

APLIKASI SITOGENETIKA UNTUK MENDETEKSI ABNORMALITAS KROMOSOM PADA *Benign Barrett's* EPITHELIUM YANG MENGALAMI TRANSFORMASI MALIGNA

Alvi Milliana

Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi UIN Maliki Malang
Email: alvimilliana@yahoo.com

Abstract

Barrett's esophagus is a metaplastic alteration of the normal distal esophageal epithelium. Barrett's esophagus is present in 10%–20% of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). Its major significance is as a predisposing factor for esophageal adenocarcinoma, which carries a high mortality rate and a rapidly growing incidence in the United States. Esophageal adenocarcinoma carries a grave prognosis, with a relative 3-year survival rate of only 20% in the United States from 1995–1998. Cancer arises in BE through a multistep sequence of events initiated by chronic GERD that leads to metaplasia, dysplasia, and adenocarcinoma sequence. Primary pathogenetic changes in cancer result from balanced rearrangements of chromosome. Losses of chromosomes 4, 18, 21, and Y were the most frequent numeric changes. The chromosome arms most frequently rearranged were 1p, 3q, 11p and 22p. Evidence of chromosomal rearrangements [t(10;16) and dup (11q)] appeared during the early stages of the BEC model. After further validation, in-vivo, they may be clinically useful for diagnosis of BE, progressing to dysplasia or esophageal adenocarcinoma.

Keywords: *Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, chromosome instability, cytogenetics*

Pendahuluan

Barrett's Esophagus (BE) merupakan gangguan metaplastik intestinal dari epitel esophagus bagian distal, terjadi akibat dari komplikasi *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) dan merupakan kondisi terbanyak yang mendahului keganasan *Esophageal Adenokarsinoma* (EAC) (Jenses *et al.*, 2011). EAC memiliki prognosis yang buruk, dengan angka harapan hidup 3 tahun di Amerika adalah 20% dari tahun 1995-1998 (Modiano and Gerson, 2007). Di Eropa dan Amerika, insiden EAC meningkat 6 kali lipat pada 25 tahun terakhir ini (Oryu, *et al.*, 2013). Trend prevalensi GERD di Asia meningkat. Di Hongkong meningkat dari 29,8% (2002) menjadi 35% (2003). Sedangkan berdasarkan data salah satu rumah sakit di Indonesia, RSCM menunjukkan peningkatan signifikan dari 6% menjadi 26% dalam kurun waktu 5 tahun (Renoat, 2013). BE lebih banyak dijumpai pada laki-laki (10:1). GERD dapat terjadi di segala usia, namun prevalensinya meningkat pada usia diatas 40 tahun (Ndraha, 2014)

Penyebab pasti dari BE belum diketahui, tetapi GERD merupakan faktor resiko terbesar. BE telah nampak beberapa tahun sebelum berkembang menjadi kanker. Biasanya sebelum kanker tampak, sel prekanker telah ditemukan pada jaringan Barrett's, yaitu displasia, dan hanya terlihat dengan biopsi (NIDDK, 2008).

Pada tahun 1960, Peter Nowell dan David Hungerford menemukan untuk pertama kalinya adanya hubungan abnormalitas kromosom dengan kanker menggunakan sitogenetik. Abnormalitas kromosom ini merupakan tanda deregulasi gen pada kanker dan menyebabkan adanya instabilitas genom. Para peneliti membuat sebuah hipotesis bahwa patogenesis kanker merupakan hasil dari *rearrangement chromosome*. Kanker adalah suatu keadaan yang bertahap, progresif, dan menyebabkan perubahan pada kromosom. Abnormalitas kromosom ini menyebabkan perubahan proliferasi sel (Lobo, 2008).

Barrett's Esophagus Carcinogenesis

Barrett's esophagus (BE) adalah kondisi dimana epitel squamous esophagus digantikan oleh epitel kolumnar metaplastik yang terdiri dari sel kolumnar dan sel goblet (McPhee and Papadakis, 2007). Faktor etiologi utama terjadinya BE adalah *gastroesophageal reflux disease* (GERD) yang kronis. GERD mempunyai dua komponen utama yang bekerja sinergi menginduksi terjadinya luka pada epitel mukosa, yaitu asam dan empedu (Das *et al.*, 2011). Hal ini menyebabkan terjadinya perbaikan epitel, berupa penggantian epitel squamous dengan epitel kolumnar. Epitel kolumnar lebih tahan terhadap pH rendah tetapi juga merupakan tendensi terhadap perubahan dysplasia yang merupakan predisposisi *esophageal adenocarcinoma* (EAC). Pergantian epitel normal pada esophagus bagian distal dengan epitel kolumnar disebut dengan proses metaplastik, yang ditandai dengan adanya histologi kolumnar pada jaringan yang terganggu, dan disebut sebagai *metaplasia intestinal special* yang terdiri dari kriptas intestine dan sel goblet (Modiano and Gerson, 2007). Perubahan keganasan pada BE merupakan perubahan morfologi yang berurutan dari metaplasia menjadi dysplasia, lalu menjadi *carcinoma* (Das *et al.*, 2011).

