

KARYA AKHIR

**KORELASI HISTOPATOLOGI EKSPRESI ANTIGEN GOLONGAN
DARAH ABO BERDASARKAN PEMERIKSAAN ANTIBODI POLIKLONAL
DI JARINGAN KOLON PADA PASIEN KANKER KOLON**

**HISTOPATHOLOGICAL CORRELATION OF ABO BLOOD GROUP
ANTIGEN EXPRESSION BASED ON EXAMINATION OF POLYCLONAL
ANTIBODIES IN COLONIC TISSUE IN COLOR CANCER PATIENTS**

MUH. RUSDAN JALIL

C045 191 003



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



**KORELASI HISTOPATOLOGI EKSPRESI ANTIGEN GOLONGAN
DARAH ABO BERDASARKAN PEMERIKSAAN ANTIBODI POLIKLONAL
DI JARINGAN KOLON PADA PASIEN KANKER KOLON**

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

MUH. RUSDAN JALIL

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



LEMBAR PENGESAHAN

KORELASI HISTOPATOLOGI EKSPRESI ANTIGEN GOLONGAN DARAH ABO
BERDASARKAN PEMERIKSAAN ANTIBODI POLIKLONAL
DI JARINGAN KOLON PADA PASIEN KANKER COLON

Disusun dan diajukan oleh :

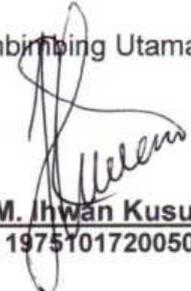
MUH. RUSDAN JALIL

Nomor Pokok : C045191003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 26 Februari 2022
dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama


dr. M. Ihwan Kusuma Sp.B, Subsp. BD(K)
NIP. 197510172005011002

Pembimbing Anggota


dr. Joko Herdanto, M.Biomed, Ph.D
NIP. 198011272006041002

Ketua Program Studi


Dr. dr. Sachraswaty R. Laididing, Sp. B, Sp. BP-RE, Subsp.K.M.(K)
NIP: 19680530 199603 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK
NIP: 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Muh. Rusdan Jalil

Nomor Mahasiswa: C045 191003

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 26 Februari 2022

Yang menyatakan,



Muh. Rusdan Jalil



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin, Makassar.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada:

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Program Studi Ilmu Bedah, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) Departemen Ilmu Bedah atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan rumah sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

nya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi orang-orang yang berkecimpung di dunia Ilmu Bedah di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk



hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 26 Februari 2022



Muh. Rusdan Jalil



Optimized using
trial version
www.balesio.com

KORELASI HISTOPATOLOGI EKSPRESI ANTIGEN GOLONGAN DARAH ABO BERDASARKAN PEMERIKSAAN ANTIBODI POLIKLONAL DI JARINGAN KOLON PADA PASIEN KANKER KOLON

Muh. Rusdan Jalil¹, Ihwan Kusuma^{2,3}, M. Husni Cangara⁴, Joko Hendarto⁵

¹Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

²Divisi Bedah Digestif, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

³Divisi Bedah Digestif, Departemen Bedah, Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

⁴Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

⁵Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Abstrak

Pendahuluan: Insiden kanker di dunia beberapa tahun terakhir mengalami peningkatan termasuk kanker kolon. Deteksi dini penting dilakukan untuk menekan angka kematian kanker di dunia termasuk kanker kolon. Salah satu faktor yang berkorelasi positif dengan angka kejadian kanker kolorektal adalah antigen golongan darah ABO. Meskipun antigen ABO dianggap sebagai neo-onkogen pada kejadian kanker, namun pemanfaatan antigen ABO sebagai biomarker dalam skrining kanker kolon masih belum banyak diteliti di Indonesia termasuk di Makassar. Tujuan penelitian adalah menganalisis hubungan antara ekspresi antigen golongan darah ABO pada penderita kanker kolon dengan orang normal berdasarkan metode imunohistokimia.

Metode: Penelitian dilakukan dengan metode cross sectional study. Ekspresi antigen golongan darah ABO penderita kanker kolon dianalisis menggunakan metode imunohistokimia (metode streptavidin-biotin-peroksidase). Hasil penelitian berupa sel yang terwarnai dihitung perlapangan pandang menggunakan mikroskop cahaya. Sebagai kontrol digunakan jaringan kolon yang tidak mengalami tumor (jaringan kolon normal) Analisis statistik data menggunakan korelasi gamma & somers dan uji perbandingan Wilcoxon.

Hasil: terdapat perbedaan signifikan ekspresi antigen golongan darah ABO pada jaringan normal dan jaringan tumor kolon untuk masing-masing golongan darah (p value = 0,001). Selain itu terdapat hubungan bermakna antara ekspresi antigen golongan darah ABO dengan angka kejadian kanker kolorektal (p=0,027).

Kesimpulan: ekspresi antigen golongan darah ABO pada jaringan kolon dapat marker adanya proses keganasan.

Kata kunci: antigen, golongan darah, kanker kolon, imunohistokimia



HISTOPATHOLOGICAL CORRELATION OF ABO BLOOD GROUP ANTIGEN EXPRESSION BASED ON EXAMINATION OF POLYCLONAL ANTIBODIES IN COLONIC TISSUE IN COLOR CANCER PATIENTS

Muh. Rusdan Jalil¹, Ihwan Kusuma^{2,3}, M. Husni Cangara⁴, Joko Hendarto⁵

¹Department of Surgery, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

²Division of Digestive, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

³Division of Digestive, Department of Surgery, Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia

⁴Department of Pathology Anatomy, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

⁵Public Health Department, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

Abstract

Introduction: The incidence of cancer in the world in recent years has increased, including colon cancer. Early detection is important to reduce cancer mortality in the world, including colon cancer. One of the factors that is positively correlated with the incidence of colorectal cancer is the ABO blood group antigen. Although ABO antigen is considered a neo-oncogene in cancer incidence, the use of ABO antigen as a biomarker in colon cancer screening has not been widely studied in Indonesia, including in Makassar. The purpose of this study was to analyze the relationship between the expression of ABO blood group antigens in colon cancer patients with normal people based on the immunohistochemical method.

Methods: The research was conducted using a cross sectional study method. The expression of ABO blood group antigens in colon cancer patients was analyzed using the immunohistochemical method (streptavidin-biotin-peroxidase method). The results of the study were cells that were stained and the field of view was calculated using a light microscope. As a control, colon tissue without tumor (normal colon tissue) was used. Statistical analysis of the data used gamma & somers correlation and Wilcoxon comparison test.

Results: There were significant differences in the expression of ABO blood group antigens in normal tissue and colon tumor tissue for each blood group (p value = 0.001). In addition, there was a significant relationship between the expression of ABO blood group antigens and the incidence of colorectal cancer (p = 0.027).

Conclusion: The expression of ABO blood group antigen in colonic tissue can be used as a marker of a malignant process.

Keywords: antigen, blood group, colon cancer, immunohistochemistry



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	5
I.3. Tujuan Penelitian	5
I.4. Manfaat Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1. Kanker Kolorektal	7
II.1.1 Definisi.....	7
II.1.2 Epidemiologi.....	7
II.1.3 Etiologi.....	10
II.1.4 Epidemiologi Molekuler Kanker Kolorektal	18
II.2. Golongan Darah ABO	26
II.2.1 Pengolongan darah ABO	26
II.2.2 Epidemiologi.....	29
II.3. Hubungan Golongan Darah dan Keganasan.....	30
BAB III. KERANGKA KONSEP	52
. Kerangka Teoritis	52
. Kerangka Konsep	54
. Hipotesis Penelitian	54



BAB IV. METODE PENELITIAN	55
IV.1. Jenis penelitian	55
IV.2. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	55
IV.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	55
IV.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	56
IV.5. Parameter yang Diteliti	56
IV.6. Definisi Operasional	56
IV.7. Kriteria Objective	57
IV.8. Cara Kerja dan Metode Pemeriksaan	57
IV.9. Interpretasi Hasil Antigen Golongan Darah ABO	60
IV.10. Alur Penelitian	61
IV.11. Analisa Data	62
BAB V. HASIL PENELITIAN	63
V.1. Karakteristik Sampel	63
V.2 Hubungan Karakteristik Sampel dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO Pada Kelompok Kontrol	65
V.2.1. Hubungan jenis kelamin dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO	65
V.2.2. Hubungan usia dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO	66
V.2.3. Hubungan Stadium Ca Colon dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO	67
V.2.4. Hubungan Grading Histopatologi Ca Colon dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	68
V.2.5. Hubungan lokasi colon dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO	69
V.2.6. Hubungan Golongan Darah ABO dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO	69
Hubungan Karakteristik Sampel dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO Pada Kelompok Tumor.....	70



V.3.1. Hubungan Jenis kelamin dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO	70
V.3.2. Hubungan usia dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO	71
V.3.3. Hubungan stadium dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO	72
V.3.4. Hubungan Grading Histopatologi Ca Colon dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	73
V.3.5. Hubungan lokasi colon dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO	73
V.3.6. Hubungan golongan darah dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO	74
V.4. Perbandingan ekspresi antigen golongan darah ABO pada kelompok sampel	75
BAB VI PEMBAHASAN	77
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	79
VII.1. Kesimpulan	79
VII.2. Saran	79
DAFTAR PUSTAKA	80
LAMPIRAN	86



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Biomarker yang dapat di evaluasi pada Kanker Kolorektal.....	23
Tabel 2.2. Golongan darah Berdasarkan Sistem ABO.....	29
Tabel 2.3. Pewarisan golongan darah kepada anak berdasarkan hukum mendel.....	29
Tabel 2.4. Distribusi Golongan darah ABO di dunia.....	30
Tabel 5.1. Karakteristik sampel.....	63
Tabel 5.2. Distribusi Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO Pada Kelompok Sampel.....	65
Tabel 5.3. Hubungan jenis kelamin dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	65
Tabel 5.4. Hubungan usia dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	66
Tabel 5.5. Hubungan Stadium Ca Colon dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	67
Tabel 5.6. Hubungan Grading Histopatologi Ca Colon dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	68
Tabel 5.7. Hubungan lokasi colon dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	69
Tabel 5.8. Hubungan Golongan Darah ABO dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	69
Tabel 5.9. Hubungan Jenis kelamin dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	70
Tabel 5.10. Hubungan usia dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	71
Tabel 5.11. Hubungan Stadium Ca Colon dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	72
2. Hubungan Grading Histopatologi Ca Colon dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	73



Tabel 5.13. Hubungan lokasi colon dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	73
Tabel 5.14. Hubungan golongan darah dengan Ekspresi Antigen Golongan Darah ABO.....	74
Tabel 5.15. Perbandingan ekspresi antigen golongan darah ABO pada kelompok sampel	75
Tabel 5.16. Perbandingan ekspresi antigen golongan darah ABO pada kelompok sampel	76



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Insiden KKR di Indonesia.....	8
Gambar 2.	Proses Tumorigenesis Kanker Kolorektal	14
Gambar 3.	Model Kanker kolorektal dari Bommer dan Fearon.....	17
Gambar 4.	Model Epidemiologi Molekuler Keganasan	19
Gambar 5.	Model Epidemiologi Molekuler Kanker Kolorektal.....	20
Gambar 6.	Perbedaan Jalur CIN dan MSI pada pathogenesis kanker kolorektal	21



BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Kolon dan rektum merupakan tempat keganasan terbanyak pada saluran cerna. Karsinoma Kolorektal (KKR) dapat menyerang pria dan wanita. Serta telah menjadi masalah kesehatan di dunia. (Ahmed et al, 2012)

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan keempat terbanyak di dunia dan penyebab kematian kedua terbanyak di Amerika Serikat. Insidens kanker kolorektal di Indonesia adalah 12,8 per 100 000 penduduk usia dewasa, dengan mortalitas 9,5% dari seluruh kasus kanker. (Ahmed et al., 2012; Tica Sedlaret al, 2016)

Meskipun perkembangan pengobatan ajuvan akhir-akhir ini berkembang secara cepat dan sangat maju, akan tetapi hanya sedikit saja meningkatkan harapan hidup pasien karsinoma kolorektal bila sudah ditemukan dalam stadium lanjut. (Valera et al., 2005)

Kunci utama keberhasilan penanganan KKR adalah ditemukannya karsinoma dalam stadium dini sehingga terapi dapat dilaksanakan secara bedah kuratif, serta kemampuan klinisi dalam menentukan factor prognostic yang membantu dalam menentukan rencana terapi selanjutnya. Petanda biologis tumor merupakan substansi yang di deteksi melalui pemeriksaan jaringan tubuh yang seringkali

dalam jumlah yang lebih tinggi dibandingkan normal pada kanker jenis
Penggunaan petanda tumor serum sangat bergantung kepada sensitivitas,
, serta variabilitas uji klinis mencakup beberapa faktor yang berkaitan



dengan penyakit dan kemanjuran terapi (efficacy of therapy). (Cai, Qi et al, 2016; Guzinska-Ustymowicz et al, 2009)

Skrining karsinoma kolorektal memegang peranan yang sangat penting. Pengalaman di berbagai negara memperlihatkan bahwa skrining yang adekuat terbukti menurunkan angka kematian akibat dari karsinoma kolorektal, karena dengan program skrining yang baik akan lebih banyak ditemukan kasus dini sehingga terapi dapat secara kuratif. (Cai et al., 2016)

Terapi bedah paling efektif bila dilakukan pada penyakit yang masih terlokalisir. Bila sudah terjadi metastasis, prognosis menjadi lebih buruk dan angka survival menurun drastis. Seperti pada berbagai jenis kanker lainnya, karsinoma kolorektal memerlukan penanganan multimodalitas dan belum terdapat keseragaman secara nasional dalam pendekatan terapi. (Sakuma & Fujimori, 1999)

Hingga saat ini, kemampuan variabel klinis dan patologis yang ada untuk memprediksi terjadinya penyakit berulang, progresi tumor, atau tingkat kesembuhan pasien sangat variatif.

