



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Mutasi Gen KRAS Ekson 2 Kodon 12 dan 13 Pada Pasien Kanker Kolorektal di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Tahun 2018-2019



Angelynn Rachelle Ormand<sup>1</sup>, Made Winarsa Ruma<sup>2</sup>,  
Ni Putu Ekawati<sup>3</sup>, I Made Mulyawan<sup>4</sup>, Ni Nyoman Ayu Dewi<sup>2\*</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Colorectal cancer is commonly found to be regulated by the KRAS gene mutation. Studies reporting the occurrence of mutations in the KRAS gene in Indonesia are still limited. The purpose of this study was to determine the prevalence and characteristics of mutations in the KRAS gene exon 2 codon 12 and codon 13 in colorectal cancer patients at Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar-Bali.

**Methods:** This study used a quantitative descriptive method with a cross-sectional design. The sample used in this study was the Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE) sample of colorectal cancer patients in year 2018-2019. KRAS gene mutations were identified using PCR and sequencing method. Univariate analysis was used to display data in proportions or graphics with the Microsoft Excel application.

**Results:** A total of 50 colorectal cancer samples were examined. The majority of patients were aged  $\geq 50$  years

(76.0%) and male (62.0%). Based on histopathology, the majority cases were adenocarcinoma (80%) and mostly were left tumor location (64.0%). The results of sequencing showed mutations in the KRAS gene that 6 cases of exon 2 codon 12 mutations (13.63%) and 3 cases of exon 2 codon 13 mutations (6.8%); with features of 5 cases (11.36%) of G12D mutations and 1 case (2.27%) of G12V mutation and all the 3 mutations in the KRAS gene exon 2 codon 13 were G13D (6.81%).

**Conclusion:** This study concluded that exon 2 KRAS gene mutations in colorectal cancer patients at Prof. dr. I.G.N.G Ngoerah in 2018-2019 can be identified by the characteristics of the type of mutation, namely G12D followed by G12V and G13D. The types of mutations sequentially from the most frequent are G12D, G12V, and G13D. Further studies are needed to identify the correlation of this mutation with clinicopathology of colorectal cancer.

**Keywords:** Colorectal Cancer, Codon 12, Codon 13, KRAS Gene Mutation.

**Cite This Article:** Ormand, A.R., Ruma, M.W., Ekawati, N.P., Mulyawan, I.M., Dewi, N.N.A. 2023. Mutasi Gen KRAS Ekson 2 Kodon 12 dan 13 Pada Pasien Kanker Kolorektal di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Tahun 2018-2019. *Intisari Sains Medis* 14(1): 243-248. DOI: [10.15562/ism.v14i1.1582](https://doi.org/10.15562/ism.v14i1.1582)

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Kanker kolorektal umumnya ditemukan diregulasi oleh mutasi gen KRAS. Studi yang melaporkan kejadian mutasi pada gen KRAS di Indonesia masih terbatas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi dan karakteristik mutasi gen KRAS ekson 2 kodon 12 dan 13 pada pasien kanker kolorektal di RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah tahun 2018-2019.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode deskriptif kuantitatif dengan desain potong lintang. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sampel *Formalin-Fixed Paraffin-Embedded* (FFPE) pasien kanker kolorektal tahun 2018-2019. Penilaian mutasi gen KRAS dengan metode PCR dan *sequencing*. Analisis univariat digunakan untuk menampilkan

data dalam bentuk persentase ataupun grafik dengan aplikasi Microsoft Excel.

**Hasil:** Total 50 sampel kanker kolorektal diperiksa. Mayoritas pasien berusia  $\geq 50$  tahun (76,0%) dan laki-laki (62,0%). Berdasarkan histopatologi mayoritas ditemukan tipe *Adenocarcinoma* (80%) dan lokasi tumor bagian kiri (64,0%). Hasil pemeriksaan *sequencing* menunjukkan mutasi gen KRAS diperoleh 6 kasus mutasi ekson 2 kodon 12 (13,63%) dan 3 kasus mutasi ekson 2 kodon 13 (6,8%) dengan karakteristik mutasi yaitu 5 kasus (11,36%) mutasi tipe G12D dan 1 kasus (2,27%) mutasi tipe G12V dan 3 mutasi pada gen KRAS ekson 2 kodon 13 yaitu tipe G13D (6,81%).