Paparan sel terhadap bahan-bahan genotoksik dan sitotoksik memiliki potensi untuk menimbulkan perubahan pada stabilitas genom seluler. Beberapa perubahan ini menginduksi kerusakan DNA baik secara langsung maupun tidak langsung, sehingga menyebabkan peningkatan mutasi gen, amplifikasi dan *abnormalitas karyotype multiple*. Kerusakan DNA ini merupakan faktor penting yang berperan pada manifestasi instabilitas kromosom (Limoli, 2003).

Perkembangan progresifitas keganasan diduga merupakan akibat dari instabilitas kromosom yang didapat dan evolusi pada populasi klonal dengan akumulasi kesalahan genetik. Kanker pada manusia dan beberapa lesi premaligna memiliki abnormalitas genetik yang multiple. BE adalah kondisi premaligna yang merupakan predisposisi EAC. Untuk deteksi dini kanker EAC diperlukan biopsi melalui endoskopi (Barrett's, 1999).

Progresi neoplastik pada BE berhubungan dengan gangguan TP53 (p53) dan CDKN2A (p16) (Barrett's, 1999). Sebuah penelitian telah menganalisa peran abnormalitas genetik berupa *allelic loss* dan mutasi pada gen p16 dan p53 pada progresi BE menjadi EAC.

Sel epitel normal memiliki dua kopi p53. Pada pasien yang mengalami displasia epitel kedua kopi p53 diinaktifkan melalui *allelic loss* dan mutasi. Gangguan gen p53, baik berupa *loss of heterozygosity* (LOH) atau mutasi pada exon 5-8, sering terjadi pada kanker manusia. Terjadinya LOH pada gen ini sebesar 92% pada adenokarsinoma dan 27% pada *low grade dysplasia*. *Tumor suppressor gene* yang lain, p16/CDKN2/MTS 1, sering terlibat pada perkembangan kanker manusia. Gen ini terletak pada kromosom 9p21, daerah yang sering mengalami delesi pada beberapa tipe kanker, termasuk EAC. CDKN2 adalah protein yang membentuk kompleks dengan Cdk 4 dan Cdk6, sehingga menghambat fosforilasi protein retinoblastoma (pRB). pRB yang tidak terfosforilasi mencegah sel melanjutkan siklus sel. Jadi, hilangnya gen p16 menyebabkan sel terus tumbuh dan membelah. Hal ini merupakan sebuah karakteristik dari kanker. Hilangnya fungsi p16 terjadi melalui 3 mekanisme mayor, yaitu mutasi nukleotida, delesi gen dan hilangnya ekspresi setelah metilasi pada CpG island yang terletak pada ujung 5' (Gonzales *et al.*, 1997).

Gangguan jumlah kromosom, baik penambahan maupun pengurangan, terjadi melalui beberapa mekanisme, termasuk mitosis *non-disjunction*, kelainan *spindle checkpoint* atau gangguan polaritas pembelahan sel. Pada kanker, sering dijumpai kelainan jumlah sentrosom yang dapat menyebabkan pembentukan *spindle mitosis multipolar* yang meningkatkan pembelahan sel asimetri sehingga meningkatkan resiko penambahan atau pengurangan jumlah kromosom. Beberapa protein kinase, termasuk cyclin E/CDK2 dan cyclin A/CDK2 yang menentukan progresi siklus sel juga ikut meregulasi duplikasi sentrosom pada sel mamalia pada saat transisi G1/S. Duplikasi sentrosom diikuti oleh duplikasi sentriol sehingga menyebabkan kelainan mitosis terkait sentrosom (Duensing, 2003).

