growth factor yang potensial dalam angiogenesis (Yoshiji *et al.*, 1996).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) adalah lipoprotein proangiogenik yang berfungsi meningkatkan proliferasi, migrasi, survival pada sel endotel serta meningkatkan permeabilitas kapiler. Bila massa sel sel tumor telah lebih besar dari 1 milimeter, maka sel sel tumor akan kekurangan oksigen dan energi kecuali dibentuk pembuluh darah baru. VEGF adalah sinyal kunci yang digunakan oleh sel yang kekurangan oksigen (*oxygen-hungry cells*) untuk memicu pertumbuhan pembuluh darah (Wanenoer, 2011).

Polimorfisme pada gen VEGF tidak menyebabkan perubahan struktur, tetapi dapat menyebabkan perubahan fungsi VEGF. Polimorfisme gen VEGF 936 C/T dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara

akibat adanya proses angiogenesis yang diinisiasi oleh gen VEGF (Krippel *et al.*, 2003).

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik. Pelaksanaan penelitian dengan pemeriksaan laboratorium dengan pendekatan studi kasus kontrol (*case-control*).

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang Propinsi Sumatera Selatan bekerjasama dengan bagian Bedah Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Pada bulan Juli 2012 sampai dengan Agustus 2012.

Subjek dalam penelitian adalah pasien yang datang ke poliklinik bedah dan dirawat di Instalasi Rawat Inap bagian bedah Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang memenuhi kriteria inklusi pada saat penelitian dilakukan.

Sampel diambil dengan teknik secara berurutan, yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi akan diambil sebagai sampel.

Kriteria Inklusi dalam penelitian ini adalah: Kelompok Kasus : Pasien yang didiagnosis kanker payudara yang dibuktikan dengan gambaran histopatologi, Bersedia dilakukan pengambilan darah (setelah kelompok kasus telah terdiagnosis berdasarkan hasil PA) dan Kelompok Kontrol: Pasien yang didiagnosis bukan kanker payudara Bersedia dilakukan pengambilan darah (setelah kelompok kasus telah terdiagnosis berdasarkan hasil PA)

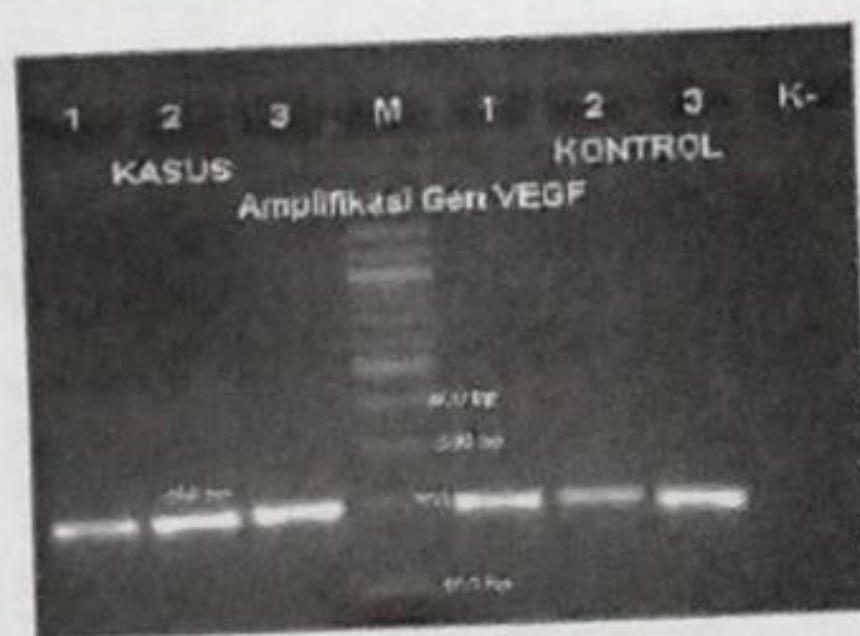
Kriteria Eksklusi pada kelompok kasus dan kontrol dalam penelitian ini adalah : Pasien yang terdiagnosa lebih dari satu keganasan (neoplasma) dan Pasien yang tidak bersedia atau menolak ikut serta dalam penelitian.