**Simpulan:** Penelitian ini menyimpulkan bahwa mutasi gen KRAS ekson 2 pada pasien kanker kolorektal

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia;

<sup>2</sup>Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia;

<sup>3</sup>Department Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia;

<sup>4</sup>Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia;

\*Korespondensi:

Ni Nyoman Ayu Dewi;

Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia;

[ayu.dewi@unud.ac.id](mailto:ayu.dewi@unud.ac.id)

Diterima: 05-12-2022

Disetujui: 02-02-2023

Diterbitkan: 30-03-2023

di RSUP Prof. dr. I.G.N.G Ngoerah tahun 2018-2019 dapat diidentifikasi dengan karakteristik jenis mutasi yaitu G12D diikuti G12V dan G13D. Jenis mutasinya secara berurutan dari yang paling sering adalah

G12D, G12V, dan G13D. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi korelasi mutasi ini dengan klinikopatologi kanker kolorektal.

**Kata kunci:** Kanker Kolorektal, Kodon 12, Kodon 13, Mutasi Gen KRAS.

**Sitasi Artikel ini:** Ormand, A.R., Ruma, M.W., Ekawati, N.P., Mulyawan, I.M., Dewi, N.N.A. 2023. Mutasi Gen KRAS Ekson 2 Kodon 12 dan 13 Pada Pasien Kanker Kolorektal di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Tahun 2018-2019. *Intisari Sains Medis* 14(1): 243-248. DOI: [10.15562/ism.v14i1.1582](https://doi.org/10.15562/ism.v14i1.1582)

## PENDAHULUAN

Angka morbiditas dan mortalitas kanker masih tinggi. Kanker kolorektal adalah jenis kanker yang mayoritas terjadi di negara berkembang, termasuk Indonesia. Berdasarkan data tahun 2018 dari *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), kanker kolorektal merupakan kanker dengan insiden terbanyak ketiga di dunia, terhitung sebesar 10,2%. Di samping itu, angka mortalitas kanker kolorektal saat ini adalah sebesar 6,1% pada bagian kolon dan 3,9% pada kanker rektum. Di Indonesia, berdasarkan data epidemiologi insiden kanker kolorektal nomor ke 4 kasus kanker tertinggi. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Nasional oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), mencatat angka prevalensi kanker kolorektal di Indonesia pada tahun 2018 sebesar 1,8% berdasarkan diagnosis dokter. Hal tersebut meningkat dibandingkan dengan angka prevalensi kanker kolorektal di Indonesia tahun 2013 yaitu hanya 1,4%.<sup>1</sup>

Perkembangan dalam teknologi genetika telah berhasil membuka berbagai faktor risiko seperti mutasi genetik dan epigenetik yang terkait dengan kanker kolorektal.<sup>1</sup> Ketidakstabilan kromosom dan mikrosatelit, serta metilasi pada CpG island (5'-C-phosphate-G-3' island) ditemukan berhubungan dengan kanker kolorektal. Serupa dengan jenis kanker lain, perkembangannya secara umum disebabkan oleh mutasi pada *tumor suppressor genes* dan protoonkogen yang meregulasi kanker kolorektal.<sup>2</sup> Mutasi genetik tersebut berdampak pada perubahan proses proliferasi, migrasi, diferensiasi, adhesi, apoptosis, stabilitas, serta perbaikan *deoxyribonucleic acid* (DNA). Mutasi gen KRAS yang berperan

sebagai protoonkogen kemungkinan terjadi sekitar 85%. Gen KRAS yang mengalami mutasi mengalami gangguan peralihan antara keadaan aktif dan tidak aktif, menyebabkan transformasi sel dan resistensi terhadap kemoterapi dan *targeted therapy* untuk *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR).<sup>3</sup> Mutasi gen KRAS yang sering terjadi pada jaringan kanker kolorektal terutama pada kodon 12 dan 13. Pemahaman tentang kejadian mutasi gen dan interaksinya dapat memberi gambaran akan peran mutasi gen KRAS dalam perkembangan tumor pada kanker kolorektal.

