Volume 4. Nomor 2. April 2022

TMJ

Tarumanagara Medical Journal

UNTAR
FAKULTAS
KEDOKTERAN

p-ISSN 2654-7147
e-ISSN 2654-7155

Publikasi oleh:
Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara
Jl. Letjen S. Parman no.1, Jakarta Barat
tmj@fk.untar.ac.id

DEWAN REDAKSI

Penanggung Jawab Wiyarni Pambudi

Ketua redaksi Octavia Dwi Wahyuni

Anggota redaksi Clement Drew

Mitra Bebestari

Arlends Chris	(Universitas Tarumanagara)
David Limanan	(Universitas Tarumanagara)
Erick Sidarta	(Universitas Tarumanagara)
Ernawati	(Universitas Tarumanagara)
Herwanto	(Universitas Tarumanagara)
Idawati Karjadidjaja	(Universitas Tarumanagara)
Meilani Kumala	(Universitas Tarumanagara)
Novendy	(Universitas Tarumanagara)
Paskalis Andrew Gunawan	(Universitas Tarumanagara)
Rebekah Malik	(Universitas Tarumanagara)
Ria Buana	(Universitas Tarumanagara)
Sari Mariyati Dewi Nataprawira	(Universitas Tarumanagara)
Susy Olivia Lontoh	(Universitas Tarumanagara)
Tjie Haming Setiadi	(Universitas Tarumanagara)
Velma Herwanto	(Universitas Tarumanagara)
Wiyarni Pambudi	(Universitas Tarumanagara)

Sekretariat administrasi

Clement Drew

Alamat redaksi

Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara
Jl. Letjen. S. Parman no. 1
Jakarta Barat 11440
Telp. 021. 5671781
Fax. 021. 5663126 u.p Tarumanagara Medical Journal

DAFTAR ISI

ARTIKEL ASLI

Hubungan pola aktivitas fisik dengan indeks massa tubuh (IMT) dan lingkar pinggang pengunjung usia dewasa di Puskesmas Kecamatan Kalideres Jakarta Barat 187 - 193

Adella Syahputri dan Idawati Karjadidjaja

Hubungan penggunaan kosmetik bedak padat terhadap kejadian akne vulgaris pada mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara 194 - 201

Aenun Azkiya Inayati dan Hari Darmawan

Kepuasan ibu balita terhadap pelayanan kesehatan dengan kelengkapan dan ketepatan waktu imunisasi dasar 202 - 208

Alyn Kristiani dan Ernawati

Gambaran posisi tubuh dengan kejadian *low back pain* pada pemain sepeda *road bike* di Jakarta 209 - 215

Ananda Dante Putera Roberto, Tjie Haming Setiadi dan Susy Olivia Lontoh

Eksplorasi faktor-faktor yang memengaruhi motivasi belajar mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara tahap akademik 216 - 226

Angelica Novianti dan Yoanita Widjaja

Prevalensi dan determinan anemia pada ibu hamil di Puskesmas Grogol Petamburan Jakarta Barat periode 2019-2021 227 - 233

Audina Aliansa Dimas Tara dan Freddy Ciptono

Karakteristik pengguna media daring dalam praktik berbagi Air Susu Ibu (ASI) 234 - 245

Belinda Layrenshia dan Wiyarni Pambudi

Hubungan gaya belajar Honey & Mumford dengan hasil belajar mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara 246 - 251

Cindy Marcellina dan Enny Irawaty

Pengaruh kekurangan alat pelindung diri terhadap tingkat kecemasan tenaga kesehatan dalam memberikan pelayanan kepada pasien Covid-19 di RSUD Mukomuko 252 - 257

Ego Fernando dan Mochamat Helmi

Korelasi indeks massa tubuh dengan kadar profil lipid 258 - 265

Hadyan Prasetyaningtyas Putri dan Freddy Ciptono

Hubungan asupan gula dalam minuman bersoda terhadap obesitas pada dewasa usia 20-45 tahun di Puskesmas Kecamatan Jakarta Barat 266 - 272

Helen Limarda dan Alexander Halim Santoso

Pengaruh konsumsi coklat hitam dengan peningkatan fungsi memori verbal pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara angkatan 2018-2019 273 - 278