Telah banyak penelitian yang telah menghubungkan antara golongan darah ABO terhadap kejadian keganasan pada saluran cerna. Golongan darah ABO diturunkan dari gabungan golongan darah kedua orang tua yang diturunkan berdasarkan hukum Mendel. Golongan darah adalah pengklasifikasian darah dari suatu individu berdasarkan ada atau tidak adanya zat antigen warisan pada permukaan membran sel darah merah. Hal ini disebabkan karena adanya perbedaan

polihidrat dan protein pada permukaan membran sel darah merah tersebut (Sakuma & Fujimori 2013, Reid ME 1990, Steven H 1986, Yuksel U 2012, Yuan M 1985).



Pada satu penelitian model regresi logistik (analisa multivariat) menunjukkan variabel golongan darah AB merupakan faktor risiko paling tinggi terjadinya KKR dibandingkan golongan darah lainnya. Apabila seseorang memiliki golongan darah AB dan bila tidak disertai pemaparan faktor-faktor risiko lainnya maka orang tersebut memiliki risiko terjadinya KKR sebesar 5,4 kali dengan range 1,831 – 15,987 dibanding orang dengan golongan darah lainnya (Ihwan Kusuma, 2014).

ABO Meng koding protein yang bertanggung jawab atas terbaginya golongan darah A, B, AB, atau O. Telah beberapa tahun, antigen ABO dikatakan memiliki hubungan sebagai neo-onkogen pada kejadian kanker.

Satu dari penelitian awal dari korelasi darah ABO terhadap kelompok penyakit kolorektal, dilakukan penelitian perbedaan golongan darah terhadap polip usus besar. Tidak ada asosiasi terdeteksi antara golongan darah dan polip adenomatosa. Namun golongan darah O meningkat secara signifikan pada pasien dengan papiler adenoma (Fleming TC, 1967). Dalam studi selanjutnya mengevaluasi hubungan antara golongan darah ABO dan kanker kolorektal. Didapatkan hasil tidak ada perbedaan angka kejadian kanker kolorektal pada golongan darah antara kasus dan kontrol (Khalili H, 2011; Halvorsen TB, 1986).

Pada satu studi, hubungan antara antigen darah dengan luaran pasien kanker kolorektal tidak ditemukan hubungan perbedaan antara angka kelangsungan hidup pada pasien dengan kanker kolorektal metastatik (Bakalacos EA, 1998), sementara

lain mengaitkan golongan darah AB dengan angka peningkatan angka hidup (Cao X, 2014).



Evaluasi dari ekspresi antigen pada jaringan usus besar normal menunjukkan adanya ekspresi antigen pada epitel sel-sel dari kolon proksimal, antigen tidak diekspresikan dalam sel-sel usus distal normal. Pada Kanker kolorektal, 50% tumor kolon proksimal menunjukkan hilangnya ekspresi antigen, meskipun ekspresi antigen tetap ada pada jaringan sehat yang berdekatan dengan tumor. Pada tumor kolon distal, antigen tidak terdeteksi jaringan sehat yang berdekatan, namun diekspresikan dalam sel tumor (Schoentag R, 1987; Ernst C 1984).

Antigen golongan darah diekspresikan pada jaringan kolorektal sepanjang periode janin. Hal ini menunjukkan itu ekspresi ulang antigen kelompok golongan darah ini merupakan suatu oncodevelopmental (Yuan M, 1985). Meskipun peran Antigen ABO dalam tumor genesis kolorektal tidak dipahami dengan baik, ekspresi antigen A dan B telah dikaitkan dengan peningkatan motilitas seluler pada percobaan tikus, ekspresi antigen A dikaitkan dengan resistensi terhadap apoptosis, mendukung tumorigenesis dan penyebaran metastasis (Le Pendu J, 2001; Marionneau S 2002).

Masih terdapat kontroversi dan hasil penelitian yang beragam mengenai ekspresi antigen ABO pada kejadian kanker kolorektal di berbagai belahan dunia. Sehingga, masih merupakan tanda tanya mengenai adakah korelasi ekspresi antigen golongan darah ABO dengan kejadian kanker kolorektal, *khususnya di Indonesia sehingga dapat dijadikan acuan ke depan*. Dan yang tak kalah pentingnya adalah

mengetahui apakah pemeriksaan antigen golongan darah ABO dapat digunakan sebagai pemeriksaan rutin dalam menentukan keganasan pada setiap



kasus KKR dan diharapkan dapat memberikan kontribusi positif bagi perkembangan ilmu diagnostik di Indonesia.

Di Makassar, khususnya di Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo belum dijumpai adanya penelitian mengenai ekspresi antigen golongan darah ABO pada jaringan dan hubungannya dengan resiko kanker kolon. Oleh karena itu, kami tertarik untuk meneliti korelasi ekspresi antigen golongan darah ABO dengan faktor resiko kejadian kanker kolon, dengan alasan kasus kanker kolon tinggi dan pemeriksaan Immunohistokimia dapat dilakukan di Makassar.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. apakah didapatkan ekspresi antigen golongan darah ABO di jaringan normal kolon
2. apakah didapatkan peningkatan ekspresi antigen golongan darah ABO di jaringan tumor kanker kolon
3. apakah ada hubungan antara ekspresi antigen golongan darah ABO di jaringan kolon pada kejadian kanker kolon?

I.3. Tujuan penelitian

I.3.1. Umum

- Menilai hubungan ekspresi antigen golongan darah ABO pada penderita kanker kolon dengan metode Immunohistokimia.



I.3.2. Khusus

- Mengerahui ekspresi antigen golongan darah ABO di jaringan normal kolon pada pasien kanker kolon
- Mengetahui peningkatan ekspresi antigen golongan darah ABO di jaringan tumor pada pasien kanker kolon
- Mengetahui hubungan antara ekspresi antigen golongan darah ABO di kolon dan rectum pada pasien kanker kolon.

I.4. Manfaat Penelitian

1. Pendidikan: memberikan informasi mengenai ekspresi antigen golongan darah ABO pada penderita kanker kolon.
2. Penelitian : memberikan informasi berupa data biologi molekuler tentang antigen golongan darah ABO dalam hubungannya dengan kanker kolon yang dapat digunakan sebagai dasar penelitian selanjutnya mengenai kanker kolorektal.
3. Pelayanan:
 - a. meningkatkan kewaspadaan dan pemantauan pada penderita KKR dengan peningkatan ekspresi antigen golongan darah ABO.
 - b. Sebagai data dasar pertimbangan dalam upaya pengelolaan kanker kolorektal sehingga pengelolaan kanker kolorektal di masa yang akan datang akan lebih baik dan tepat guna.
 - c. Sebagai data dasar untuk penelitian lebih lanjut pada karsinoma kolorektal di bidang biologi molekuler pada penderita kanker kolorektal, sehingga bisa dijadikan dasar untuk penelitian modalitas terapi kanker yang lebih baik.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Kanker Kolorektal

II.1.1. Definisi

Kanker merupakan suatu proses pembelahan sel-sel (proliferasi) yang tidak mengikuti aturan baku proliferasi yang terdapat dalam tubuh (proliferasi abnormal). Kanker kolorektal (KKR) adalah suatu penyakit neoplasma yang ganas yang berasal dari dalam struktur saluran usus besar (kolon) dan atau rektum. Dipandang dari segi biologi molekuler, KKR merupakan kanker yang cukup unik yaitu mengalami transformasi sebagai akibat terjadinya akumulasi perubahan-perubahan baik genetik maupun epigenetik di mana dijumpai adanya perubahan sekuen epitel normal menjadi adenokarsinoma. Perkembangan tahapan tersebut berlangsung bertahun-tahun dan dapat pula dalam suatu dekade tertentu. Perkembangan ini juga dapat disertai dengan sejumlah perubahan dalam karakter atau tipe genetik (Fenoglio C,2004).

II.1.2. Epidemiologi

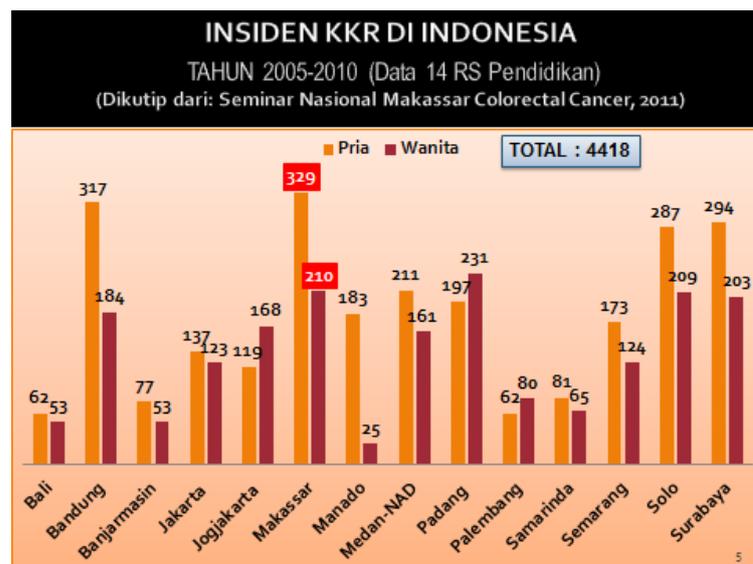
Kanker kolorektal merupakan penyebab kematian ketiga setelah kanker paru dan kanker payudara. Angka kematian tertinggi terjadi pada usia diatas 50 tahun. Setiap tahun hampir 1 juta orang diseluruh dunia menderita kanker kolorektal . Data yang ada menunjukkan bahwa insiden dan mortalitas KKR di dunia

ki peringkat ketiga. Pada tahun 2002 terdapat lebih dari 1 juta insiden dengan tingkat mortalitas lebih dari 50%. Ditemukan 9,5 % pria penderita



kanker terkena kanker kolorektal, sedangkan pada wanita angkanya mencapai 9,3 % dari total jumlah penderita kanker (Depkes, 2006).

Pada Seminar *National I Makassar Colorectal Cancer* tanggal 3 Juni 2011 dimana data dikumpulkan dari Medan – NAD, Padang, Palembang, Samarinda, Banjarmasin, Makassar, Jakarta, Surabaya, Bandung, Semarang, Jogjakarta, Solo, Manado dan Bali didapatkan hasil sebagai berikut :



Gambar 1. Insiden KKR di Indonesia

Menurut *Danish National Board of Health*, tingkat kelangsungan hidup relatif (*relative survival rate*) dalam 5 tahun adalah sekitar 50 % . Angka kejadian tertinggi pada masyarakat barat seperti Amerika utara, Eropa barat, Australia dan New Zeland dengan angka kejadian 30-50 per 100.000 penduduk . Angka kejadian rendah pada negara Asia dan Afrika yaitu kurang dari 10 per 100.000 penduduk. Namun dilaporkan angka kejadian tinggi di Hiroshima Jepang dengan angka 87,6 per 100.000 laki-laki. Risiko seumur hidup (*lifetime risk*) kanker



kolorektal pada populasi negara industri barat dapat mencapai 6% (National Cancer Institute, 2007).

Insiden kanker kolorektal di Indonesia dan angka kematian penderita kanker kolorektal diduga cukup tinggi. Walaupun belum ada data pasti, berbagai laporan di Indonesia terdapat kenaikan jumlah kasus, data dari Depkes terdapat angka 1,8 per 100.000 penduduk . Namun ada yang mengatakan insiden kanker kolorektal di Indonesia mencapai 100 per 100.000 penduduk, dan yang mencari perawatan di rumah sakit hanya 3,2% . Data dari Rumah sakit Kanker Dharmais sejak tahun 1994-2003 terdapat 372 keganasan kolorektal yang berobat (Depkes, 2006).

Di Makassar berdasarkan data yang diperoleh dari bagian Patologi Anatomi FK Unhas, setiap tahun terjadi peningkatan kasus KKR. Tahun 2005 KKR menempati urutan keempat dari seluruh keganasan, 2006 tercatat 107 kasus dan menempati urutan ketiga dan pada tahun 2008 ditemukan 272 kasus dan menempati urutan ke dua setelah kanker payudara (Seminar Nasional Makassar Colorectal Cancer, 2011).

Walaupun penelitian lintas budaya dan migrasi menunjukkan mayoritas kanker kolorektal terkait dengan lingkungan, gaya hidup termasuk diet telah diteliti, tapi gagal mengidentifikasi secara jelas tentang risiko lingkungan, baik yang menguntungkan dan merugikan. Untuk saat ini kanker kolorektal terdapat pemahaman yang sangat luas mengenai perubahan molekuler pada gen-gen penting

nya dengan mutasi.



Faktor lingkungan kemungkinan menyebabkan kerusakan DNA melalui pengikatan metabolit secara langsung (*adduct formation*) atau melalui stres oksidatif, dimana perbaikan lesi dan pertahanan terhadap stres oksidatif sangat penting. *Single nucleotide polymorphism* sebagai pertanda biologis (*bio marker*) penting akan adanya kerentanan terhadap kanker.

II.1.3. Etiologi

Secara umum dinyatakan bahwa untuk perkembangan KKR merupakan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Faktor lingkungan multipel beraksi terhadap predisposisi genetik atau defek yang didapat dan berkembang menjadi KKR.