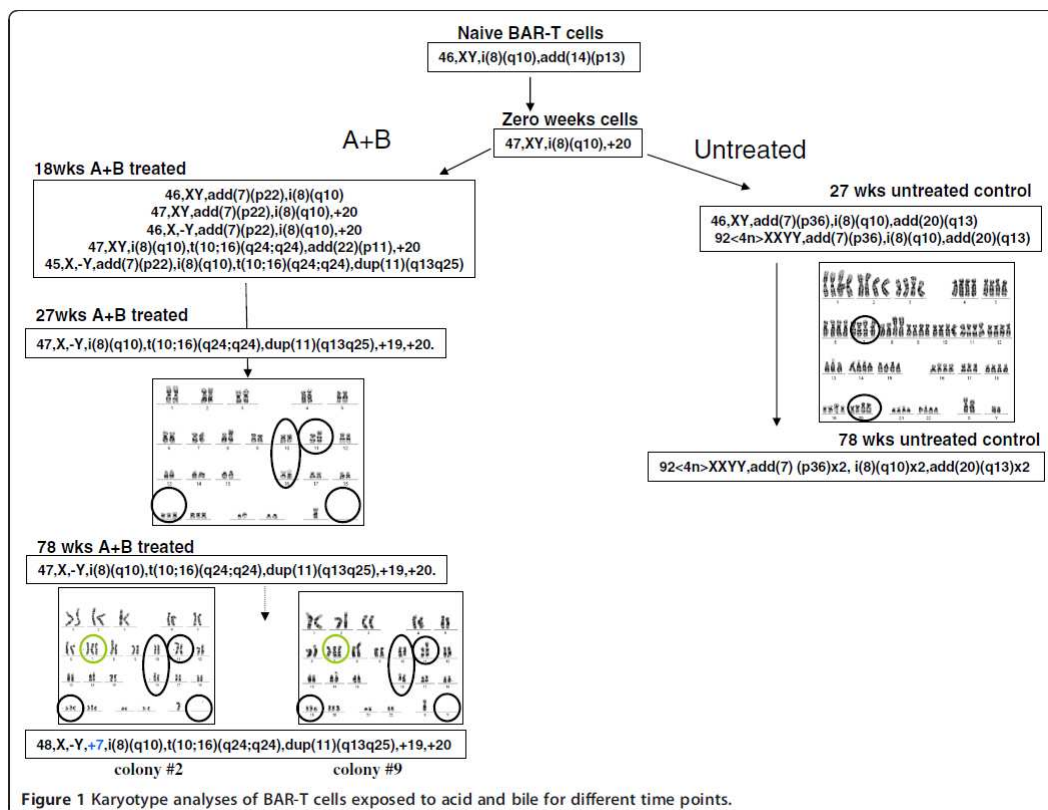
Pada BE juga terjadi abnormalitas pada kromosom 7 yaitu berupa trisomi 7. Kromosom 7 memiliki protoonkogen *c-erb-B* yang mengkode *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Trisomy kromosom 7 pada BE menyebabkan overekspresi EGFR. Overekspresi EGFR dapat ditemukan pada kondisi pre-maligna (Garewall, 1990). Populasi sel 4N (tetraploid) merupakan predisposisi perkembangan aneuploidi selama progresi

neoplastik. Inaktivasi p53 berhubungan dengan perkembangan aneuploidi dan instabilitas genetik. Adanya *spindle checkpoint* pada siklus sel dapat mencegah instabilitas genetik akibat paparan bahan genotoksik dengan cara menghentikan siklus sel (Galipeau *et al.*, 1996).

Sitogenetika pada Barrett's Esophagus

Dua peneliti utama yang melakukan studi model dinamis BE *carcinogenesis* (BEC) *in-vitro* adalah Das *et al* (2011) serta Bajpai *et al* (2012). Keduanya melakukan studi pada model dinamis BEC *in-vitro* yang dikembangkan dari naïve sel BAR-T jinak yang mendapat paparan asam (pH 4) dan empedu *glycochenodeoxycolic acid* (GCDA) selama 5 menit setiap hari selama sekitar satu tahun. Sel BAR-T merupakan hTERT immortal dari *Barrett's epithelium cell line*. Bajpai *et al* memberikan paparan asam dan empedu, *glycochenodeoxycolic acid* pada pH 4 (B4),

selama 5 menit setiap hari pada sel BAR-T. Perlakuan ini dilakukan selama lebih dari 65 minggu untuk membuat model BEC. Sel tanpa perlakuan ditumbuhkan paralel sebagai kontrol. Setiap 8-10 minggu sel dari grup kontrol dan perlakuan dilakukan karyotyping. Analisis sitogenetik dilakukan pada berbagai titik waktu, dimulai dengan sel BAR-T naïve atau yang belum mendapat perlakuan sampai dengan 78 minggu perlakuan. Analisis sitogenetik juga dilakukan pada kontrol dan 9 koloni yang dikembangkan pada *soft agar* yang diambil dari sel BAR-T yang dipapar B4 selama 78 minggu. Karyotyping dilakukan dengan menggunakan pewarnaan *Trypsin G-binding* yang merupakan modifikasi dari metode *Seabright's*. Hasil karyotipe pada perlakuan 18 minggu didapatkan 5 variasi klonal berdasarkan perbedaan karyotipe (Gambar 1).