Ian Danarko dan Irawati Hawari

Prevalensi mutasi K-RAS pada karsinoma kolorektal di RS Mayapada tahun 2019-2020 279 - 284

Irisha Kirana Wiradisuria dan Sony Sugiharto

Hubungan tekanan darah sistolik saat admisi dengan tipe stroke pada pasien Instalasi Gawat Darurat (IGD) di RS swasta Jakarta Barat 285 - 291

Joshua Kurniawan dan Paskalis Andrew Gunawan

Hubungan lingkungan belajar dengan prestasi belajar mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara 292 - 297

Klinandhi Jason Aditya dan Rebekah Malik

Hubungan durasi penggunaan gawai dengan gangguan tidur di PAUD Harapan Ibu Kecamatan Duren Sawit tahun 2020 298 - 307

Margaretha Pramesthi Utari dan Fransiska Farah

Hubungan aktivitas fisik, pengetahuan, kesehatan mental dan asupan gizi dengan kejadian obesitas sentral 308 - 319

Mega Prima Pertiwi, Desiani Rizki Purwaningtyas dan Imawati Eka Putri

Perbandingan derajat gambaran CT-*scan* paru dengan derajat klinis pasien Covid-19 320 - 326

Michelle Yo dan Inge Friska Widjaya

Pola penggunaan obat antihipertensi pada lansia di Puskesmas Kecamatan Pulo Gadung periode Juli-Desember 2020 327 - 333

Miftahul Khaer dan Oentarini Tjandra

Analisis kepuasan pasien BPJS dan non BPJS terhadap pelayanan Kesehatan di Instalasi Rawat Inap RSI PKU Muhammadiyah Tegal 334 - 340

Moh Niko Fajrul Yakin dan Zita Atzmardina

Hubungan durasi menegmudi dengan risiko *suspect carpal tunnel syndrome* pada ojek *online* 341 - 348

Mutiara Fatika Sari dan Novendy

Hubungan derajat perokok dengan kejadian hipertensi pada pekerja konstruksi PT Takenaka Indonesia tahun 2020 349 - 356

Nanda Amelia dan Hari Sutanto

Hubungan status kognitif dengan tingkat kualitas hidup lansia di Panti Sosial Trena Wreda Kota Bengkulu 357 - 364

Pussof Yayazucah Titanic dan Marcella Erwina Rumawas

Analisis *cross reactivity* protein *precursor membrane* (prM) virus dengue endemic Indonesia dengan pendekatan imunoinformatik 365 - 373

Rizqy Lazuardy Hasan dan Erick Sidarta

Analisis evolusi dan imunogenisitas gen NA dari virus H3N2 endemik Indonesia tahun 2005-2018 secara *in silico* 374 - 383

Sari Mariyati Dewi Nataprawira, Erick Sidarta dan Triyana Sari

Gambaran tingkat pengetahuan, sikap dan perilaku mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara angkatan 2018 mengenai geohelminthiasis 384 - 391

Sebastian Giovanni dan Chrismerry Song

Gambaran ketepatan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara tahap akademik dalam melepas alat pelindung diri (APD) level III 392 - 397

Siti Dian Meylani dan Peter Ian Limas

Hubungan kecanduan internet dengan prestasi akademik pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara tahap akademik 398 - 407

Tamara Muliani dan Yoanita Widjaja

Hubungan antara durasi tidur dengan status gizi mahasiswa Fakultas Teknik Universitas Tarumanagara angkatan 2018 408 - 413

Vania dan Meilani Kumala

Tarumanagara Medical Journal
Vol. 4, No. 2, 279-284, April 2022

Prevalensi mutasi K-RAS pada karsinoma kolorektal di RS Mayapada tahun 2019-2020

Irisha Kirana Wiradisuria[1], Sony Sugiharto[2,*]

[1] Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia
[2] Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia
*korespondensi email: marias@fk.untar.ac.id