II.1.3.1. Lemak, protein, kalori, daging.

Masih terdapat kontroversi hasil penelitian epidemiologi, eksperimental pada binatang dan penelitian klinik hubungan antara diet tinggi lemak, protein, kalori, dan daging (baik daging putih maupun merah) dengan peningkatan insiden KKR. Disatu kelompok menunjukkan bahwa faktor tersebut berperan secara bermakna, sementara kelompok lain tidak menunjukkan peran yang bermakna. Akan tetapi yang jelas faktor-faktor tersebut diatas tidak ada yang berefek protektif. Atas dasar itu disimpulkan bahwa:

Penelitian epidemiologik, eksperimental pada binatang dan penelitian klinik memberikan kesan bahwa diet tinggi lemak, protein, kalori, dan daging merah dan putih adalah berhubungan dengan kenaikan insiden KKR (Panduan Pengelolaan

ia Kolorektal, 2006).



II.1.3.2. Alkohol

Hubungan KKR dengan konsumsi alkohol tidak jelas. Meskipun kebanyakan hasil penelitian menunjukkan hubungan yang positif antara konsumsi alkohol dengan kejadian KKR, namun proporsi cukup besar penelitian tidak menunjukkan hubungan. Meta-analisis terakhir menunjukkan heterogenitas hasil yang bermakna antara penelitian kohort dan kasus-kelola pada kejadian karsinoma kolon, sementara untuk karsinoma kolon terdapat heterogenitas yang bermakna antara kualitas metodologi dan jenis kelamin. Atas dasar hal tersebut rekomendasi menghentikan minum alkohol untuk mencegah kejadian KKR belum bisa diberikan.

II.1.3.3. Kalsium

Cukup banyak (meskipun tidak semua) penelitian epidemiologik menunjukkan hubungan yang negatif antara jumlah asupan kalsium dengan risiko kejadian KKR. Uji acak terkontrol menunjukkan bahwa pemberian kalsium menekan kekambuhan adenoma secara bermakna. Dosis yang dipakai dalam penelitian antara 1250-2000mg.

II.1.3.4. Vitamin

Penelitian kohort prospektif pada lebih dari 35 wanita, menunjukkan bahwa terdapat hubungan terbalik antara risiko karsinoma kolon dengan suplementasi vitamin E. Penelitian kasus-kontrol menunjukkan juga hubungan terbalik antara suplementasi vitamin D dengan kejadian karsinoma kolon. Demikian juga

suplementasi asam folat 400mg/hari juga berperan dalam menurunkan kejadian



II.1.3.5. Konsumsi buah dan sayur

Dua puluh dua penelitian kasus dan kelola, mencakup 6000 kasus secara konsisten mendukung bahwa terdapat hubungan terbalik antara jumlah konsumsi sayur dengan jumlah kejadian KKR. Enam kohort mencakup lebih dari 2600 kasus, terutama publikasi terakhir kurang mendukung hubungan konsumsi sayuran dengan kejadian KKR. Hubungan konsumsi makanan yang berserat dengan kejadian KKR tidak jelas pada penelitian kohort, sementara penelitian kasus-kelola hasilnya tidak konsisten.

II.1.3.6. Kelebihan berat badan

Lebih dari 20 penelitian, mencakup lebih dari 3000 kasus secara konsisten mendukung bahwa terdapat hubungan yang positif antara obesitas dan kejadian KKR. Satu meta-analisis dari penelitian kohort dan kasus-kelola menunjukkan kenaikan risiko 15% karsinoma kolon pada orang yang *overweight* (BMI>25,0kg/m²) dibanding berat badan normal (BMI 18,5-25,0 kg/m²) dan risiko meningkat menjadi 33% pada obesitas (BMI>30 kg/m²) dibanding berat badan normal.

II.1.3.7. Aktifitas fisik

Sekitar 50 studi kasus-kelola atau kohort, mencakup 13.000 kasus menunjukkan hasil yang konsisten bahwa aktifitas fisik menekan risiko (pengurangan risiko sampai 50%) kejadian karsinoma kolon. Hubungan ini kuat pada laki-laki dan karsinoma kolon, tetapi pengaruhnya hanya sedikit pada

a rektum baik laki-laki maupun perempuan.



II.1.3.8. NSAID

NSAIDs akan menghambat produksi prostaglandin, melalui hambatan pada COX. COX akan merangsang angiogenesis pada KKR. Beberapa penelitian kohort dan kasus-kontrol dengan disain baik menunjukkan bahwa golongan NSAID yaitu piroksikam, sulindak dan aspirin dapat mencegah terbentuknya adenoma atau menyebabkan regresi polip adenoma pada FAP.

II.1.3.9. Merokok

Meskipun penelitian awal tidak menunjukkan hubungan merokok dengan kejadian KKR, tetapi penelitian terbaru perokok jangka lama (periode induksi 30-40 tahun) mempunyai risiko relatif berkisar 1,5-3 kali. Penelitian kohort dan kasus-kontrol dengan disain yang baik menunjukkan bahwa merokok berhubungan dengan kenaikan risiko terbentuknya adenoma dan juga kenaikan risiko perubahan adenoma menjadi KKR.

II.1.3.10. Pengobatan sulih hormon wanita

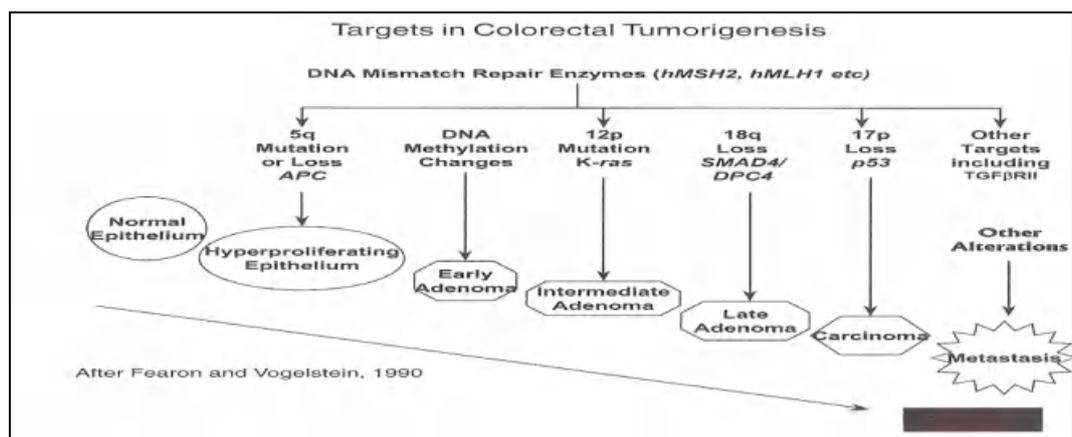
Terdapat hubungan terbalik antara *estrogen replacement therapy* (ERT) dengan kejadian KKR. Dari 4 meta-analisis yang ada terdapat heterogenitas yang bermakna dalam besaran efek dari penelitian Satu uji acak terkontrol menunjukkan ERT menurunkan risiko KKR dan fraktur pelvis, akan tetapi manfaat ini diikuti efek yang tidak baik yaitu meningkatnya penyakit jantung koroner, strokes, emboli paru dan kanker payudara invasif.



II.1.3.11. Faktor Genetik

Terdapat 3 kelompok KKR berdasarkan perkembangannya yaitu:

1. kelompok yang diturunkan (inherited) yang mencakup kurang dari 10% dari kasus KKR;
2. kelompok sporadik, yang mencakup sekitar 70%;
3. kelompok familial, mencakup 20%.



Gambar 2. Proses Tumorigenesis Kanker Kolorektal, menurut Fearon dan Vogelstein,1990.

Kelompok diturunkan adalah mereka yang dilahirkan sudah dengan mutasi germline (germline mutation) pada salah satu allele dan terjadi mutasi somatik pada allele yang lain. Contohnya adalah FAP (Familial Adenomatous Polyposis) dan HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer). HNPCC terdapat pada sekitar 5% dari KKR. Kelompok sporadik membutuhkan dua mutasi somatik, satu pada masing masing allele-nya. Kelompok familial tidak sesuai kedalam salah satu dari *dominantly inherited syndromes* diatas (FAP & HNPCC) dan lebih dari 35%

ada umur muda. Meskipun kelompok familial dari KKR dapat terjadi



karena kebetulan saja, akan tetapi faktor lingkungan, *penetrant mutations* yang lemah atau *currently germline mutations* dapat berperan.

Terdapat 2 model perjalanan perkembangan KKR (karsinogenesis) yaitu LOH (*Loss of Heterozygosity*) dan RER (*Replication Error*).

Model LOH mencakup mutasi tumor gen supresor meliputi gen APC, DCC dan p-53 serta aktivasi onkogen yaitu K-ras. Model ini contohnya adalah perkembangan polip adenoma menjadi karsinoma.

Sementara model RER karena adanya mutasi gen hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2. Model terakhir ini contohnya adalah perkembangan HNPCC. Pada bentuk sporadik, 80% berkembang lewat model LOH dan 20% berkembang lewat model RER.

Kanker kolorektal diyakini disebabkan karena jalur dari mutasi genetik berdasarkan adanya gangguan replikasi DNA dan aselerasi replikasi kolonosit. FAP adalah merupakan sindrom yang disebabkan oleh karena mutasi gen APC (*adenomatous poliposis coli*) yang terletak pada khromosom 5q. Individu yang terlahir dengan adenomatus polip pada kolon dan rektum ini terjadi 100 dari 1000 kelahiran. Apabila tidak dilakukan terapi satu atau dua polip tersebut berkembang menjadi kanker. Onset terjadinya kanker biasanya setelah umur 40 tahun.

Hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC) yang juga disebut *Lynch syndrome* adalah sindroma yang disebabkan oleh mutasi gen yang mengkode DNA repair yaitu gen MMR (*mismatch repair gene*) yang meliputi MLH1 pada

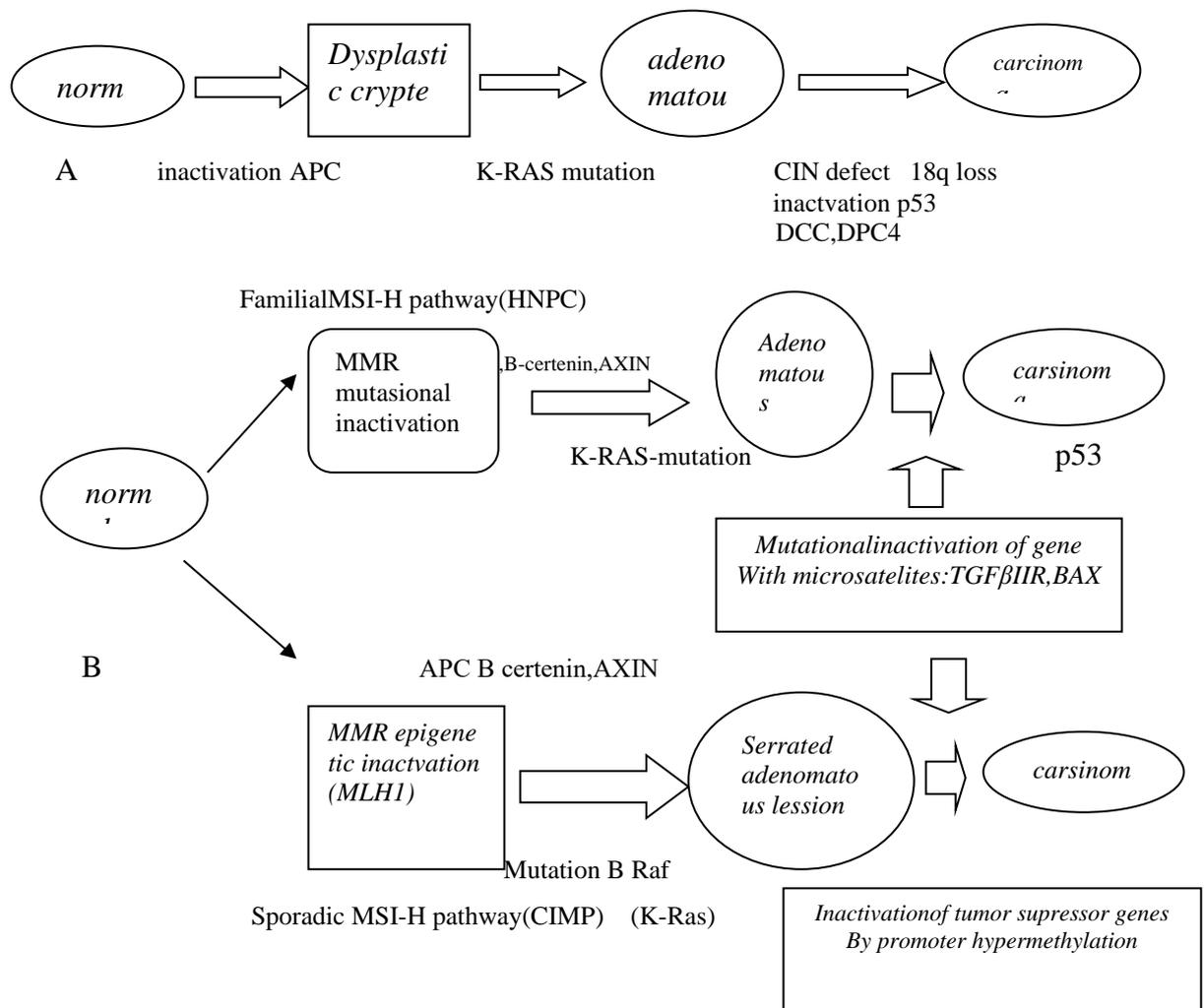
rom 3p dan MSH2 yang terletak pada khromosom 2p. Lima puluh sampai
h persen pasien HNPCC ditemukan adanya mutasi gen tersebut. DNA



MMR berfungsi merepair dan mengoreksi sekuen yang salah selama terjadinya replikasi DNA. Kemungkinan kesalahan yang terjadi adalah adanya segmen DNA yang multipel, pemendekan, atau pengulangan sekuen misal –G-C-G-C-G-C dan disebut sebagai *microsatellite instability* (MSI). Pada HNPCC karakteristik ditandai adanya MSI yang ditandai adanya pelebaran atau pemendekan sekuen DNA. HNPCC memperlihatkan 90% ditemukan MSI dan 80% pada adenoma.