Berlatarbelakang temuan tersebut maka penulis tertarik melakukan penelitian ini yang bertujuan untuk mengevaluasi mutasi gen KRAS ekson 2 kodon 12 dan 13 pada kanker kolorektal di RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah sebagai salah satu rumah sakit rujukan akhir untuk kanker di Indonesia.

## METODE

### Desain dan Populasi Penelitian

Penelitian deskriptif observasional dengan desain *cross-sectional* dilakukan dengan mengumpulkan data primer dari subjek penelitian yang dilakukan di Laboratorium Biomedik Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Denpasar pada bulan September sampai November 2022.

Pasien kanker kolorektal di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah pada tahun 2018-2019 merupakan populasi penelitian ini. Sampel dalam penelitian ini adalah sampel *Formalin-Fixed Paraffin-Embedded* (FFPE) yang disimpan di Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, yang secara histologis dikonfirmasi sebagai

spesimen kanker kolorektal pada tahun 2018-2019. Kriteria inklusi meliputi semua penderita kanker kolorektal yang ditegakkan secara histopatologis pada tahun 2018-2019, mempunyai catatan medis (data klinis, histopatologi) yang lengkap, dan sampel FFPE pasien kanker kolorektal yang dikonfirmasi dalam kondisi baik oleh dokter patologi anatomi. Pemilihan sampel dilakukan dengan teknik *total sampling*.

### Prosedur dan Pengukuran Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini meliputi ada tidaknya mutasi gen KRAS ekson 2 kodon 12 dan kodon 13. Metode pemeriksaan PCR dan *sequencing* digunakan untuk menentukan mutasi gen KRAS dari DNA yang diekstraksi dari sampel FFPE kanker kolorektal. Ekstraksi DNA dilakukan menggunakan Black Prep FFPE DNA Kit, Analytic Jena, dari sampel FFPE yang telah disiapkan. Selanjutnya, amplifikasi DNA dilakukan dengan PCR menggunakan primer KRAS dengan *primer forward* 5'GGTACTGGTGGAGTATTTGATAGT G'3 dan *primer reverse* 5'CATGAAAATGGTCAGAGAAACC'3. Karena proses akan dilakukan dalam suhu tinggi, buffer yang digunakan adalah *buffer* TBE yang memiliki sifat tahan panas, kapasitas *buffering* tinggi, dan menghasilkan visualisasi pita DNA lebih baik pada DNA yang berat molekulnya rendah.<sup>4</sup> Proses visualisasi fragmen DNA dilakukan menggunakan gel elektroforesis.

Proses identifikasi mutasi gen KRAS pada ekson 2 dilakukan dengan *sequencing* di Genetika Science Jakarta. *Sequencing* dilakukan menggunakan BigDye (Applied Biosystems). Sebelum dilakukan pembacaan sekuens basa DNA hasil *sequencing*, untuk menentukan gen

target yang sesuai, dilakukan pemeriksaan konfirmatif dengan *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST). Kemudian dilakukan analisis pembacaan elektroferogram.

### Pengolahan dan Analisis Data

Data diolah menggunakan perangkat lunak Microsoft Excel, dianalisis secara univariat, kemudian dilaporkan sebagai tabel atau grafik prevalensi dan/atau karakteristik mutasi gen KRAS ekson 2 kodon 12 dan 13.

## HASIL

### Karakteristik Sampel

Pasien kanker kolorektal yang tercatat di Departemen Patologi Anatomi RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah pada tahun 2018-2019 dan dijadikan sampel untuk penelitian ini terdapat sebanyak 50 orang. Karakteristik sampel ditampilkan pada Tabel 1.

Gen KRAS ekson 2 kodon 12 dapat dilihat pada urutan basa GGT yang diberi tanda kotak hitam dan kodon 13 dengan urutan GGC ditandai dengan kotak hitam garis putus-putus (Gambar 1).