ABSTRAK

Karsinoma kolorektal adalah keganasan yang terjadi pada usus besar dan rektum. Di Indonesia, karsinoma kolorektal berada di posisi keempat kanker terbanyak. Mutasi gen K-RAS adalah mutasi gen yang paling sering ditemui pada karsinoma kolorektal. Gen tersebut memberikan instruksi untuk membuat protein K-Ras yang merupakan bagian dari jalur pensinyalan yang dikenal sebagai jalur RAS/MAPK. Pasien karsinoma kolorektal dengan mutasi gen K-RAS membuat pasien tidak terpengaruh oleh obat anti-EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Studi ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi mutasi K-RAS pada penderita karsinoma kolorektal. Studi ini bersifat deskriptif dengan desain potong lintang. Studi ini dilakukan pada pasien karsinoma kolorektal di RS Mayapada pada tahun 2019-2020. Sampel studi sebanyak 30 sampel yang diambil secara *consecutive sampling* dan dilihat apakah terjadi atau tidaknya mutasi gen K-RAS. Kriteria inklusi pada pasien ini adalah semua pasien karsinoma kolorektal di RS Mayapada selama periode penelitian, memiliki rekam medis lengkap termasuk pemeriksaan DNA *sequencing*. Pengambilan data mutasi K-RAS dilakukan melalui data rekam medis pasien. Hasil studi menunjukan bahwa 11 dari 30 pasien (36,7%) terdeteksi adanya mutasi gen K-RAS. Mutasi gen K-RAS yang ditemui pada kodon 12, 13, 61 dan 146, di mana mutasi paling banyak berada pada kodon 12 (4 dari 11 pasien), diikuti kodon 13 dan 61 (masing-masing sebanyak 3 orang).

Kata kunci: karsinoma kolorektal; mutasi gen K-RAS

PENDAHULUAN

Karsinoma kolorektal merupakan salah satu penyakit keganasan yang paling umum di seluruh dunia dan dinyatakan sebagai kanker yang paling mematikan setelah kanker paru-paru, hati dan lambung. Karsinoma kolorektal adalah kanker paling umum ketiga pada pria dan kanker paling umum kedua pada wanita. Pada tahun 2012, di seluruh dunia, diperkirakan ada 746.000 kasus baru pada pria (10,0% dari seluruh insiden kasus kanker pada pria) dan 614.000 kasus baru pada wanita (9,2% dari seluruh insiden kasus kanker pada wanita).[1] Data GLOBOCAN 2020 menunjukkan karsinoma kolorektal menduduki posisi keempat kanker terbanyak di Indonesia. Insiden karsinoma kolon di Indonesia adalah 14,34 per 100.000 penduduk usia dewasa, dengan tingkat kematian sebanyak 9,444 orang. Insiden karsinoma rektum di Indonesia adalah 14,36 per 100.00 penduduk usia dewasa dengan tingkat kematian sebanyak 8,342 orang.[2]

Salah satu penyebab penyakit kanker adalah mutasi genetik yang menyebabkan sel bertumbuh dan membentuk tumor yang tidak terkendali. Pada karsinoma kolorektal, mutasi gen K-RAS adalah salah satu mutasi gen yang berperan dan sering ditemui. Pengobatan untuk karsinoma kolorektal saat ini adalah kemoterapi, operatif dan radiasi. Pemberian antibodi monoklonal adalah salah satu terapi target yang bekerja pada gen EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Penanganan antibodi monoklonal yang digunakan terhadap karsinoma kolorektal (maupun beberapa jenis kanker lainnya) adalah Cetuximab dan Panitumumab, yang bertujuan agar gen EGFR diperlambat atau dikurangi dalam mengekspresikan sel kanker secara berlebihan.[3]

Penderita karsinoma kolorektal yang memiliki mutasi gen K-RAS, penyandian protein akan selalu aktif dan tetap mampu berproliferasi yang mengakibatkan pasien memiliki peluang kecil untuk obat anti-EGFR. Dengan kata lain, dengan adanya mutasi gen K-RAS, pasien menjadi resisten terhadap obat anti-EGFR. Hal ini disebabkan oleh perubahan pembentukan dari protein yang dihasilkan RAS menjadi aktif terus-menerus.[3] Studi ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi mutasi K-RAS pada penderita karsinoma kolorektal di RS Mayapada.