Kanker kolorektal sporadik terjadi pada pasien yang tidak mempunyai atau sedikit sekali riwayat keluarga penderita kanker kolorektal. Kanker kolorektal sporadik terjadi sekitar 75% dari kasus kanker kolorektal. Biasanya terjadi pada usia diatas 50 tahun dan terjadi karena faktor lingkungan dan diet. Mutasi gen MMR diketahui terjadi 15% pada sporadik kolorektal kanker dan 80% terjadi mutasi gen APC. Mutasi gen APC terjadi pada awal perkembangan adenoma dimana diketahui adanya displasia dari kript. Mutasi APC ini terjadi pada 50% adenoma sporadik Adenoma biasanya benigna dan transformasi malignan terjadi jika ada perubahan genetik.





Gambar 3. Model Kanker kolorektal dari Bommer dan Fearon

Gambar diatas menggambarkan

A: Sel normal , diikuti adanya inaktifasi gen APC yang mengakibatkan displasia kriptus, kemudian terjadi mutasi K-RAS mengakibatkan terjadi lesi adenomatous diikuti terjadinya CIN defek , kehilangan 18q DCC,DPC4 dan apabila terjadi inaktifasi p53 maka terjadilah karsinoma.



ada kanker kolorektal terjadi inaktifasi MMR dengan mutasi somatik dan k inaktifasi berdasarkan adanya MSI-H. Inaktifasi mutasional gen MMR

akan terjadi pada HNPCC. Inaktivasi epigenetik dari gen MMR yang merupakan perkembangan dari hipermetilasi MLH1 promoter, dimana tumor ini diawali adanya lesi adenomatous dengan diperlihatkan adanya hipermetilasi beberapa gen (CpG island methylation phenotype CIMP) dan tampak terjadi mutasi B-RAF pada tipe HNPCC dan sporadik MSI-H .

II.1.4. Epidemiologi Molekuler Kanker Kolorektal

Studi tentang epidemiologi molekuler adalah studi tentang *biomarker*, dimana biomarker ini terjadi akibat adanya paparan(*exposure*) sehingga terjadinya disease. Riset epidemiologi molekuler dalam 20 tahun terakhir ini sangat maju dan banyak didukung.

Berbeda dengan epidemiologi tradisional yang hanya merilis insiden kanker atau mortalitas kanker sebagai bahasan utamanya. Pada epidemiologi molekuler kita bisa mengetahui adanya *biomarker* serta risiko yang mungkin timbul kemudian dapat segera melakukan intervensi.

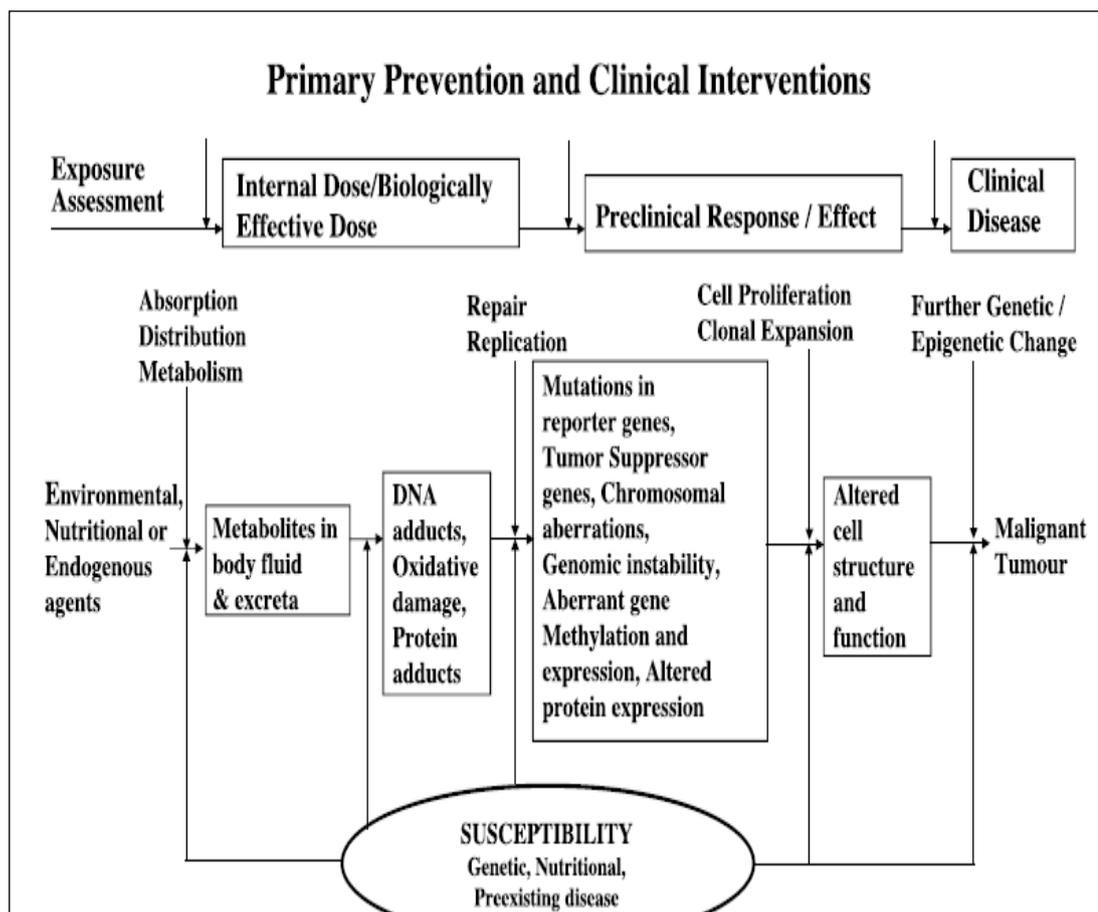
Pada tahun 1982, Pierera dan Weinstein menyampaikan gagasan “Epidemiologi Molekuler Kanker” sebagai paradigma baru dalam riset kanker dan dimasukkannya “*biomarker*” kedalam studi tentang epidemiologi dan diungkapkan mekanisme dan teori antara paparan(*exposure*) sampai terjadinya *disease*.

International Agency for Research on Cancer (IARC) mendefinisikan “*Biomarker*” sebagai senyawa, struktur atau proses apapun yang dapat diukur dalam tubuh atau hasil produknya dan dapat mempengaruhi atau memperkirakan insiden atau hasil

i suatu penyakit.



Penanda biologis (*Biomarker*) diklasifikasikan kedalam *exposure biomarker* (penanda biologis paparan), efek *biomarker* (penanda biologis efek) dan *susceptibility biomarker* (penanda kerentanan).(Hansen 2007,Meyerhardt et al ,2009;Boffeta, 2009). *The US National Academy of Science* pada 1987 mengadopsi paradigma ini dan menjadikan 4 katagori yaitu berupa: *Exposure assasment*, *Internal Dose / Biologically Efectivedose*, *Preclinical Respon / Effect* dan *Clinical Disease* (Vineis;Perera,2007)

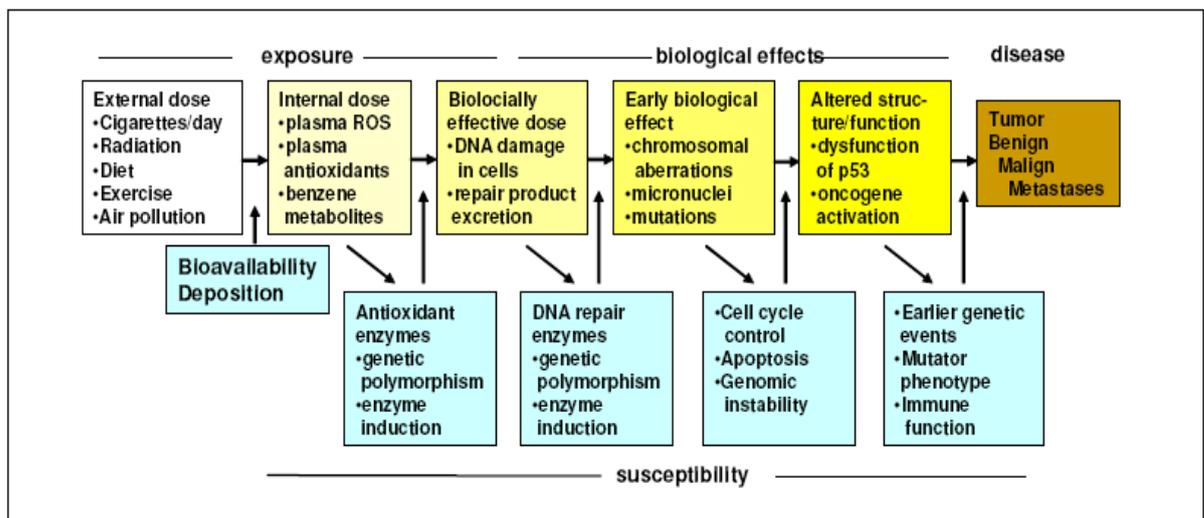


Gambar 4. Model Epidemiologi Molekuler Keganasan Menurut Perera dan Weinstein)



Epidemiologi molekuler kanker berpotensi sebagai peringatan awal dengan memberikan tanda (*Flagging*) efek preklinik terhadap suatu paparan atau kerentanan, dan saat itu bisa dilakukan suatu intervensi (Perera, 1996;Veneis dkk,2007). Lagi pula data *biomarker* pada perubahan prokarsinogenik dan faktor kerentanan pada populasi dapat meningkatkan perkiraan dari risiko kanker pada suatu paparan.

Hubungan antara berbagai katagori penanda biologis dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 5. Model Epidemiologi Molekuler Kanker Kolorektal

Adanya transisi yang terus menerus dari penanda biologis(*biomarker*) paparan menjadi biomarker efek, sementara faktor kerentanan dapat mempengaruhi biologis paparan maupun efek (Hansen 2007).

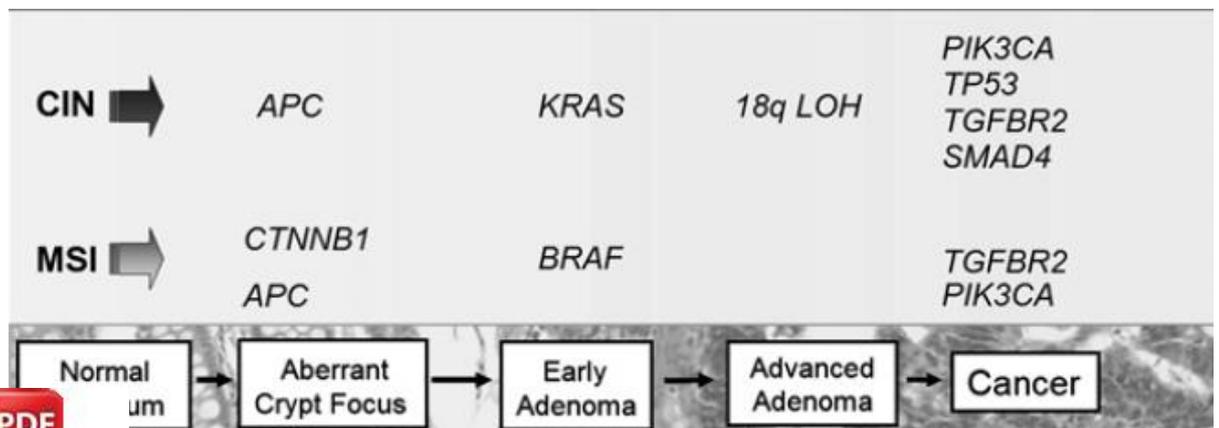


adduct merupakan penanda biologis yang penting untuk karsinogenis, karena adanya DNA adduct menandakan adanya karsinogen yang telah

mencapai DNA. Selain itu DNA adduct merupakan indikatif untuk risiko kanker yang diakibatkan oleh suatu paparan (Hansen 2007). DNA adduct adalah bagian dari ikatan kovalen DNA dengan zat kimia, dimana ini menandakan awal terjadinya kanker.

ROS (*Reactive Oxygen Species*) secara konstan dihasilkan secara endogen sebagai hasil produk sampingan dari metabolisme sel dan sebagai respon terhadap faktor eksternal dari diet dan gaya hidup. Jika ROS terbentuk melebihi kapasitas dari pertahanan antioksidan maka akan terjadi stres oksidatif, yang dapat mengakibatkan terbentuknya peroksidase lipid, kerusakan oksidatif protein dan lesi DNA (Hansen 2007).

Kerusakan oksidatif DNA sebagai penanda biologis kerusakan oksidatif, dengan hampir 100 kerusakan yang teridentifikasi mulai dari modifikasi basa, formasi DNA adduct sampai dengan *double strand breaks* (Hansen 2007). Kanker kolorektal terjadi akibat akumulasi perubahan genetik dan epigenetik dimana terjadi transformasi dari sel epitelial glandula menjadi invasive adenocarcinoma.