Parameter yang diteliti adalah adanya genotip dan distribusi alel polimorfisme gen VEGF 936 C/T pada kelompok kanker payudara.

Semua data dianalisa dengan menggunakan program SPSS 15.0 for Windows untuk menilai distribusi, frekuensi genotip dan alel 6p21.3. gen VEGF 936 C/T reseptor pada kelompok kasus dan kelompok kontrol dan Untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen VEGF 936 C/T dengan kanker payudara menggunakan uji  $X^2$  (Chi-square). Odds ratio (OR) dengan batas kepercayaan 95% dan  $\alpha = 0,05$ .

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Produk hasil PCR, berupa amplikon, dievaluasi untuk membuktikan keberhasilan ekstraksi DNA yang telah dilakukan. Proses evaluasi dilakukan dengan cara elektroforesis melalui media gel agarose konsentrasi 2% yang mengandung etidium bromide selama 45 menit. Hasil elektroforesis kemudian divisualisasi dengan menggunakan sinar ultraviolet dan dibaca pada monitor komputer. Hasil PCR gen VEGF terlihat pada posisi 198 bp seperti pada gambar berikut ini.



Gambar 1.

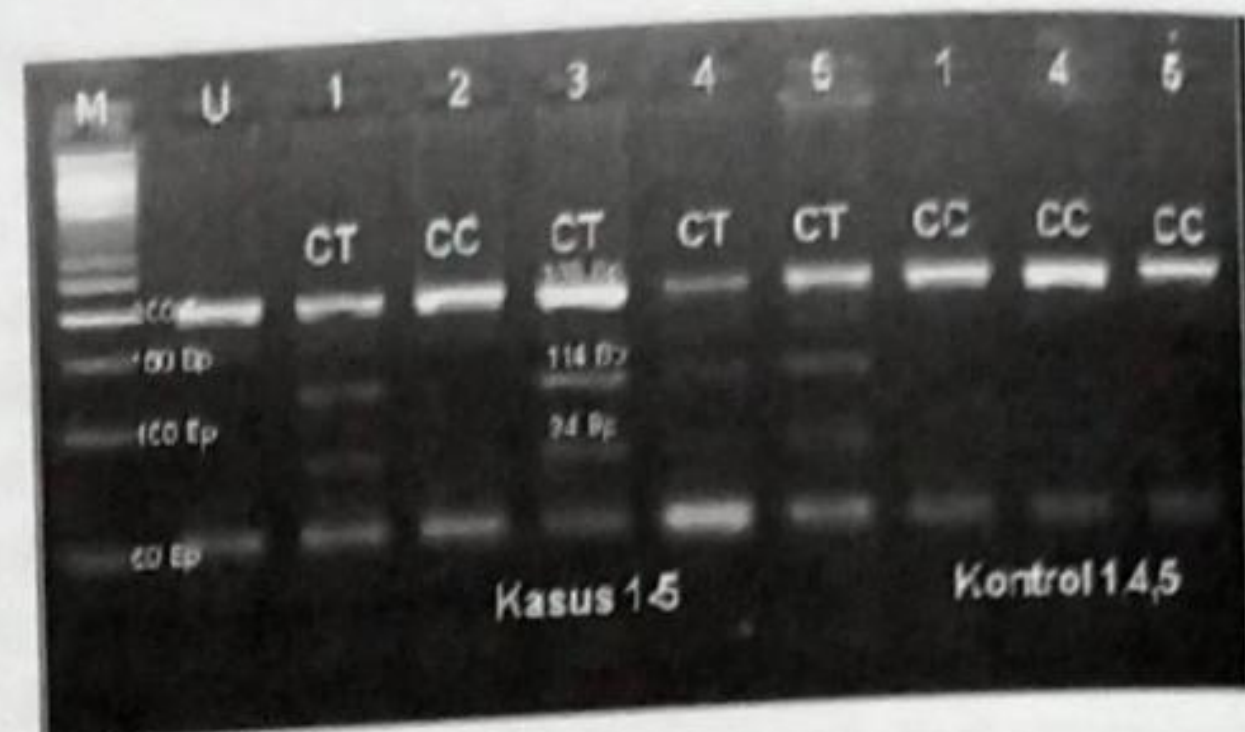
Visualisasi elektroforesis hasil ekstraksi/isolasi DNA dan PCR gen VEGF terlihat pada posisi 198 bp pada media gel agarose 2,5% yang mengandung ethidium bromide.