METODE PENELITIAN

Studi ini merupakan studi deskriptif observational menggunakan desain potong lintang, yaitu dilakukan satu waktu untuk mengetahui besaran prevalensi mutasi gen K-RAS pada penderita karsinoma kolorektal. Sampel studi diambil secara *consecutive sampling* dan dilihat apakah terjadi atau tidaknya mutasi gen K-RAS. Kriteria inklusi pada pasien ini adalah semua pasien karsinoma kolorektal di RS Mayapada selama periode penelitian, memiliki rekam medis lengkap termasuk pemeriksaan DNA *sequencing*. Pengambilan data pasien dilakukan melalui data rekam medis. Stusi ini dilakukan di RS. Mayapada Lebak Bulus selama tahun 2019-2020. Data dianalisis dan disajikan dalam bentuk tabel.

HASIL PENELITIAN

Selama periode studi ini didapatkan 48 pasien penderita karsinoma kolorektal di RS Mayapada dan hanya 30 pasien yang mempunyai data pemeriksaan mutasi K-RAS. Subyek studi mempunyai rentang usia 40-80 tahun dengan prevalensi tertinggi sebanyak 15 orang (50%) di kelompok usia 50-59 tahun. Prevalensi terendah pada kelompok usia 80 tahun sebanyak 3 (10%) orang. Berdasarkan jenis kelamin, pria lebih banyak

mengalami karsinoma kolorektal pada studi ini (17 orang; 56,7% vs 13 orang; 43,3%). Pada pemeriksaan *DNA sequencing* untuk mengetahui mutasi gen K-RAS, sebanyak 11 orang dari 30 subyek studi (36, 7%) memiliki mutasi gen K-RAS. (Tabel 1)

Tabel 1. Karakteristik subyek (N = 30 orang)

Karakteristik subyek	Jumlah (%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	17 (56,7%)
Perempuan	13 (43,3%)
Usia (tahun)	
40-49	4 (13,33%)
50-59	15 (50%)
60-69	4 (13,33%)
70-79	4 (13,33%)
≥ 80	3 (10%)
Mutasi gen K-RAS	
Ya	11 (36,7%)
Tidak	19 (63,3%)

Berdasarkan data DNA *sequencing* dari 11 pasien yang mengalami mutasi gen K-RAS, letak mutasi didapatkan di kodon 12,13, 61 dan 146. Mutasi pada kodon 12 paling banyak didapatkan, yaitu sebanyak 4 orang (36,4%), diikuti pada kodon 13 dan 61, masing-masing sebanyak 3 orang. (Tabel 2)

Tabel 2. Mutasi K-RAS berdasarkan letak kodon (n = 11 orang)

Kodon K-Ras	Jumlah (%)
146	17 (56,7%)
12	13 (43,3%)
13	4 (13,33%)
61	50 (50%)

PEMBAHASAN

Penelitian ini mendapatkan responden sebanyak 30 orang dan banyak dari responden tersebut berusia 50-59 tahun (50%) dan berjenis kelamin laki-laki (67,7%). Hasil ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Alharbi et al pada 248 pasien karsinoma kolorektal. Sebanyak 123 pasien (49,6%) mengalami mutasi gen K-RAS. Responden dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan (62% vs 38%). Usia rata-rata saat didiagnosis adalah 63 ± 14 tahun dengan 84% pasien didiagnosis di atas usia 50 tahun.[4] Pria lebih cenderung memiliki pola makan tinggi daging merah dan olahan, menjadi konsumen alkohol yang lebih berat, dan lebih cenderung merokok. Pria juga memiliki kecenderungan lebih besar untuk menyimpan lemak visceral yang dikaitkan dengan peningkatan risiko karsinoma kolorektal.[5] Berdasarkan Sonia Kupfer, direktur dari *UChicago Medicine's Gastrointestinal Cancer Risk and Prevention Clinic*, tingkat pasien dan kematian pada kelompok paruh baya (usia 50 tahun) meningkat dan yang mengkhawatirkan tentang tren kenaikan ini tidak diketahui penyebabnya. Saat ini, Kupfer menduga pengaruh lingkungan mendasari peningkatan insiden tersebut.[6] Lesi prekursor, seperti polip adenomatosa pada karsinoma kolorektal, dapat dicegah

agar tidak berkembang menjadi kanker melalui modifikasi dan intervensi faktor risiko. Pembatasan kalori atau obat-obatan yang memiliki aktivitas anti-penuaan yang mungkin dapat menunda atau mencegah kanker juga telah diusulkan. Paparan radiasi telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker bagi orang-orang di usia paruh baya.[7]