### Analisis Fragmen DNA

Hasil PCR divisualisasi melalui elektroforesis gel ditunjukkan pada Gambar 2. Garis putih paling bawah menunjukkan panjang 100 bp, di atasnya 200 bp, di atasnya lagi 300 bp, dan seterusnya. Visualisasi pita DNA masing-masing sampel ditunjukkan dengan garis-garis putih di masing-masing kolom sebelah kanan dari marker DNA. Untuk mengetahui apakah gen yang diamplifikasi sudah sesuai dengan gen target, dilakukan membandingkan tinggi dari pita sampel DNA dengan marker DNA yang berada di paling kiri. Panjang amplikon/hasil PCR adalah 288 bp.

Dalam pengulangan proses PCR beberapa kali dengan optimasi formula yang bervariasi, didapatkan bahwa dari 50 sampel terdapat 6 sampel yang DNANYA tidak dapat tervisualisasi dengan baik yaitu *band* tidak terlihat (negatif) dan sangat tipis. Visualisasi yang tidak bagus ini terjadi karena kemungkinan DNA yang mengalami degradasi sebagai konsekuensi dari penggunaan sampel yang berupa FFPE.<sup>5</sup>

**Tabel 1.** Karakteristik sampel penelitian.

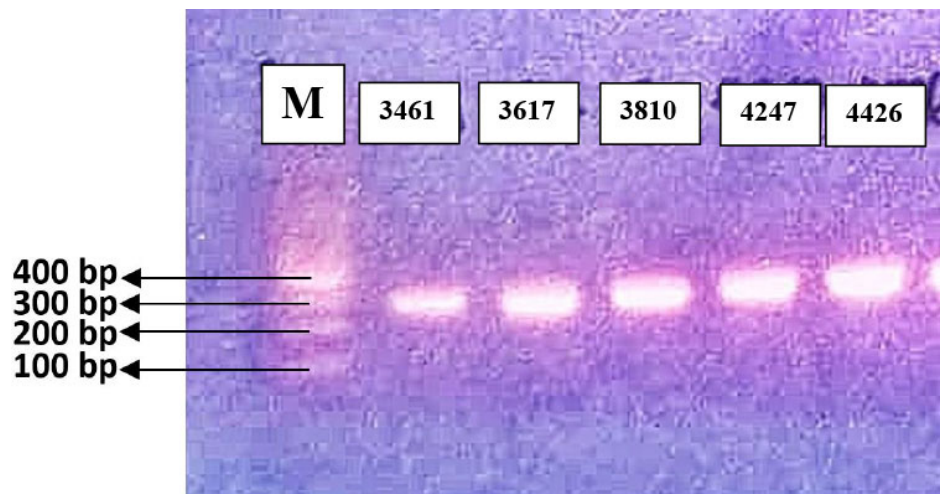
Karakteristik Dasar	N (%)
<b>Usia</b>	
<50 tahun	12 (24,0)
≥50 tahun	35 (79,5)
<b>Jenis Kelamin</b>	
Laki-laki	31 (62,0)
Perempuan	19 (38,0)
<b>Histologi</b>	
Adenocarcinoma	40 (80,0)
Mucinous adenocarcinoma	7 (14,0)
Signet ring carcinoma	3 (6,0)
<b>Lokasi Tumor</b>	
Kiri	32 (64,0)
Kanan	18 (36,0)
<b>Total</b>	50 (100)

```

10381 attgaat ttt gtaaggatt ttgaaataat ttttcatata aaggtaggt tgtattaataa
10441 ggtactgggt gagtatttga tagtgtatta accttatgtg tgacagttc taatatagtc
10501 acatttcoat tttttttatt ataaggootg ctgaaaaga ctgaatataa acctgtgggta
10561 gttggagctg gttggc tagg caagagtgc ttgacgatac agctaattca gaatcatttt
10621 gtggagcaat atgatccaac aatagaggta aatcttgttt taatatgcat attactggtg
10681 caggaccatt ctttgataca gataaagggt tctotgacca ttttcatgag taottattac
10741 aagataatta tgctgaaagt taagttatct gaaatgtacc ttgggtttca agttatatgt

```

**Gambar 1.** Urutan Basa Gen KRAS Ekson 2 dan Primer Forward serta Primer Reverse KRAS. Primer Forward dan Reverse berwarna ungu, gen KRAS ekson 2 kodon 12 dapat dilihat pada urutan basa GGT yang diberi tanda kotak hitam dan kodon 13 dengan urutan GGC ditandai dengan kotak hitam garis putus-putus.