5. Perbedaan Jalur CIN dan MSI pada pathogenesis kanker kolorektal



Karsinogenesis kolorektal dapat dilihat melalui dua Pathway yaitu CIN (Chromosome instability) dan MSI (*Microsatelite instability*).

- *Instability Chromosome pathway*(CIN) ditandai adanya gambaran histologi berupa adenoma tubuler klasik dan adanya mutasi gene APC (*adenomatous poliposis coli*) yang berakibat terjadinya *deregulasi WNT signaling*, dan sering berakibat terjadinya aktifitas mutasi dari KRAS oncogen pada awal stadium adenoma. Kehilangan heterozigositas pada chromosom 18 q(18qLOH) terjadi pada stadium akhir adenoma dan terjadi mutasi TP53 pada transisi terjadinya malignansi.
- MSI terjadi karena defek pada *gene mismatch repair* (MMR)DNA. MSI biasanya timbul karena *epigenetic silencing* dari gen MMR DNA. Pada MSI terjadi mutasi *BRAF* tanpa adanya mutasi 18qLOH atau TP53 (Pitchars 2010;Macdonald, 2005).

Instabilitas genomik dan epigenomik membedakan epitel neoplastik dan epitel kolon normal dan sebagai tanda akan terjadinya kanker kolorektal (Pitchard,Grady,2010). Terdapat empat tanda instabilitas genomik dan epigenomik pada kanker kolon meliputi *chromosomal instability* (CIN), *microsatelite instability* (MSI), *CpG island methylator phenotype* (CIMP) dan *global DNA hypomethylation*.(Pitchard,2010)

Chromosom instability ditemukan pada 85 % kanker kolorektal, CIN merangsang terjadinya kanker dengan cara peningkatan *clonal* (Pitchard,2010). Didapatnya *chromosomal instability* sebagai *biomarker* in prognosis yang jelek pada kanker kolorektal.(Pitchard,2010) .



Terjadinya kanker kolorektal sebenarnya tidak terjadi hanya pada dua jalur saja yaitu CIN dan MSI namun masih ada jalur lain yaitu jalur *transforming factor beta* (TGF- β), *serrated pathway* dan *epigenetic pathway*.(Hansen,2007)

Beberapa biomarker yang dapat dievaluasi pada kanker kolorektal dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 2.1. Biomarker yang dapat di evaluasi pada Kanker Kolorektal

Biomarker	Molecular lesion	Frequency in CRC	Prediction	Prognosis	Diagnosis
<i>KRAS</i>	Codon 12/13 activating mutations; rarely codons 61, 117, 146	40%	Yes	Possible	—
<i>BRAF</i>	V600E activating mutation	10%	Probable	Probable	Lynch syndrome
<i>PIK3CA</i>	Helical and kinase domain mutations	20%	Possible	Possible	—
<i>PTEN</i>	Loss of protein by IHC	30%	Possible	—	—
Microsatellite instability (MSI)	Defined as >30% unstable loci in the NCI consensus panel or >40% unstable loci in a panel of mononucleotide microsatellite repeats ⁹	15%	Probable	Yes	Lynch Syndrome
Chromosome instability (CIN)	Aneuploidy	70%	Probable	Yes	—
18qLOH	Deletion of the long arm of chromosome 18	50%	Probable	Probable	—
CpG island methylator phenotype (CIMP)	Methylation of at least three loci from a selected panel of five markers	15%	+/-	+/-	—
Vimentin (VIM)	Methylation	75%	—	—	Early Detection
<i>TGFBR2</i>	Inactivating mutations	30%	—	—	—
<i>TP53</i> mutations	Inactivating mutations	50%	—	—	—
<i>APC</i> mutations	Inactivating mutations	70%	—	—	FAP
<i>CTNNB1</i> (β -catenin)	Activating mutations	2%	—	—	—
Mismatch repair genes	Loss of protein by IHC; methylation; inactivating mutations	1–15%	—	—	Lynch syndrome

CRC, colorectal cancer; FAP, familial adenomatous polyposis; IHC, immunohistochemistry.

KRAS



RAS (*Rat Sarcoma*) adalah sub famili protein dari *GTP ase* kecil yang dalam sinyal transduksi seluler. Aktifasi sinyal RAS menyebabkan lhan sel,deferensiasi dan kelangsungan hidup (Okkulazyk 2004).

Peningkatan ekspresi RAS banyak dipelajari pada kanker kolorektal, dan diikuti oleh mutasi kedua RAS yaitu KRAS dan HRAS. Peningkatannya dapat teridentifikasi pada awal tumor kolorektal dengan prosentase kira kira 37-60%. Sebagian besar mutasi KRAS hanya terjadi pada tiga codon yaitu codon 12,13 atau 61 (Macdonald 2005, Okkulazyk, 2004). Lebih dari 80% dari nondysplastic crypts dan 63% dysplastic crypts mengandung mutasi KRAS (Macdonald, 2005). Peningkatan KRAS mutation dan hubungannya dengan progresifitas dan prognosis masih dalam perdebatan. Tidak adanya wilayah dengan mutasi KRAS dapat digunakan sebagai prognostik pada saat melakukan reseksi kanker kolorektal, dan lebih efisien daripada pemeriksaan histopatologi konvensional. Tidak ditemukan hubungan antara mutasi KRAS dengan klasifikasi Dukes atau TNM (Okulezyk, 2004).

Adenomatous Poliposis Coli (APC) gene

APC adalah merupakan tumor supressor gene yang bekerja sebagai “*gatekeeper*” untuk mencegah pertumbuhan tumor. APC terlibat dalam regulasi apoptosis, progresi siklus sel dan stabilitas kromosom (Hansen 2007). Mutasi APC umumnya terjadi pada kasus kanker kolorektal, peningkatannya merupakan hal penting pada tumor kolorektal ini. (Somawitz dkk, 2007). Mutasi APC gene pada kanker kolorektal sporadik, prosentase terjadinya kurang lebih 70% dari kasus kanker kolorektal. Mutasi awal terjadi pada lokus tumor supresor gen APC (5q21-q22). Hilangnya fungsi tumor supresor gen APC diperkirakan merupakan salah satu

n genetik yang pertama pada adenoma kolorektal. (Hansen 2007)



Mutasi APC gene juga masih ada kontroversi dimana tidak ditemukan pada "the mutation cluster region" (MCR), pada area colon 1,286 sampai colon 1,585. Sementara pada *study* lain ditemukan mutasi APC mendekati 80% pada regio tersebut. (Samowitz, 2007).

P 53

P53 dikenal juga sebagai *protein 53* atau *protein tumor 53* adalah merupakan *tumor supresor* yang dikodekan oleh gen TP53 dan terletak pada kromosom 17 (17p13.1). P53 digambarkan sebagai "penjaga genom" mengacu pada perannya dalam melestarikan stabilitas dengan mencegah mutasi. p53 memiliki mekanisme banyak fungsi anti kanker serta angiogenesis. (Rodrigues, 1999, Macdonald, 2005) Mutasi p53 ditemukan kurang lebih 50% pada kanker kolorektal, adanya mutasi ini menandakan kanker sudah dalam stadium lanjut (Macdonald 2005, Rodrigues 1999). Dalam studi empiris didapat tingginya mutasi p53 ditemukan pada 8 dari 10 *cell line* (Rodrigues 1999).

Vimentin

Vimentin adalah merupakan filamen intermediete tipe III yang ditemukan pada mesenchym sel dimana berfungsi sebagai perancah (*scaffolding*) protein untuk stabilisasi jaringan ikat dan sel, ataupun pada signal transduksi. Metilasi vimentin banyak ditemukan pada kanker kolorektal sebanyak 65-75% (Shiharata 2009, Pitchard 2010).^{27,3}

Selama ini kita melakukan screning kanker kolorektal dengan menggunakan *fecal blood testing* (FOBT), namun ini relatif rendah sensitifitas dan sinya. (Pitchard 2010). Di US methilasi vimentin telah dibakukan sebagai



marker yang cukup valid pada kanker kolorektal dan telah dilakukan komersialisasi. Metilasi vimentin ini merupakan *moleculare marker* dan sebagai deteksi awal pada kanker kolorektal .

18qLOH

Kehilangan heterozigot (*loss of heterozigote/LOH*) dari kromosom 18q sering terjadi pada pertumbuhan kanker kolorektal pada tahap akhir dan terjadi lebih 70% pada kanker kolorektal (Ogino dkk,2009, Pitchard 2010). Pada kromosom 18q terdapat beberapa tumor supresor gene yaitu DCC (*deleted in colorectal cancer*),SMAD4,SMAD2. Didapatnya kanker kolorektal tanpa 18qLOH (Pitchard 2010).

II.2. Golongan Darah ABO

II.2.1. Pengolongan darah ABO

Golongan darah manusia dibagi menjadi beberapa macam. Hal ini dapat dilihat dari aglutinogen (antigen) dan aglutinin (antibodi) yang terkandung dalam darah seseorang. Pengolongan darah ini pertama kali ditemukan oleh Dr. Lendsteiner dan Donath dan memperoleh penghargaan Nobel dalam bidang Fisiologi dan Kedokteran pada tahun 1930 untuk jasanya menemukan cara pengolongan darah ABO. Di dalam darah manusia terdapat aglutinogen (antigen) pada eritrosit dan aglutinin (antibodi) yang terdapat di dalam plasma darah.

Penemuan diawali dari penelitiannya, yaitu ketika eritrosit seseorang dicampur



erum darah orang lain, maka terjadi penggumpalan (aglutinasi). Tetapi
ing lain, campuran itu tidak menyebabkan penggumpalan darah.

Aglutinogen yang terdapat pada eritrosit orang tertentu dapat bereaksi dengan zat aglutinin (antibodi) yang terdapat pada serum darah.

Aglutinogen dibedakan menjadi dua yaitu: (1)Aglutinogen A : memiliki enzim glikosil transferase yang mengandung glutiasetil glukosamin pada rangka glikoproteinnya, (2)Aglutinogen B : memiliki enzim galaktose pada rangka glikoproteinnya. Aglutinin dibedakan menjadi aglutinin α dan β . Darah seseorang memungkinkan dapat mengandung aglutinogen A saja atau aglutinogen B saja. Tetapi kemungkinan juga dapat mengandung aglutinogen A dan B. Ada juga yang tidak mengandung aglutinogen sama sekali. Adanya aglutinogen dan aglutinin inilah yang menjadi dasar penggolongan darah manusia berdasarkan sistem ABO.

Pewarisan Golongan darah kedua orang tua kepada anak mengikuti hukum Mendel. Setiap gen menempati satu tempat tertentu dalam kromosom yang disebut lokus. Genotip adalah susunan genetik suatu organisme. Suatu sifat diatur oleh pasangan gen pada kromosom makhluk itu. Aktivitas gen-gen itu yang menentukan sifat suatu makhluk hidup. Fenotip adalah penampilan fisik suatu makhluk yang diatur sifat keturunan. Penampilan fisik suatu makhluk misalnya warna kulit atau warna rambut, merupakan hasil dari aktivitas gen yang mengatur sifat itu. Alel adalah pasangan gen. Sebagai contoh, gen A dan gen a merupakan satu alel, yaitu sepasang gen yang menempati satu lokus tertentu.

Antigen golongan darah ABO pembentukannya diatur oleh gen A,gen B(kromosom 9),dan gen H(kromosom 19). Gen H mengatur konjugasi precursor

ABO dengan fucose sehingga terbentuk antigen H. Gen A mengatur i molekul N-Acetyl galactosamine dengan antigen H sehingga terbentuk



antigen A. Gen B mengatur konjugasi D-galactose dengan antigen H sehingga terbentuk antigen B

Hukum I Mendel menyatakan adanya pemisahan bebas antara dua anggota dari sebuah pasangan gen atau alel dalam pembentukan gamet. Sebagian dari gamet membawa satu alel dan sebagian lain membawa alel yang lain. Dengan demikian satu gamet membawa hanya satu alel dari setiap lokus gen.

Hukum II Mendel menyatakan adanya prinsip penggabungan bebas. Prinsip penggabungan bebas terjadi dalam peristiwa perkawinan dengan dua atau lebih sifat. Kedua sifat itu saling berpasangan secara bebas. Sebagai contoh, ada dua sifat beda yang dilambangkan dengan alel A dan a serta B dan b. Individu yang diamati adalah memiliki genotip berupa AaBb dan AaBb. Kedua individu itu dapat membentuk pasangan secara bebas, baik berupa AABB, AABb, aBab dan sebagainya.

Menurut Mendel pembentukan antigen diawasi oleh gen maka segala sifatnya akan diwariskan. Gen A, B, O merupakan pasangan kromosom yang dapat mewariskan kepada keturunannya.

Menurut sistem ABO, golongan darah manusia dibedakan menjadi empat, yaitu sebagai berikut :



Tabel 2.2. Golongan darah Berdasarkan Sistem ABO

No.	Golongan Darah	Keterangan
1	A	Apabila di dalam sel darah seseorang mengandung aglutinogen A dan serumnya mengandung aglutinin β sehingga dapat dirumuskan (A, β)
2	B	Apabila di dalam sel darah seseorang terdapat aglutinogen B , sedangkan dalam serumnya terdapat aglutinin α sehingga dirumuskan (B, α)
3	AB	Apabila di dalam sel darah seseorang terdapat aglutinogen A dan B , sedangkan di dalam serumnya tidak mengandung aglutinin, sehingga dapat dirumuskan (AB,-)
4	O	Apabila di dalam sel darah seseorang tidak terdapat aglutinogen sedangkan dalam serumnya mengandung aglutinin α dan β sehingga dapat dirumuskan (-, α, β).