Usia pasien tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap status mutasi. Sebaliknya, karsinoma kolorektal di antara pasien wanita lebih mungkin menyimpan mutasi K-RAS. Sekitar 56% pasien wanita dan 50% pasien pria mengalami mutasi K-RAS. Temuan ini sesuai dengan hasil penelitian lain yang dilakukan di AS, Indonesia, dan China. Alasan di balik fenomena ini belum diketahui.[4] Indrayani et al dari Universitas Udayana menyatakan bahwa pada tahun 2017 sebanyak 23 sampel dipilih untuk penelitian ini dimana 70% adalah pria, dan 30% adalah wanita dengan usia rata-rata 48,3 tahun (berkisar antara 31 sampai 70 tahun).[8]

Berdasarkan studi Zhao et al mutasi RAS terdeteksi pada sekitar 50% pasien karsinoma kolorektal. Ada tiga jenis gen RAS yaitu K-RAS, N-RAS dan H-RAS. Mutasi K-RAS ditemukan di sekitar 40% kasus, mutasi NRAS ditemukan pada sekitar 3-5% kasus, dan mutasi HRAS adalah kejadian yang dapat diabaikan. Sekitar 85-90% mutasi KRAS terjadi dalam ekson 2 (kodon 12 dan 13).[9] Pada studi ini, sekitar 36,7% pasien (4 dari 11) dengan mutasi K-RAS terletak di kodon 12. Hasil yang serupa juga didapatkan Nagara et al, rata-rata jumlah pasien karsinoma kolorektal yang mengalami mutasi gen K-RAS berkisar sekitar 35% (287 dari 791 pasien).[3]

Kebanyakan mutasi K-RAS terdeteksi pada kodon 12 dan 13, sedangkan mutasi pada kodon 61 dan 146 kurang umum. Mutasi K-RAS pada kodon 12 dan 13 mencakup mutasi titik yang berbeda, yang paling umum adalah substitusi kodon 12 Gly→Asp (G12D), kodon 12 Gly→Val (G12V), dan kodon 13 Gly→Asp (G13D). Bukti sebelumnya telah menyarankan bahwa karakteristik biologis yang berbeda dari mutasi K-RAS spesifik dapat menyebabkan variasi dalam resistensi reseptor faktor pertumbuhan epidermal. Selain itu, beberapa peneliti telah menyarankan bahwa mutasi K-RAS spesifik juga dapat dikaitkan dengan fenotipe tumor yang lebih agresif pada pasien dengan kanker kolorektal metastatik stadium IV yang tidak dapat direseksi.[10]

Studi Indrayani mendapatkan 14 pasien (60,9%) mengalami mutasi K-RAS dengan 9 kasus dengan mutasi kodon 12, 4 kasus dengan mutasi kodon 13, 1 kasus dengan mutasi kodon 59 dan 1 kasus

dengan mutasi kodon 117.[8] Berdasarkan studi Palacio-Rua, frekuensi mutasi gen K-RAS pada sampel karsinoma kolorektal adalah 13,3% (4/30); semua mutasi yang terdeteksi adalah substitusi basa, yaitu 3 di kodon 12 dan satu di kodon 13.[11]

Studi terhadap lebih dari 1.000 kanker kolorektal telah menunjukkan bahwa mutasi kodon 12 K-RAS (khususnya, c.35G>T, p.G12V), tetapi bukan mutasi kodon 13, dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk pada kolorektal tipe liar BRAF. Mutasi yang berbeda dalam satu gen mungkin memiliki efek biologis dan implikasi klinis yang berbeda. Karena, mengendalikan status BRAF, mutasi kodon 12 KRAS berkontribusi pada prognosis buruk pada karsinoma kolorektal.[12]