**Gambar 2.** Visualisasi Fragmen DNA Melalui Elektroforesis Gel Agarosa.

### Analisis Sekuens Basa DNA

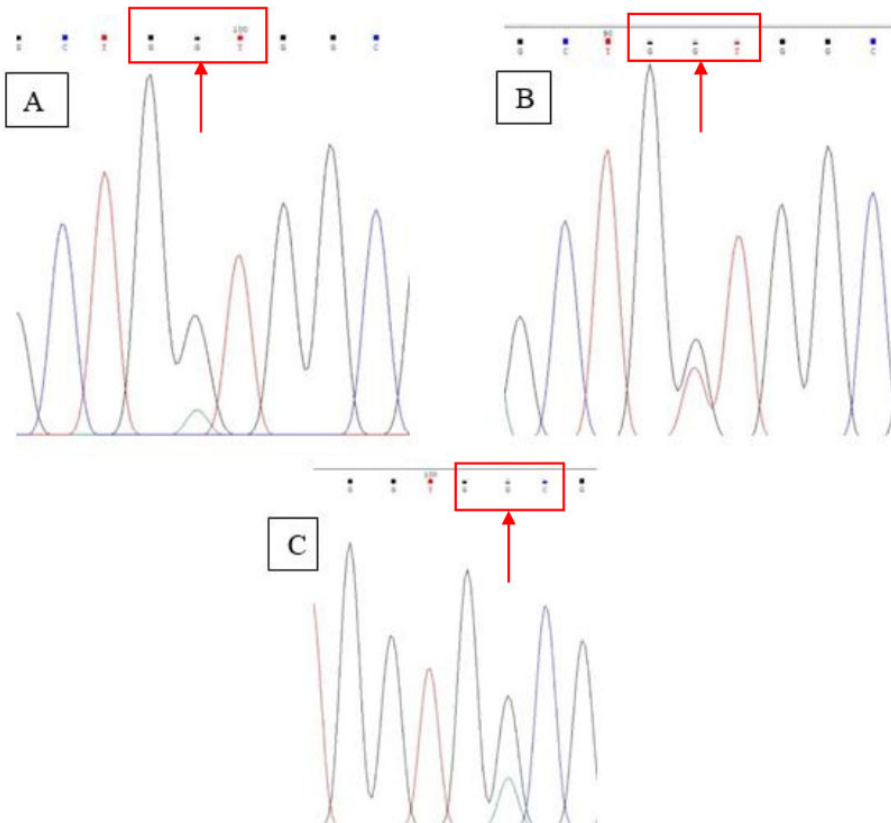
Pada proses BLAST dari 44 sampel kanker kolorektal, menunjukkan hasil gen sudah sesuai yaitu gen KRAS, dan hanya 6 sampel yang menunjukkan adanya mutasi pada kodon 12, yaitu G12D dengan jumlah 5 sampel dan 1 sampel dengan mutasi G12V, serta 3 sampel pada kodon 13 yaitu G13D. Hasil BLAST yang menunjukkan adanya mutasi dapat dilihat pada Gambar 3. Kesimpulan adanya mutasi pada sampel

tersebut didasari oleh hilangnya garis *alignment* antara sekuens basa DNA sampel dan sekuens basa pada basis data seperti yang ditandai kotak hitam pada Gambar 3. Basa yang menyusun kodon 12 sekuens sampel mengalami perubahan, yaitu dari G (guanin) menjadi A (adenosin). Hasil proses BLAST tidak dapat menunjukkan jenis mutasi yang terjadi. Beberapa jenis mutasi seperti heterozigot, mutant homozigot, atau *wild*

```

Query 53  AGGCCTGCTGAAAATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGC GATGGCGTAGGCAA 112
Sbjct 171  AGGCCTGCTGAAAATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGC GATGGCGTAGGCAA 230
Query 113  GAGTGCCTTGACGATACAGCTAAATTCAGAATCATTTTGTGGACGAATATGATCCAACAAT 172
Sbjct 231  GAGTGCCTTGACGATACAGCTAAATTCAGAATCATTTTGTGGACGAATATGATCCAACAAT 290
Query 173  AGAGG 177
Sbjct 291  AGAGG 295
    
```