Tabel 2.3. Pewarisan golongan darah kepada anak berdasarkan hukum mendel

Ibu	Ayah			
	O	A	B	AB
O	O	O, A	O, B	A, B
A	O, A	O, A	O, A, B, AB	A, B, AB
B	O, B	O, A, B, AB	O, B	A, B, AB
AB	A, B	A, B, AB	A, B, AB	A, B, AB

II.2.2. Epidemiologi

Secara umum, golongan darah O adalah yang paling umum dijumpai di dunia, meskipun di beberapa negara seperti Swedia dan Norwegia, golongan darah A lebih dominan. Antigen A lebih umum dijumpai dibanding antigen B. Karena golongan darah AB memerlukan keberadaan dua antigen, A dan B, golongan darah ini adalah jenis yang paling jarang dijumpai di dunia.

Penyebaran golongan darah A, B, O dan AB bervariasi di dunia tergantung atau ras. Salah satu pembelajaran menunjukkan distribusi golongan darah populasi yang berbeda-beda.



Tabel 2.4. Distribusi Golongan darah ABO di dunia

Populasi	O	A	B	AB
Suku pribumi Amerika Selatan	100%	–	–	–
Orang Vietnam	45.0%	21.4%	29.1%	4.5%
Suku Aborigin di Australia	44.4%	55.6%	–	–
Orang Jerman	42.8%	41.9%	11.0%	4.2%
Suku Bengalis	22.0%	24.0%	38.2%	15.7%
Suku Saami	18.2%	54.6%	4.8%	12.4%
Indonesia	45%	24%	25%	6%

II.3. Hubungan Golongan Darah dan Keganasan

Telah banyak penelitian yang dipublikasikan yang menghubungkan golongan darah dan kejadian penyakit termasuk penyakit keganasan. Walaupun hasil dari penelitian tersebut banyak yang kontroversi terutama karena jumlah sampel dan kontrol yang kurang dan karena proses analisa yang salah.

Pada banyak penelitian yang menghubungkan golongan darah dengan keganasan ditemukan Golongan darah A yang signifikan berhubungan dengan keganasan misalnya pada kanker payudara, karsinoma gaster, kanker hepar dan kanker kandung empedu.

Antigen golongan darah ABO tidak hanya ditemukan pada sel darah merah tetapi juga di temukan di epitel sel jaringan tubuh yang lain termasuk kolon. Antigen golongan darah dapat ditemukan di seluruh bagian kolon fetus dan tidak ditemukan pada kolon orang dewasa. Pada penelitian yang dilakukan Yuan M dkk di *California*, ditemukan ekspresi antigen golongan darah ABO pada kanker kolon distal. Dan pada penelitian yang dilakukan Steven H dkk di *California* juga n ekspresi antigen golongan darah ABO pada polip kolon distal.



Pada penelitian yang dilakukan Genome Wide Association Studies (GWAS) telah menemukan adanya hubungan *Single Nucleotide Polymorphism (SNPs)* pada lokus darah ABO dengan jumlah serum TNF alfa yang beredar. Dimana diketahui TNF alfa merupakan marker inflamasi yang berhubungan dengan keganasan kolorektal.

Pada penelitian di Karst Karacani Hospital, Turkey, yang meneliti tentang hubungan darah ABO dengan antigen Rh dengan kejadian kanker kolorectal yang melibatkan banyak factor etiologis. Hasil menunjukkan bahwa prevalensi golongan darah A dan B serta anti gen Rh kepositifan secara signifikan lebih tinggi diantara pasien CRC. Meskipun merupakan studi arsip, itu merupakan retrospektif desain, yang merupakan kelemahan dalam hal bukti. Antigen golongan darah ABO ditemukan oleh Karl Landsteiner pada tahun 1901. Antigen golongan darah ABO dikodekan pada kromosom 9q34. Meskipun antigen ini adalah komponen biokimia dari membran eritrosit, mereka juga telah diidentifikasi dalam sel mukosa gastro intestinal. Ada sebuah hipotesis menarik tentang hubungan patofisiologis antara golongan darah ABO dan keganasan. Diregulasi aktivitas enzim glikosiltransferase A, dan glikoronil transferase B, yang bertanggung jawab untuk sel pensinyalan dan adhesi antar sel yang diperantarai membran selama respon imun, dapat meningkatkan kadar plasma factor von Willebrand, sehingga mengarah ke angiogenesis, apoptosis, dan tumor genesis. Selain itu, asosiasi ditunjukkan antara antigen ABO dan tumor necrotizing factor α , E-selectin, dan adhesi molekul antar

α mendukung hipotesis bahwa pengaruh alel ABO pembentukan dan keganasan. Sejalan dengan mekanisme patofisiologia ini, pertama



menunjukkan hubungan antara kanker lambung dan golongan darah A antigen Rh pada tahun 1953. Langkah pertama ini mengarah pada teori bahwa antigen golongan darah bias menjadi factor predisposisi dalam banyak jenis keganasan dan terus membimbing studi baru dibidang ini bahkan hari ini.

Pada jurnal Asia-Fasifik “ABO dan Rh Blood Grups and Risk of Colorectal Adenocarcinoma”.

Diskusi Gen ABO manusia terletak di kromosom 9q34.1-q34.2. Ada tiga bentuk alel utama, A, B, dan O (Hosoi, 2008). Produk gen utama adalah glikosiltransferase. Golongan darah ABO ditentukan oleh gugus karbohidrat, antigen A dan B, pada antibodi anti-A atau anti-B dalam serum. Namun, Antigen ABO juga diekspresikan pada permukaan banyak sel lain, seperti sel epitel. Perubahan pada struktur karbohidrat permukaan sel seperti antigen golongan darah ABH dapat mengubah interaksi sel-sel dan matriks ekstraseluler yang mungkin penting untuk perkembangan tumor (Dall'olio, 1996). Perubahan antigen ABO / Lewis dikaitkan dengan transformasi ganas di beberapa neoplasma. Nakagoe et al. (2001) meneliti secara imunohistokimia ekspresi golongan darah ABO isoantigens dan Lewis terkait antigen karbohidrat dibandingkan sesuai dengan karakteristik seluler tumor. Studi mereka mengungkapkan bahwa isoantigen A dan siayl Lex dikaitkan dengan tumor tipe-pertumbuhan (tipe NPG) nonpolypoid dan tumor ini lebih cenderung mengembangkan metastasis kelenjar getah bening (Nakagoe et al., 2001).



emungkinan hubungan antara golongan darah ABO dan risiko beberapa n epitel, termasuk kanker pankreas dan kanker lambung telah dilaporkan

sebelumnya (Aird et al., 1953; Amundadottir et al., 2009; Wolpin et al., 2009; Greer et al., 2010; Iodice et al., 2010). Aird et al. (1953) melaporkan hubungan antara kanker lambung dan golongan darah ABO pada 1950-an. Frekuensi golongan darah A lebih besar dan O lebih rendah pada pasien dengan kanker lambung daripada populasi normal. Distribusi golongan darah A dan O adalah 44,8% dan 44,5% pada pasien dengan kanker lambung dan 39,8% dan 48,6% masing-masing pada kelompok kontrol (Aird et al., 1953). Setelah penelitian ini, Aird et al. (1954) meneliti hubungan golongan darah dengan CRC, payudara dan bronkus tetapi mereka tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan golongan darah ABO (Aird et al., 1954). Kanker pankreas adalah kanker lain yang dilaporkan berhubungan dengan golongan darah ABO. Wolpin et al. melaporkan bahwa risiko kanker pankreas lebih tinggi pada pasien dengan golongan darah non-O (A, B, dan AB) daripada O. Mereka mengamati risiko tertinggi untuk peserta dengan golongan darah B (Wolpin et al., 2009). Meskipun Greer et al. (2010) melaporkan bahwa frekuensi golongan darah O lebih rendah pada pasien dengan kanker pankreas, dalam penelitian mereka ada pasien terbatas dengan golongan darah B dan frekuensi golongan darah A secara statistik lebih tinggi secara signifikan daripada populasi normal (Greer et al., 2010). Demikian juga Iodice et al. (2010) melaporkan bahwa golongan darah O dikaitkan dengan pengurangan risiko kanker pankreas 47% tetapi mereka tidak mengamati perbedaan dalam distribusi A dibandingkan non-A pada pasien dengan kanker lambung dan CRC (Iodice et al., 2010)



amun studi kohort berdasarkan populasi dari Edgren et al. telah firmasi hubungan antara golongan darah A dan kanker lambung (Edgren

et al., 2010). Namun demikian, sejauh ini tidak ada hubungan yang konsisten antara golongan darah ABO dan CRC. Khalili et al. (2011) meneliti hubungan antara golongan darah ABO dan CRC dalam studi kohort prospektif tetapi mereka tidak mengamati hubungan yang signifikan secara statistik (Khalili et al., 2011). Dalam penelitian ini, hubungan yang signifikan secara statistik diamati dengan kelompok non-darah dan perbedaan yang signifikan sedikit dengan kelompok darah A dan risiko CRC. Meskipun temuan ini kontras dengan penelitian Khalili et al. (2011) itu konsisten dengan studi tentang Wolpin dan Iodice (Wolpin et al., 2009; Iodice

KRAS (Kirsten rat sarcoma) adalah proto-onkogen yang terletak pada kromosom 12 dan pengkodean protein yang terlibat dalam proliferasi sel normal dan transduksi sinyal. Mutasi KRAS, terutama dalam kodon 12 atau 13, telah dilaporkan pada hampir setengah dari pasien CRC. Sejauh pengetahuan kami, ini adalah analisis pertama golongan darah ABO dan KRAS pada pasien dengan CRC. Dalam penelitian kami, kami tidak menemukan hubungan antara status KRAS dan golongan darah ABO dan faktor Rh. Singkatnya, penelitian saat ini mengungkapkan bahwa golongan darah bukan O dikaitkan dengan risiko CRC. Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut dengan jumlah pasien yang lebih besar diperlukan untuk mendefinisikan mekanisme dimana golongan darah ABO dapat mempengaruhi risiko CRC dan dapat mengklarifikasi peran golongan darah dalam populasi ini.

Pada British Journal of Cancer tahun 2014.



lama beberapa dekade, peran antigen golongan darah ABO dalam ungkan kanker telah dicurigai, dan penyelidikan sebelumnya telah mencatat

hubungan antara golongan darah ABO dan risiko keganasan (Hoskins et al, 1965; Xie et al, 2010).

Namun, hingga saat ini, hubungan antara golongan darah dan kelangsungan hidup kanker usus belum berkembang dengan baik. Berdasarkan etiologi yang unik, karakteristik pasien, golongan darah, modalitas pengobatan yang seragam, dan lama waktu tindak lanjut, penelitian ini adalah yang pertama untuk mengidentifikasi signifikansi prognostik dari golongan darah ABO di antara pasien dengan kanker usus yang resected. Di antara 1.555 kasus kanker usus besar yang diperiksa dalam studi retrospektif dari Pusat Kanker Universitas Sun Yat-Sen ini, kami mengamati kelangsungan hidup yang secara signifikan lebih baik untuk peserta dengan golongan darah AB dibandingkan dengan peserta golongan darah non-AB (golongan darah A, B, dan O). Kelangsungan hidup terburuk diamati untuk peserta dengan golongan darah A, dan kelangsungan hidup menengah diamati untuk peserta dengan golongan darah O dan B. Dengan menggunakan analisis multivariat, hubungan yang signifikan dengan kelangsungan hidup kanker usus ditemukan untuk status merokok, kadar tumor, tumor-node patologis, tahap metastasis, kemoterapi adjuvan, dan golongan darah ABO. Meskipun beberapa penelitian sebelumnya telah melaporkan hubungan antara golongan darah ABO dan kelangsungan hidup kanker, hasilnya tidak konsisten. Studi dari Inggris (Holdsworth et al, 1985) dan Italia (Costantini et al, 1990) telah melaporkan kelangsungan hidup yang buruk di antara peserta kanker payudara dengan golongan

3 atau B atau golongan darah non-O. Sebaliknya, Gates et al (2012) menemukan bahwa golongan darah ABO tidak terkait dengan kelangsungan hidup



kanker payudara. Namun, tubuh yang berkembang dari mekanisme yang masuk akal, termasuk peradangan, immunosurveillance untuk sel-sel ganas, adhesi intraseluler, dan pensinyalan membran telah diusulkan untuk menjelaskan hubungan antara golongan darah ABO dan metastasis tumor dan prognosis (Nozoe et al, 2004). Golongan darah ABO didefinisikan oleh kelompok karbohidrat yang ditampilkan pada permukaan sel darah merah dan melekat pada protein membran dan lipid. Tiga varian alel (A, B, dan O) dari satu gen pada kromosom 9q34, gen ABO, menentukan golongan darah seseorang dengan menyandikan tiga glikosiltransferase dengan kekhususan substrat yang berbeda. Selain ekspresinya pada permukaan sel darah merah, antigen darah ABO sangat diekspresikan pada permukaan banyak sel epitel, termasuk sel gastrointestinal, bronkopulmoner, urogenital, dan kulit (Hakomori, 1999; Le Pendu et al, 2001) . Perubahan ekspresi antigen ABO pada permukaan sel ganas, dibandingkan dengan epitel normal, telah terlihat untuk berbagai jenis tumor (Strauchen et al, 1980; Hakomori, 1999). Spesifisitas Glycosyltransferase memiliki implikasi luas, melampaui mendefinisikan golongan darah ABO. Glycoconjugate adalah mediator penting dari adhesi antar sel dan pensinyalan membran, dua proses yang tidak terpisahkan dari perkembangan dan penyebaran ganas (Hakomori, 1999). Selain itu, molekul-molekul permukaan ini dikenali oleh kekebalan inang respon dan mungkin memiliki peran dalam memfasilitasi immunosurveillance untuk sel-sel ganas (Hakomori, 2001).