Polimorfisme gen VEGF 936C/T akan tervisualisasi dengan menggunakan sinar ultra violet, terlihat 3 variasi genotip hasil pemotongan enzim restriksi NlaIII terhadap produk ekstraksi / isolasi DNA, yaitu:

- 1) Gambaran 1 pita yaitu pada 198 bp berarti amplikon (hasil isolasi DNA yang sudah di PCR) tidak terjadi pemotongan oleh enzim NlaIII pada kedua alel berarti amplikon tersebut mengandung genotip homozigot CC.
- 2) Gambaran 2 pita yaitu pada 114 bp dan 84

bp berarti amplikon yang direstriksi terjadi pemotongan oleh enzim NlaIII pada kedua alel berarti genotip homozigot TT.

- 3) Gambaran 3 pita yaitu pada 198 bp, 114 bp dan 84 bp berarti amplikon yang direstriksi terjadi pemotongan pada satu alel dan tidak terjadi pemotongan pada alel pasangannya berarti genotip yang terkandung adalah heterozigot CT.



Gambar 2. Analisis RFLP polimorfisme Gen VEGF 936 C/T

### KESIMPULAN

1. Ada hubungan karakteristik sosiodemografi yaitu umur dan status menopause dengan kejadian kanker payudara
2. Distribusi genotif CC sebesar 70%, genotipe CT sebesar 30% dan tidak ditemukan genotipe TT dan distribusi alel T sebesar 15,0% dan alel C sebesar 85%. Serta
3. Tidak ada hubungan polimorfisme gen VEGF 936 C/T dengan kejadian kanker payudara.

### SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut terhadap polimorfisme lain pada gen VEGF antara lain ; Gen VEGF 460T dan 450C agar dapat dibandingkan peran gen VEGF 936 C/T pada kejadian kanker payudara secara menyeluruh

### DAFTAR PUSTAKA

1. Alberts, B., A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter. 2008. Molecular Biology of the cell. Garland Science. ISBN 978-0-8153-4106-2.
2. Ar ERos. 2011. <http://www.areros.com/2011/> Kanker Payudara dan Seluk Beluknya
3. Brunicardi F.C, D.K. Andersen, T.R. Billiar. 2010. Schwart's Principles of Surger, Ed. 9. McGraw-Hill [ebook] Houston.
4. Campbell N, J. Reece, L. Mitchell. 2002. Biologi. Erlangga. Ed. 5; 395-99.
5. Chien, A., D. B. Edgar, J. M. Trela. 1976. Deoxyribonucleic acid polymerase from the