**Gambar 3.** Mutasi G12D yang teridentifikasi melalui BLAST.



**Gambar 4.** Mutasi yang teridentifikasi melalui electropherogram hasil *direct sequencing*. A, Mutasi G12D (G→A); B, Mutasi G12V (G→T); dan C, Mutasi G13D (G→A).

**Tabel 2.** Prevalensi dan Karakteristik Mutasi KRAS.

Perubahan nukleotida	Perubahan Asam Amino	No. Kasus Mutasi n (%)
<b>KRAS (n=44)</b>		
KRAS Kodon 12		
GGT à G(G/A)T	p.G12D	5 (11,36)
GGT à G(G/T)T	p.G12V	1 (2,27)
KRAS Kodon 13		
GGC à G(G/A)C	p.G13D	3 (6,81)

*type* homozigot memerlukan analisis elektroferogram hasil *sequencing* masing-masing sampel.

Hasil elektroferogram dapat dijabarkan pada Tabel 2. Pada elektroferogram hasil *direct sequencing* dari 44 sampel ditemukan 3 sampel yang mengalami

mutasi, yaitu 1 mutasi G12D dan 5 mutasi G12V. Mutasi yang teridentifikasi melalui elektroferogram hasil *direct sequencing* ditunjukkan pada Gambar 4. Kesimpulan adanya mutasi pada sampel tersebut didasari oleh adanya dua puncak grafik berbeda warna dan

perubahan pada sekuens nukleotida penyusun kodon 12. Pada Gambar 4B, elektroferogram menunjukkan hasil yang konsisten dengan hasil BLAST (Gambar 3) yaitu menunjukkan adanya mutasi. Pada Gambar 4B dapat dilihat bahwa basa nukleotida A (adenosin) menyerap lebih banyak warna sehingga lebih terpresentasikan pada sekuens basa yang terbaca. Penyerapan warna yang lebih banyak ini juga menyebabkan hasil di BLAST tertulis sekuens basa yang lebih banyak menyerap warna. Pada sampel ini terjadi mutasi G12D yang ditandai dengan perubahan asam amino glisin (GGT) ke asam aspartat (GAT).

Elektroferogram yang ditunjukkan pada Gambar 4 A dan B adalah dari sampel yang sebelumnya tidak terlihat mengalami mutasi pada proses BLAST. Pada Gambar 4A dapat dilihat bahwa sebenarnya terjadi perubahan basa dari G (guanin) menjadi A (adenosin). Namun basa nukleotida G (guanin) menyerap lebih banyak warna sehingga lebih terpresentasikan pada sekuens basa yang terbaca. Pada Gambar 4B dapat dilihat bahwa sebenarnya terjadi perubahan basa dari G (guanin) menjadi T (timin). Namun basa nukleotida G (guanin) menyerap lebih banyak warna sehingga lebih terpresentasikan pada sekuens basa yang terbaca. Gambar 4C menunjukkan bahwa terjadi perubahan basa dari G (guanin) menjadi A (adenosin), yang terjadi mutasi G13D.

Hasil penelitian ditemukan 6 dari 44 sampel mengalami mutasi pada gen KRAS ekson 2 kodon 12 (13,6%) dengan 5 mutasi G12D (11,36%) dan 1 mutasi G12V (2,27%), dan 3 dari 44 sampel mutasi pada gen KRAS ekson 2 kodon 13 (6,8%).