Perubahan pada keadaan inflamasi inang karena antigen golongan darah dapat memberikan mekanisme lebih lanjut untuk menjelaskan hubungan

antara golongan darah dan perkembangan kanker usus besar. Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan antara peradangan kronis dan inisiasi ganas. Sebuah studi tentang United

Kingdom telah mengungkapkan bahwa dua polimorfisme nukleotida tunggal pada lokus ABO dikaitkan dengan kadar serum necrosis factor-alpha serum, sebuah sitokin inflamasi yang diketahui memodulasi apoptosis sel dan menghambat tumorigenesis (Locksley et al, 2001; Melzer et al, 2008). Selanjutnya, Pare et al (2008) menerbitkan sebuah penelitian yang menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik antara polimorfisme nukleotida tunggal di lokus ABO dan level plasma molekul adhesi antar sel 1, molekul yang secara klasik dikaitkan dengan berfungsinya respons inflamasi (Yang et al, 2005). Baru-baru ini, Barbalic et al (2010) dan Qi et al (2010) telah mereplikasi temuan ini untuk penanda serum inflamasi lainnya, seperti E-selectin dan P-selectin. Hasil ini mengungkapkan kemungkinan bahwa peradangan kronis secara signifikan terkait dengan inisiasi tumor dan metastasis dan menyarankan mekanisme potensial tambahan dimana golongan darah ABO dapat mempengaruhi kelangsungan hidup kanker.

Lebih lanjut, hilangnya ekspresi antigen golongan darah dengan transformasi maligna dan perkembangan tumor sedang dipertimbangkan sebagai mekanisme yang memungkinkan untuk hubungan antara golongan darah ABO dan kelangsungan hidup kanker usus besar dalam penelitian kami (Tauchi et al, 1991).



1, hilangnya ekspresi antigen golongan darah A dan B terjadi selama luka (Mackenzie et al, 1977). Dalam beberapa jam setelah cedera,

sel-sel epitel yang berdekatan dengan situs luka menunjukkan kehilangan antigen golongan darah. Setelah proses penyembuhan selesai, antigen diekspresikan lagi. Telah dihipotesiskan bahwa hubungan antara hilangnya ekspresi antigen golongan darah dan risiko metastasis sebagian dapat menjelaskan perbedaan yang diamati dalam kelangsungan hidup kanker usus. Memang, semakin banyak bukti menunjukkan bahwa kehilangan ekspresi golongan darah ABH dan / atau antigen Lea dikaitkan dengan tumor yang lebih agresif pada kanker payudara (Holdsworth et al, 1985; Costantini et al, 1990) dan serviks uterus (Davidsohn , 1972).

Kami mengakui keterbatasan analisis retrospektif kami. Pertama, populasi penelitian kami terdiri dari peserta kuning (populasi Cina), yang agak membatasi generalisasi hasil kami. Oleh karena itu, hasil penyelidikan lebih lanjut termasuk populasi yang lebih beragam (putih / hitam / coklat) dari lembaga lain diperlukan untuk mengkonfirmasi temuan kami. Selain itu, tidak semua pasien telah melakukan pemindaian tomografi atau pencitraan resonansi magnetik pada dada dan / atau otak pada saat diagnosis, dan ada kemungkinan bahwa beberapa pasien memiliki penyakit asimtomatik pada saat perawatan primer. Namun, ini akan memiliki pengaruh negatif, jika ada, pada kelangsungan hidup.

Singkatnya, hasil kami menunjukkan hubungan antara golongan darah ABO dan kelangsungan hidup kanker usus besar. Dibandingkan dengan pasien dengan golongan darah non-AB (golongan darah A, B, dan O), pasien dengan golongan darah AB lebih cenderung memiliki kelangsungan hidup yang lebih baik. Dampak

darah ABO pada potensi ganas dan prognosis pada pasien dengan kanker



usus besar tetap merupakan bidang penelitian yang menarik, yang memerlukan penyelidikan tambahan.

Pada journal The Role of The Histo Blood ABO Grup in Cancer

Lebih dari 60 tahun telah berlalu sejak laporan pertama tentang hubungan antara antigen dan antigen histoblood ABO dan meskipun banyak publikasi yang menyelidiki peran ekspresi antigen dalam risiko atau hasil kanker, temuan awal bahwa individu dengan golongan darah A berada pada peningkatan risiko kanker perut didukung oleh meta-analisis baru-baru ini yang mencakup 15.843 kasus dan 1.421.740 kontrol [18]. H. pylori, karsinogen yang dikenal untuk kanker lambung, mematuhi antigen A, yang dapat menjelaskan bagaimana individu dengan golongan darah A mengalami peningkatan risiko. Untuk kanker pankreas, hubungan antara golongan darah non-O dan risiko kanker telah ditetapkan baik melalui golongan darah maupun dengan mengevaluasi SNP rs505922; infeksi oleh H. pylori juga dapat berperan dalam kanker pankreas. mengubah respon inflamasi dari lingkungan mikro dan mempromosikan perkembangan tumor [98]. Data untuk kanker lain kurang jelas, dengan beberapa meta-analisis menemukan asosiasi antara golongan darah non-O dan risiko kanker sementara yang lain tidak menemukan hubungan [19,23]. Meskipun penelitian prospektif dengan ukuran sampel yang lebih besar dapat menentukan apakah ada hubungan antara golongan darah dan kanker, peningkatan pemahaman tentang fungsi antigen kelompok ABO histoblood akan menyediakan mekanisme yang dengannya jenis darah dapat memengaruhi etiologi



Akhirnya, kita harus mempertimbangkan bagaimana data ini dapat digunakan secara klinis: risiko yang terkait dengan golongan darah dapat

dipengaruhi oleh varian genetik lainnya dan berbagai faktor lingkungan, sehingga golongan darah tidak mungkin berguna sebagai penanda risiko, namun, metode untuk memblokir antigen ekspresi mungkin efektif dalam pencegahan atau perawatan pasien yang terpapar agen penyebab kanker seperti H. pylori.

Pada journal *The Relationship Between Blood Group and Colon Cancer in Shiraz Namazi Hospital During 2002-2011*.

Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki hubungan antara kelompok darah pasien dan kanker usus besar di rumah sakit Shiraz Namazi. Usia rata-rata pasien adalah 60,09 16,04. Tingkat kanker usus besar tertinggi adalah pada kelompok usia 49 - 75 (55,6 persen). Hasilnya konsisten dengan Babai et al. berjudul "Survei kejadian kanker selama periode 5 tahun (1998 - 2002) di provinsi Semnan berdasarkan catatan hasil kanker di masyarakat "(usia rata-rata orang yang menderita kanker pada kunjungan pertama adalah 59,41 19,08. Mereka juga konsisten dengan hasil dari studi Derakhshanfar et al. berjudul "studi epidemiologi kanker kolorektal di rumah sakit Ekbatan dan Besat Hamadan selama sepuluh tahun (1998 - 2008)". (Usia rata-rata pasien adalah 58,67 14,31, dan 50,3 persen pasien berada dalam kelompok usia 40 hingga 65 tahun). Hasil kami juga mengkonfirmasi hasil penelitian Esna-Ashari et al yang berjudul "prevalensi kanker kolorektal menurut data bertahan hidup di Iran pada tahun 2007" (usia rata-rata pasien dengan kanker kolorektal adalah 58,13 14,74).

Fakta bahwa sebagian besar kasus penyakit ini berada dalam kisaran usia 49

menunjukkan penyakit ini jelas terkait dengan usia sehingga jumlah dengan ketidaknyamanan meningkat dengan bertambahnya usia. Tingkat



kanker usus besar yang lebih tinggi pada kelompok usia 23 - 49 tahun (25,1%) dibandingkan dengan kelompok usia 75 tahun (19,3 persen) dapat dikaitkan dengan fakta bahwa masyarakat Iran lebih muda daripada masyarakat Barat. Peningkatan kebiasaan berbahaya yang memicu kanker pada populasi muda dapat menjadi kemungkinan penyebab kanker usus besar pada populasi muda Iran. Ada kemungkinan juga bahwa generasi tua saat ini telah terpapar pada faktor-faktor risiko lingkungan yang kurang. Tingkat tertinggi kanker usus diamati pada pria (60,4%). Ini konsisten dengan hasil penelitian oleh Ghadir et al. berjudul "temuan diagnostik kolonoskopi pada pasien yang menjalani kolonoskopi di rumah sakit Qom Hazrat-e-Masooome selama 2007 - 2008" (279 pasien, 55,8 persen adalah laki-laki). Ini juga mengkonfirmasi hasil Esna-Ashari et al. studi (26,2 persen adalah laki-laki dan 73,8 persen adalah laki-laki).

Menurut hasil penelitian ini, sebagian besar kasus kanker usus besar terlihat pada pria. Perbedaan tersebut dapat dikaitkan dengan kondisi lingkungan pria, gizi, pekerjaan, status fisiologis, dan sosial dan budaya. kondisi. Statistik Iran menunjukkan bahwa wanita memiliki populasi yang lebih besar daripada pria, jadi perbedaan ini menunjukkan bahwa pria lebih rentan terhadap kanker klon daripada wanita. Sebagian besar kasus kanker usus besar dalam penelitian ini menikah (72,2 persen). Ini bisa terkait dengan masalah yang membuat kelompok yang sudah menikah menjadi stres dan membuat mereka rentan terhadap banyak penyakit termasuk kanker.



asil penelitian ini menunjukkan bahwa frekuensi tertinggi kanker usus mati pada kasus dengan golongan darah O + (47,8%) dan B + (26,9%).

Dibandingkan dengan frekuensi populasi umum, ini menunjukkan peningkatan yang signifikan. Analisis menunjukkan hubungan yang signifikan antara kelompok darah dan kanker usus besar. ($P = 0,001$). Sebagian besar pasien dengan kanker usus besar (90,4%) memiliki Rh positif, yang hampir sejalan dengan frekuensi Rh-positif pada populasi umum (92,3 persen). Hasil penelitian menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara kesehatan reproduksi dan kanker usus besar ($P > 0,05$).

Penelitian Khalili menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara kelompok darah B dan risiko keseluruhan kanker usus besar. Namun, tidak ada mekanisme biologis yang jelas yang akan menjelaskan hubungan diferensial kelompok B dibandingkan dengan antigen kelompok A dengan kanker. Diambil bersama-sama dengan kurangnya hubungan serupa antara golongan darah AB dan risiko keseluruhan kanker usus besar, temuan ini untuk golongan darah B kemungkinan karena kebetulan. Terakhir, hasil ini tidak mendukung hubungan antara golongan darah ABO dan risiko kanker kolorektal.

Peran faktor genetik dalam etiologi banyak penyakit termasuk kanker telah diselidiki dan ditentukan dalam banyak penelitian (11-15). Salah satu faktor genetik adalah golongan darah. Hasil penelitian ini menunjukkan frekuensi yang lebih tinggi untuk kasus kanker pada golongan darah O + dibandingkan pada kelompok lain, dan hubungan yang signifikan antara kanker usus besar dan kelompok darah subyek. Ini menunjukkan bahwa golongan darah, sebagai faktor genetik, dapat



akan kesehatan mental dan penyakit. Ini konsisten dengan penelitian lain yang menemukan orang dengan golongan darah A lebih rentan

terhadap penyakit jantung koroner. Ini juga mengkonfirmasi hasil Abdollahi et al. berjudul "Asosiasi antara golongan darah ABO dan faktor risiko kardiovaskular pada populasi umum di provinsi Golestan, Iran" yang menunjukkan bahwa "golongan darah O paling sering di antara subjek, dan orang dengan golongan darah A memiliki riwayat keluarga dengan penyakit jantung lebih sering. daripada orang dengan golongan darah lain". Wolpin BM secara terpisah meneliti hubungan antara tipe darah ABO dan risiko kejadian kanker pankreas dalam dua studi kohort prospektif yang besar dan independen (studi kesehatan perawat dan studi tindak lanjut profesi kesehatan juga). Dalam dua populasi besar yang independen, golongan darah ABO secara bermakna dikaitkan dengan risiko kanker pankreas.