Keberhasilan pengobatan menggunakan Cetuximab dan Panitumumab untuk pengobatan kanker kolorektal metastatik tergantung pada gen K-RAS yang tidak bermutasi. Pengobatan menjadi tidak efektif jika gen K-RAS memiliki mutasi, yang mengarah ke protein G yang diaktifkan bahkan tanpa ligan, seperti faktor pertumbuhan epidermal. Hal ini menyebabkan proliferasi sel ganas lebih lanjut meskipun adanya pengobatan. Dua kodon dalam gen K-RAS diketahui menghasilkan protein bergantian yang diaktifkan secara konstitutif tanpa sinyal ligan yang terikat pada EGFR. Ini adalah kodon 12 dan 13 di ekson 2 gen K-RAS. Kedua kodon mengkodekan asam amino glisin dalam protein tipe liar. Penggantian salah satu dari dua basa pertama menyebabkan kedua kodon menjadi pertukaran asam amino dalam protein K-Ras dan menghasilkan resistensi tumor terhadap pengobatan yang telah dijelaskan di atas. Penggantian glisin menyebabkan resistensi GAP (*GTPase-activating proteins*), yang merupakan protein yang menyebabkan hidrolisis K-RAS yang terikat *guanosine triphosphate* (GTP) ke *guanosine diphosphate* GDP. Ketidakmampuan GAP untuk mempengaruhi hidrolisis GTP pada K-RAS yang bermutasi menyebabkan protein aktif secara konstitutif.[13]

KESIMPULAN

Sebanyak 11 dari 30 pasien karsinoma kolorektal di Rumah Sakit Mayapada yang diperiksa dengan DNA *sequencing* mengalami mutasi gen K-RAS dan terbanyak pada kodon 12.

SARAN

Disarankan untuk melakukan pengujian K-RAS untuk setiap pasien kanker karena hasil tes akan mempengaruhi keputusan klinis dengan konsekuensi bagi pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15065.
2. International Agency for Research on Cancer. The Global cancer observatory [Internet]. WHO. 2020. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf
3. Nagara FS, Utomo AR, Sandra F. Efek Mutasi K-RAS pada Kanker Kolorektal terhadap Terapi Antibodi Monoklonal anti EGFR. Indonesian Journal of Cancer. 2008;2(4):144-8.
4. Alharbi A, Bin Dokhi H, Almuhaini G, Alomran F, Masuadi E, Alomran N. Prevalence of colorectal cancer biomarkers and their impact on clinical outcomes in Riyadh, Saudi Arabia. PLoS One. 2021;16(5):e0249590.
5. White A, Ironmonger L, Steele RJC, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. BMC Cancer. 2018;18(1):906.
6. Bartosch J. Why are more people under 50 getting colorectal cancer? [Internet]. UChicago Medicine; 2021. Available from: https://www.uchicagomedicine.org/forefront/cancer-articles/why-are-more-people-under-50-getting-colorectal-cancer
7. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Jane Henley S. Age and cancer risk. Am J Prev Med. 2014;46(3):S7–15.
8. Indrayani M LPI, Sriwidyani NP. K-RAS mutation profile in colorectal carcinoma patients in Sanglah Hospital Denpasar, Bali-Indonesia. Bali Med J. 2017;6(3):S40-2.
9. Zhao B, Wang L, Qiu H, Zhang M, Sun L, Peng P, et al. Mechanism of resistance to anti -EGFR therapy in colorectal cancer. Oncotarget. 2017;8:3982-4.
10. Margonis GA, Kim Y, Spolverato G, Ejaz A, Gupta R, Cosgrove D, et al. Association between specific mutations in KRAS Codon 12 and colorectal liver metastasis. JAMA Surg. 2015;150(8):722–9.
11. Palacio-Rúa KA, Isaza-Jiménez LF, Ahumada-Rodríguez E, Ceballos-García H, Muñetón-Peña CM. Genetic analysis in APC, KRAS, and TP53 in patients with stomach and colon cancer. Rev Gastroenterol Méx (Engl Ed). 2014;79(2):79–89.
12. Imamura Y, Morikawa T, Liao X, Lochhead P, Kuchiba A, Yamauchi M, et al. Specific mutations in KRAS codons 12 and 13, and patient prognosis in 1075 BRAF wild-type colorectal cancers. Clin Cancer Res. 2012;18(17):4753–63.
13. Zinsky R, Bölükbas S, Bartsch H, Schirren J, Fisseler-Eckhoff A. Analysis of KRAS mutations of Exon 2 codons 12 and 13 by SNaPshot analysis in comparison to common DNA sequencing. Gastroenterol Res Pract. 2010;2010:789363.

Link TMJ Irisha-Sony

https://journal.untar.ac.id/index.php/tmj/article/view/18318/10222