## PEMBAHASAN

Berdasarkan kategori usia, penelitian ini menunjukkan kejadian kanker kolorektal lebih banyak melibatkan kelompok usia 50 tahun ke atas (76%). Hal ini menunjukkan kesesuaian dengan publikasi sebelumnya bahwa sebagian besar dari penderita berusia lebih dari 50 tahun.<sup>6-8</sup> Penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2018-2019 menunjukkan hasil bahwa pasien kanker kolorektal mayoritas berada pada usia >50 tahun yaitu 79,5% dan 20,5% berada pada usia <50 tahun.<sup>9</sup> Ditinjau dari jenis kelamin,

kejadian kanker kolorektal ditemukan lebih banyak pada kelompok jenis kelamin laki-laki (62%). Hal ini juga menunjukkan kesesuaian dengan data yang dipublikasikan oleh *International Agency for Research on Cancer* pada tahun 2019 bahwa insiden rate terstandarisasi usia kanker kolorektal di dunia untuk laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan (23,6 dibandingkan 16,3 per 100.000 orang). Hasil penelitian juga konsisten pada data dari GLOBOCAN 2018 bahwa insiden rate terstandarisasi usia kanker kolorektal di Indonesia untuk laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan yaitu 7,7 dan 4,4 per 100.000 orang.<sup>3</sup> Data di atas menunjukkan bahwa kejadian kanker kolorektal secara konsisten lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan.

Distribusi lokasi tempat pertumbuhan tumor kanker kolorektal bisa terjadi bagian kiri (kanker kolorektal kiri/RCRC) yang dimana tumbuh dari kolon ascendens dan dua per tiga dari kolon transversum dan bagian kanan (kanker kolorektal/LCRC) yang dimulai dari sepertiga dari kolon transversum ke kolon descendens dan kolon sigmoid.<sup>10</sup> Pada penelitian ini didapatkan bahwa lokasi tumor lebih banyak tumbuh di bagian kiri (64%). Berdasarkan penelitian sebelumnya di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah (dahulu bernama RSUP Sanglah) tahun 2017, didapatkan bahwa lokasi tumor paling banyak ditemukan di rektosigmoid, yaitu sebanyak 11 kasus (25%), yang diikuti dengan 9 kasus berlokasi di rektum (20,5%).<sup>11</sup> Data statistik ACS menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian ini, dimana distribusi lokasi tumor terbanyak pada kolon (72%), kemudian pada rektum (28%).

Hasil penelitian menemukan 6 dari 44 sampel mengalami mutasi pada gen KRAS ekson 2 kodon 12 (13,6%) dengan 5 mutasi G12D (11,36%) dan 1 mutasi G12V (2,27%) dan 3 dari 44 sampel mutasi pada gen KRAS ekson 2 kodon 13 (6,8%). Berdasarkan RASCAL I dan II pada mutasi dari kodon 12 dengan jenis G12V (GàT) 21,9% dan 25,8% lebih tinggi dibandingkan hasil ditemukan pada penelitian ini.<sup>12</sup> Pada mutasi kodon 13

berdasarkan RASCAL I dan II diperoleh bahwa GàC pada jenis G13D yaitu 14,5% dan 24,8% yang lebih tinggi dibandingkan hasil yang ditemukan.

Penelitian ini memperoleh sebanyak 13,6% mutasi terjadi pada kodon 12 dan hanya 6,8% terjadi pada kodon 13. Serupa halnya juga dengan penelitian oleh,<sup>13</sup> melaporkan sebanyak 78,79% dari mutasi KRAS ekson 2 yang teridentifikasi terletak di dalam kodon 12; sedangkan 21,21% berada di dalam kodon 13. Penelitian Dewi dkk., melaporkan bahwa kejadian mutasi KRAS di tahun 2017 adalah sebesar 22,2%; dengan mutasi pada ekson 2 kodon 12 (jenis G12D yaitu 3,7% dan jenis G12V yaitu 7,4%) dan 13 (jenis G13D) adalah sebesar 11,1%.<sup>7</sup>

Meskipun hasil penelitian ini dapat mengindikasikan peran potensial mutasi gen KRAS ekson 2 kodon 12 dan 13 dalam patogenesis kanker kolorektal, penelitian masih memiliki kelemahan. Desain studi deskriptif belum dapat menjelaskan hubungan kausal antara mutasi gen KRAS ekson 2 kodon 12 dan 13 dengan kejadian kanker kolorektal, sehingga diperlukan studi lebih lanjut.