Xie J menggunakan dua kohort besar di AS untuk memeriksa hubungan antara golongan darah ABO dan kejadian kanker kulit, termasuk melanoma, squamous cell carcinoma (SCC), dan basal cell carcinoma (BCC). Hasilnya menunjukkan pada dua populasi independen yang besar, golongan darah non-O dikaitkan dengan penurunan risiko kanker kulit. Asosiasi secara statistik signifikan untuk kanker kulit non-melanoma. Studi X Cao menunjukkan bahwa golongan darah AB adalah prediktor optimal kanker usus besar. Peran faktor genetik sebagai penyebab prevalensi penyakit, termasuk kanker, telah dipelajari dalam banyak penelitian dan hubungan mereka satu sama lain telah terbukti. Salah satu faktor genetik adalah golongan darah. Berdasarkan hasil penelitian ini yang menunjukkan prevalensi tinggi golongan darah O + dibandingkan dengan golongan darah lainnya

ngan yang signifikan secara statistik antara golongan darah dan kanker ur, dipastikan bahwa golongan darah dapat dianggap sebagai salah satu



faktor genetik pada orang. Kesehatan mental dan penyakit. Misalnya, menurut penelitian Framingham, "Orang dengan golongan darah A lebih rentan terhadap penyakit arteri koroner" (25). Selain itu, dalam penelitian Ali Akbar Abdollahi et al. untuk menentukan hubungan antara golongan darah ABO dan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular pada populasi umum provinsi Golestan, ditunjukkan bahwa "golongan darah O memiliki frekuensi paling tinggi dan golongan darah A memiliki lebih banyak keluarga riwayat penyakit jantung dibandingkan dengan golongan darah lain". Dalam sebuah studi oleh Bjorkholm, hasilnya menunjukkan perbedaan antara kelompok darah A dan O. Studi Sezik menunjukkan bahwa 48% dari pasien dengan sindrom HELLP memiliki golongan darah negatif O dan RH dan mereka berada pada risiko yang lebih besar untuk sindrom tersebut. Min Su et al. menunjukkan bahwa golongan darah B memiliki korelasi dengan penyakit jantung pada pria dan kanker pada sepertiga bagian atas kerongkongan. Studi oleh Engin et al. menunjukkan bahwa golongan darah A lebih umum pada pasien dengan kanker pankreas dan kelompok darah tampaknya menjadi agen pelindung terhadap kanker pankreas. Selain itu, orang dengan golongan darah O memiliki kelangsungan hidup yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang dengan golongan darah lainnya. Hasil yang diperoleh oleh Henderson et al. menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan kelompok darah lain, frekuensi golongan darah A lebih tinggi pada wanita dengan kanker ovarium.

Semua penelitian ini menunjukkan hubungan antara golongan darah dan tertentu dan mendukung hipotesis bahwa golongan darah dapat berperan jadian dan prevalensi beberapa penyakit.



Saat ini, metode pencegahan lebih diprioritaskan daripada metode pengobatan. Meningkatnya perkembangan ge-netics dapat membantu kami mengidentifikasi faktor-faktor yang membuat orang rentan terhadap penyakit.

Pada journal “ABO Blood Type and The Risk of Cancer – Finding from Shanghai Cohort Study”.

Penelitian prospektif ini dari kohort pria Cina paruh baya atau lebih tua menunjukkan risiko lebih rendah dari semua kanker untuk tipe darah B, serta risiko yang lebih rendah untuk kanker gastrointestinal termasuk perut dan kanker kolorektal untuk tipe darah B dan AB daripada tipe darah A. Sebaliknya, penelitian ini menunjukkan risiko kanker hati yang lebih tinggi untuk golongan darah AB dan risiko yang lebih rendah dari kanker kandung kemih untuk golongan darah B. Temuan ini konsisten dengan gagasan bahwa selain sel darah merah, antigen tipe darah ABO diekspresikan dalam sel epitel saluran pencernaan dan saluran kemih, dan menunjukkan peran golongan darah ABO dalam perkembangan kanker epitel di saluran pencernaan dan saluran kemih.

Selama beberapa dekade, peran antigen golongan darah ABO dalam perkembangan kanker telah diduga. Sejak laporan awal Aird et al dari asosiasi ulkus peptikum dan karsinoma gas-tric dengan golongan darah ABO, literatur yang banyak telah terakumulasi pada topik ini, dan telah dirangkum sebelumnya. Studi-studi sebelumnya, sebagian besar dilakukan pada populasi Barat, secara konsisten menunjukkan sekitar 20% risiko kanker lambung pada individu dengan golongan



Data dari populasi Cina jarang. Sebuah studi cross-sectional di Cina utara menunjukkan bahwa golongan darah A dikaitkan dengan risiko signifikan secara

statistik 30-40% lebih tinggi dari metaplasia usus atau displasia lambung, lesi praganas paling maju di perut, pada orang dengan golongan darah A dibandingkan pada mereka dengan golongan darah lain. Sebuah studi kohort prospektif baru-baru ini pada populasi Taiwan menunjukkan bahwa golongan darah A dikaitkan dengan 38% peningkatan risiko kanker lambung [16]. Penelitian ini menemukan 26% peningkatan risiko kanker lambung untuk golongan darah A dibandingkan dengan golongan darah B dan O (HR = 1,26, 95% CI = 1,06-1,51, P = 0,011), konsisten dengan temuan penelitian sebelumnya di Cina serta dalam populasi Barat.

Mekanisme untuk hubungan antara golongan darah ABO dan kanker lambung tidak sepenuhnya dipahami. Studi eksperimental telah menemukan bahwa antigen golongan darah spesifik (mis., Lewisb), produk gen golongan darah pada 19q13, memediasi keterikatan pada mukosa lambung manusia *H. pylori*, agen penyebab dalam gastritis aktif kronis, ulkus lambung dan ulkus duodenum dan adenokarsinoma lambung. Sel epitel manusia tipe O individu terikat secara signifikan lebih banyak *H. pylori* dan memiliki respon inflamasi yang lebih besar terhadap *H. pylori* daripada sel-sel orang dengan golongan darah lain. Bakteri *H. pylori* tidak dapat mengikat jaringan lambung yang tidak memiliki antigen Lewisb. Data ini menunjukkan bahwa ketersediaan reseptor *H. pylori* mungkin berkurang pada orang dengan golongan darah B dan fenotipe AB dibandingkan dengan golongan darah O. Studi eksperimental ini telah memberikan penjelasan biologis yang kuat untuk prevalensi ulkus peptikum yang lebih tinggi di antara individu



olongan darah O dari tipe A. Sebaliknya, risiko kanker lambung yang n terkait dengan golongan darah A dalam penelitian ini serta banyak

penelitian sebelumnya sangat berimplikasi pada mekanisme yang berbeda. Kontroversi peningkatan risiko kanker lambung di antara individu dengan golongan darah A sementara risiko tukak lambung yang tinggi di antara mereka dengan golongan darah O juga diamati dalam studi kohort lain di antara populasi Scandinavia. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menggambarkan mekanisme antara golongan darah ABO dan risiko kanker lambung.

Selain lambung, kami memperluas analisis kami ke seluruh saluran pencernaan. Mirip dengan kanker lambung, individu dengan golongan darah A mengalami peningkatan risiko kanker kolorektal yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan mereka yang memiliki golongan darah non-A. Temuan ini konsisten dengan laporan ringkasan sebelumnya pada populasi Barat dan studi prospektif di Taiwan. Studi eksperimental telah menunjukkan bahwa ekspresi antigen golongan darah ABO pada sel tumor usus besar, dan proliferasi dan motilitas sel sangat terkait dengan ekspresi antigen tipe darah A. Data ini menunjukkan keterlibatan langsung antigen golongan darah ABO dalam pengembangan dan metastasis kanker kolorektal.

Penelitian ini juga menunjukkan peningkatan insiden kanker pankreas di antara subyek dengan antigen tipe darah A atau B dibandingkan dengan mereka yang kekurangan antigen ini (mis., Golongan darah O). Meskipun tidak satu pun dari asosiasi ini yang mencapai signifikansi statistik karena relatif kecilnya jumlah kasus kanker pankreas, temuan ini konsisten dengan temuan Studi Kesehatan

dan Studi Tindak Lanjut Profesional Kesehatan.



Penelitian ini mencatat beberapa asosiasi baru antara golongan darah ABO dan risiko kanker hati dan kandung kemih. Subjek dengan golongan darah AB memiliki statistik 45% peningkatan risiko kanker hati yang signifikan. Dalam penyelidikan laboratorium, sel-sel tumor hepatocel-lular yang diturunkan pasien mengekspresikan antigen tipe darah pada permukaan sel mereka dan memiliki pola ekspresi yang berbeda dari sel-sel di jaringan hati nontumorous yang berdekatan, menunjukkan peran potensial dari antigen tipe darah ABO di transformasi hepatosit ganas. Hubungan yang kuat antara alkali fosfatase plasma, enzim hati, dan polimorfisme genetik dalam lokus ABO pada kromosom 9q34, selanjutnya mendukung hubungan biologis untuk golongan darah ABO dengan fungsi hati. Alternatif dalam keadaan inflamasi host karena antigen golongan darah ABO dapat memberikan mekanisme lebih lanjut untuk menjelaskan hubungan antara golongan darah dan risiko kanker hati. Infeksi kronis dengan hepatitis B adalah faktor penyebab utama untuk kanker hati pada populasi ini. Sebuah studi asosiasi genom-luas telah mencatat hubungan langsung polimorfisme nukleotida sin-gle di lokus ABO ke level serum tumor necrosis factor-alpha, sebuah sitokin inflamasi yang diketahui memodulasi risiko kanker hati. Meskipun bukti biologis kuat, hubungan statistik baru antara golongan darah AB dan risiko kanker hati perlu direplikasi dan dikonfirmasi pada populasi lain.

Pengamatan baru lain dari penelitian ini adalah berkurangnya risiko kanker kandung kemih untuk pria dengan golongan darah B relatif terhadap tipe A. Antigen



ABO secara konstitutif diekspresikan pada sel urothelial. Penelitian telah menunjukkan bahwa sebagian besar epitel transisional dari karsinoma kandung

kemih telah mengurangi ekspresi antigen tipe darah A atau kehilangan alel A. Pengurangan dalam ekspresi antigen A berkorelasi dengan invasif keganasan. Temuan patologis ini menunjukkan bahwa penentu antigen golongan darah ABO dapat memainkan peran penting dalam perkembangan kanker kandung kemih. Studi di masa depan diperlukan untuk memeriksa peran penentu antigen tipe ABO atau variasi genetik yang terkait erat dalam pengembangan kanker kandung kemih. Dalam penelitian ini populasi pria berusia 45-64 tahun saat pengambilan darah, 32% adalah golongan darah O, 31% golongan darah A, 27% golongan darah B, dan 10% golongan darah AB. Frekuensi yang sesuai di Cina selatan (n = 76.039) adalah 26%, 34%, 30%, dan 10% [34]. Di Cina Amerika (n = 37.822), sebagian besar imigran berasal dari Cina selatan, prevalensi golongan darah O, A, B, dan AB masing-masing adalah 42%, 27%, 25%, dan 6%. Kedua set frekuensi fenotip ABO berasal dari donor darah, yang dapat menjelaskan perbedaan dalam prevalensi golongan darah antara populasi penelitian kami dan penelitian sebelumnya. Penelitian ini memiliki beberapa kekuatan. Golongan darah ditentukan dengan menggunakan uji aglutinin standar untuk semua peserta penelitian saat perekrutan, yang menghindari golongan darah ABO yang tidak akurat dengan laporan diri. Desain prospektif penelitian meminimalkan bias seleksi potensial pada inklusi subyek penelitian karena status penyakit. Kuesioner komprehensif untuk pengumpulan perancu potensial dan informasi demografis pada awal memungkinkan untuk mengendalikan efek perancu potensial pada hubungan antara

darah ABO dan risiko kanker. Tindak lanjut dari peserta kohort untuk kanker dan kematian hampir lengkap, meminimalkan bias seleksi



potensial karena hilangnya tindak lanjut. Jumlah kasus kanker yang relatif besar memberikan kekuatan statistik yang cukup untuk memeriksa hubungan antara golongan darah ABO dan risiko kanker berdasarkan lokasi dan histologi. Analisis post hoc kami mengungkapkan bahwa penelitian ini memiliki kekuatan statistik 80% untuk mendeteksi rasio bahaya minimal 1,13 untuk total kanker, 1,16 untuk total karsinoma, 1,22 untuk kanker gastrointestinal, 1,37 untuk kanker lambung, dan 1,34 untuk kanker kolorektal yang terkait dengan golongan darah B membandingkan golongan darah A. Penelitian ini menunjukkan HR yang lebih tinggi dari nilai-nilai ini, menunjukkan kekuatan statistik yang cukup.

Keterbatasan utama dari penelitian ini adalah ukuran sampel yang relatif kecil dari kanker spesifik tertentu termasuk kanker pankreas, yang sebaliknya akan memberikan hasil yang lebih pasti. Kelemahan lain dari penelitian ini adalah beberapa perbandingan, yang dapat meningkatkan tingkat positif palsu untuk hubungan yang diamati. Jika kami menerapkan metode koreksi Bonferroni yang paling ketat untuk mengontrol beberapa perbandingan, nilai P kritis akan menjadi 0,002 jika kami menghitung semua lokasi kanker yang berbeda ($n = 21$). Di bawah asumsi nilai P tingkat kesalahan jenis dua sisi, hubungan antara golongan darah B dan risiko karsinoma mencapai tingkat signifikansi statistik. Namun, hipotesis kami bahwa golongan darah A dikaitkan dengan risiko tinggi kanker pada saluran pencernaan didukung oleh mekanisme biologis potensial dan penelitian sebelumnya, sehingga mungkin tidak memerlukan kriteria ketat seperti itu.



usan lain adalah hanya peserta laki-laki dengan rentang usia yang sempit, temuan ini mungkin tidak secara langsung berlaku untuk populasi umum.

Studi yang dilakukan di antara populasi lain, misalnya, wanita dan / atau kelompok usia yang lebih muda, diperlukan untuk mereplikasi temuan penelitian.

Singkatnya, penelitian ini menunjukkan variasi dalam risiko karsinoma dan adeno-karsinoma oleh berbagai jenis darah ABO. Dibandingkan dengan golongan darah A, laki-laki Cina dengan golongan darah B memiliki risiko kanker gastrointestinal dan kanker kandung kemih yang secara statistik lebih rendah, sementara mereka yang memiliki golongan darah AB berisiko lebih tinggi terkena kanker hati.