Gambar 1. Analisis karyotype sel BAR-T yang dipapar asam dan empedu pada berbagai titik waktu yang berbeda (Bajpai *et al.*, 2012)

Hasil perubahan profil sitogenetika sel line BAR-T dari gambar 1 diperjelas pada tabel 1. Sel BAR-T pada model BEC mempunyai abnormalitas kromosom, yaitu hilangnya

kromosom Y, translokasi diantara lengan panjang kromosom 10 dan 16 [t(10;16)(q24;q24)], duplikasi lengan panjang kromosom 11, dup(11) (q13q25) dan trisomy 19 dan 20 tetapi mempertahankan

isokromosom 8q. Sel kontrol tidak menunjukkan abnormalitas ini. Perubahan kromosom yang diobservasi pada sel BEC merupakan akibat dari paparan asam dan

empedu jangka lama yang menyebabkan kerusakan DNA (Bajpai *et al.*, 2012).

Tabel 1. Perubahan profil sitogenetik *cell line* BAR-T akibat paparan asam dan empedu (pH4) kronis intermiten (Bajpai *et al.*, 2012)

	Chr #	(-Y)	add(7p)	i(8)(q10)	t(10;16)	dup(11q)	(+19)	(+20)
BAR-T A+B 18 wks	46,47	(+) 2/14	(+) 12/14	(+)	(+) 2/14	(+) 1/14		(+) 7/14
BAR-T A+B 27 wks	47	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
BAR-T A+B 48 wks	47	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
BAR-T A+B 65 wks	47	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
BAR-T A+B 78 wks	47	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

Bajpai *et al.* juga melakukan analisa sitogenetik pada 9 koloni sel BAR-T. Sekitar 11% dari sel BAR-T yang dipapar dengan B4 selama 78 minggu membentuk koloni pada *soft agar* (110 dari 1000 sel pada *plate*). Hasilnya menunjukkan bahwa masing-masing koloni yang tumbuh pada *soft agar* tersebut merepresentasikan transformasi klon yang independen. Karena masing-masing koloni tidak menggambarkan kesamaan kariotipe dengan sel induk B4 78 minggu (gambar 4). Koloni ini memiliki karyotipe: 48, X,-Y, +7, i(8)(q10), t(10;16)(q24;q24), dup(11)(q13q25), +19, +20. Dapat dilihat adanya karakteristik tambahan berupa trisomi 7 yang tidak ditemukan pada sel induk B4 78 minggu. Sehingga trisomi 7 diduga berperan penting dalam pembentukan koloni pada *soft agar* (Bajpai *et al.*, 2011).

Tabel 2. Profil sitogenetik koloni yang diturunkan dari sel BAR-T yang mendapat paparan A+B selama 78 minggu (Bajpai *et al.*, 2012)

	Chr #	(-Y)	(+7)	i(8)(q10)	t(10;16)	dup(11q)	(+19)	(+20)
BAR-T A+B 78 wks	47	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Colony 1 cell line	48	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Colony 2 cell line	48	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Colony 3 cell line	48	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Colony 4 cell line	48	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Colony 5 cell line	48	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Colony 6 cell line	48	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Colony 7 cell line	48	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Colony 8 cell line	48	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Colony 9 cell line	48	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

Analisis sitogenetik yang dilakukan oleh Bajpai *et al.* pada sel kontrol, didapatkan hasil adanya kesamaan kariotipe dengan sel naïve (tabel 3). Pada kontrol 76 minggu sel BAR-T mempertahankan kromosom Y, tetapi pada model BEC terjadi kehilangan kromosom Y pada awal 18 minggu. Penambahan segmen kromosom add (7p) dan add (20q) dan perkembangan poliploid pada kontrol tidak merubah bentuk sel karena sel tidak mampu membentuk koloni pada *soft agar* dan dianggap sebagai sel non-neoplastik (Bajpai *et al.*, 2012).