## SIMPULAN

Karakteristik mutasi gen KRAS ekson 2 kodon 12 dan 13 pada pasien kanker kolorektal di RSUP Prof. I.G.N.G. Ngoerah tahun 2018-2019 ditemukan mutasi KRAS dengan jenis G12D, G12V, dan G13D. Mutasi gen KRAS ekson 2 kodon 12 dan 13 dapat berkontribusi pada perkembangan kanker kolorektal. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi peran mutasi gen tersebut dalam patogenesis kanker kolorektal.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan laporan penelitian ini.

## PERSETUJUAN ETIK

Penelitian ini memperoleh izin dari Unit Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan nomor surat: 2546/UN14.2.2.VII.14/LT/2022 tertanggal 25 September 2022.

## PENDANAAN

Penelitian ini didanai dari DIPA PNBPU Universitas Udayana TA-2022 Nomor: B/78.309/UN14.4.A/PT.01.03/2022.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis bertanggung jawab dalam publikasi penelitian ini baik dari penyusunan kerangka konsep penelitian, pengumpulan data, analisis data, hingga interpretasi data dalam bentuk laporan penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Balitbangkes. Laporan Nasional Riskesdas. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018.
- Principi M, De Censi A. Prevention of colorectal adenomas. *Color Dis*. 2015; <https://doi.org/10.1111/codi.12817>.
- Chetty R, Govender D. Gene of the month: KRAS. *Journal of Clinical Pathology*. 2013. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201663>
- Mageldin S. Gel Electrophoresis - Principles and Basics [Internet]. Magdeldin S, editor. *Gel Electrophoresis - Principles and Basics*. InTech; 2012. Tersedia di: <http://www.intechopen.com/books/gel-electrophoresis-principles-and-basics> doi: 10.5772/2205
- Solassol J, Ramos J, Crapez E, Saifi M, Mangé A, Vianès E, et al. KRAS mutation detection in paired frozen and formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) colorectal cancer tissues. *Int J Mol Sci*. 2011; <https://doi.org/10.3390/ijms12053191>
- Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2015; <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>
- Dewi N, Sukmarini N, A.A.N.S. P, Rompis AY, Sumadi IWJ. The prevalence of KRAS and BRAF mutation in colorectal cancer patients in Bali. *Indones J Biotechnol*. 2022;27(1):29–35.
- Brahmantya IB, Satyarsa AB, Martianus R, Putri RC, Adiputra PA, Sudarsa IW. Hubungan Pengetahuan dengan Sikap Siswa Sekolah Menengah Atas Di Kota Denpasar Terkait Pencegahan Penyakit Kanker Kolorektal. *E-Jurnal Medika Udayana*. 2018;7(12):1-5.
- Astuti NSA, Rafli R, Zeffira L. Profil dan Kesintasan Penderita Kanker Kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Heal Med J [Internet]*. 2019;1(1):45–9. Tersedia di: <https://jurnal.unbrah.ac.id/index.php/heme/article/view/218> doi: 10.33854/heme.v1i1.218
- Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterol Res [Internet]*. 2018;11(4):264–73. Tersedia di: <http://www.gastrores.org/index.php/Gastrores/article/view/1062> doi: 10.14740/gr1062w

11. Pranata AANS, Dewi NNA, Surudarma IW, Sumadi IWJ. Karakteristik Pasien Kanker Kolorektal Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Tahun 2017. *Karakteristik Pasien Kanker Kolorektal Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Tahun 2017*. *J Med Udayana*. 2021;10(3):53–7.
12. Arrington AK, Heinrich EL, Lee W, Duldulao M, Patel S, Sanchez J, et al. Prognostic and predictive roles of KRAS mutation in colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012. <https://doi.org/10.3390/ijms131012153>
13. Liu Z, Gu Y, Yu F, Zhou L, Cheng X, Jiang H, et al. The Number of Intraoperative Intestinal Venous Circulating Tumor Cells Is a Prognostic Factor for Colorectal Cancer Patients. Zhang Z, editor. Evidence-

Based Complement Altern Med [Internet]. 2022;2022:1–13. Tersedia di: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2022/4162354/> doi: 10.1155/2022/4162354



This work is licensed under a Creative Commons Attribution