- extreme thermophile *Thermus aquaticus*. *J.Bacteriol.*127:1550-1557
6. Eppenberger U,W. Kueng, J.M. Schiaepi, 1998.Marker tumor angiogenesis dan proteolysis independently define high dan low risk subsets of node-negatif.clin.oncol; 16:3129-3136
  7. Ferrara N.2004. Vascular Endothelial Growth Factor:Basic Science and Clinical Progress. *Endocrine Reviews*;25(4):581-611[online]. San fransisco.
  8. KamriantinRamli.2011.Onkogen.http://kamriantiramliwordpress.com/2011/05/23/onkogen
  9. Krippel P, U. Langsenlehner ,W. Renner .2003.A.Cammon 936 C/T Gene Polymorphisms Vascular Endothelial Growth Factor is Associated with Decreased Breast Cancer Risk. *Int.J.Cancer*;106:468-471
  10. Lee S.J.2005. vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and risk of primary lung cancer. *Cancer epidemiology Biomarkers Prevention.*;14(3):571-5
  11. Lofts F.J, W.J Gullick .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
  12. Lu H, Xo Shu,Y. Cui ,N. Kataoka ,W. Wen ,Q. Cai , Z.X Ruan ,Y.T.Gao, W. Zheng W.2005. Association Of Genetic Polymorphisms In The VEGF Gene with Breast Cancer Survival. *Cancer Research*; 65:5015-5019
  13. Lusa. 2009. Anatomi dan Fisiologi Payudara. <http://www.lusa.web.id/anatomi-dan-fisiologi-payudara>
  14. Murray R. K., D. K. Granner, P. A. Mayes, V. W. Rodwel. 2003. Biokimia Harper. Alih Bahasa : Andry Hartono. EGC.
  15. Nussbaum RI,R. McInnes ,H.F.Willard .2001. Thampson & Thampson:Genetics in Medicine [ebook]. Philladelphia.
  16. Nining.2010.MekanismenKarsinogenesis. <http://niningokehnblogspot.com/>
  17. Ogi, T., S. Limsirichaikul, R. M. Overmeer, M. Volker, K. Takenaka, R. Cloney, *et al.* 2010. Three DNA Polymerases, Recruited by Different Mechanisms, Carry Out NER Repair Synthesis in Human Cells (pdf). *Molecular Cell* 37 (5): 714-727.
  18. Parkin D.M.,F. Bray ,J. Ferlay ,P. Pisani .2005. Global Cancer Statistics.2002.CA Cancer J Clin.55:74-108
  19. Petty Lubis. 2010. Sadari Lebih Awal 4 Gejala Kanker Payudara. <http://PettyLubis.com/2010/Sadari-Lebih-Awal-4-Gejala-Kanker-Payudara/> diakses tanggal 19 Februari 2012
  20. Pringgoutomo. 2002. Onkogenesis dan Karsinogenesis. <http://patologiikrimah.blogspot.com/2009/03/onkogenesis-dan-karsinogenesis/> diakses tanggal 29 Maret 2012
  21. Pritchard, D. J & B. R. Korf. 2008. Medical Genetics at a Glance. Blackwell Publishing. hlm. 19. ISBN 978-1-4051-4846-7.
  22. Ruddon R.W.2007.*Cancer Biology* Ed 4[ebook] Oxford University Press.New York
  23. Sjamsuhidajat.2004. Buku Ajar Ilmu Bedah. Jakarta. EGC. 388-401
  24. Scambia, G. 1998. Oestrogen And Progesteron Receptors In Ovarian Cancer. In:*J Endocrine-related Cancer*. 302-298
  25. Stanley L,V. Kumar ,S. Ramzi ,Cotran, Robbins.2007. *Buku Ajar Patologi Robbins*;Ed.7 Vol 2. Jakarta.
  26. Virginia K. L, A.P. Colin, Q. Raman,D.S. Edwin.1993. Breast Cancer.in:Philip R,Sandra M,Editors.Clinical Oncology. 7<sup>th</sup> Ed.Philadelphia:WB Saunders Company:187-94
  27. Wanenoor, 2011. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). <http://id.shvoong.com/medicine-and-health/genetics/211141-vascular-endothelial-growth-factor>
  28. Watson, J. D., T. A. Baker, S. P. Bell, A. Gann, M. Levine, R. Losick. 2008. Molecular Biology of the Gene. San Francisco: Pearson Education, Inc. hlm. 206-207. ISBN 0-321-50781-9/ 978-0-321-50781-5
  29. Wehrsuetz M,H. Schollnast ,E. Wehrsuetz .W. Renner ,G. Luschin .2009.VEGF 936 C/T Polymorphisms in Women with Syspected Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research in Libertas Academica Freedom to Research*.
  30. Werry Yasashima Saputra, 2010.Efek Kemopreventif Ekstrak Metanol Kulit Kayu Kluwih.(*artocarpus communis J.R&G*) pada karsinogenesis kanker payudara tikus betina yang diinduksi dengan DMBA.UMS. Surakarta
  31. Yoshiji H, D.E. Gomez ,M. Shibuya ,U.P. Thorgeirsson. 1996. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor, Its Receptor, and other Angiogenic Factors in Human Breast Cancer.*Cancer Res*;56.(9):2013-2016.USA