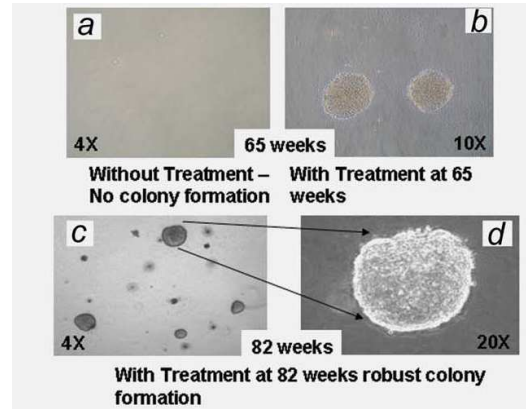
Tabel 3. Profil sitogenetik pada sel BAR-T kontrol selama kultur jangka panjang (Bajpai *et al.*, 2012)

	Chr#	-Y	add(7p)	i(8)(q10)	t(10;16)	dup(11q)	+19	+20	add(20q)
BAR-T 0 wks	46			+					
BAR-T 27 wks	46		+	+					+
	92		+	+					+
BAR-T 76 wks	91		+	+					+

Bajpai *et al.* kemudian melakukan analisis STR (*small tandem repeat*) pada sel naïve dan sel BAR-T 78 minggu untuk menghilangkan kontaminasi *cell line* selama kultur jangka panjang. STR dilakukan dengan menggunakan 10 marker untuk menganalisa kedua grup sel. *Cell line* BAR-T diturunkan dari pasien laki-laki yang memiliki kromosom X dan Y seperti pada sel naïve dan kontrol. Amelogenin Y tidak terdeteksi pada sel BAR-T 78 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa telah terjadi kehilangan kromosom Y selama transformasi sel (tabel 4) (Bajpai *et al.*, 2012). Tabel 4. Profil STR pada *cell line* BAR-T (Bajpai *et al.*, 2012)

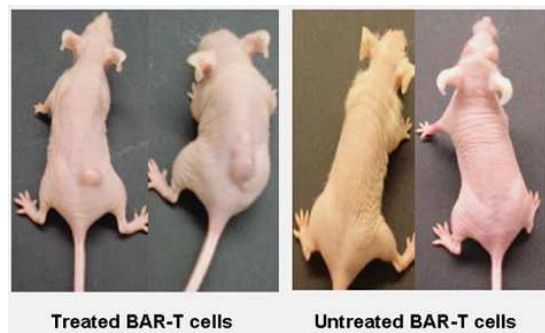
Markers	78wks(A+B)	naive BAR-T
D5S818	16	16
D21S11	24	24
D16S539	9, 12	9, 12
D5S818	7	7
CSF1PO	14	14
D8S1179	13	13
D5S818	16	16
D21S11	24	24
FGA	21, 24	21, 24
AMELOGENIN	X	X, Y

Das *et al.* melakukan penumbuhan koloni dari sel BAR-T yang telah dipapar *Hydrochloric acid* dan *glycochenodeoxycholic acid* selama 5 menit setiap hari pada *special supplemented keratinocyte medium 2*. Dari penelitian sebelumnya dikatakan bahwa waktu 5 menit cukup untuk menginduksi jalur sinyal transduksi sebagai regulasi sel tanpa merusak sel. Sel BAR-T pada 78 minggu paparan B4 ditumbuhkan pada soft agar untuk dilihat pertumbuhan koloninya. Dilakukan penumbuhan koloni sebanyak 9 koloni independen pada soft agar yang diambil dari 78 minggu paparan B4 pada sel BAR-T. Pertumbuhan koloni sel BAR-T mulai tampak pada minggu ke 58. Jumlah koloni, baik pada koloni kecil (<1mm) maupun besar (>1mm), secara progresif meningkat sejalan dengan makin lamanya paparan dengan asam dan empedu (gambar 2) Sekitar 11% dari sel BAR-T yang dipapar dengan B4 selama 78 minggu membentuk koloni pada soft agar (110 dari 1000 sel pada plate) (Das *et al.*, 2011).



Gambar 2. Pembentukan koloni sel BAR-T pada soft agar akibat paparan B4 selama 65 minggu (Das *et al.*, 2011)

Das *et al.* melakukan injeksi sel BAR-T 10^7 yang telah diberi perlakuan dengan *Hydrochloric acid* dan *glycochenodeoxycholic acid*. Hasilnya menunjukkan adanya pertumbuhan tumor pada tikus setelah diinjeksi selama 3 minggu. Sebagai kontrol adalah tikus yang mendapatkan injeksi sel BAR-T tanpa perlakuan (gambar 3).

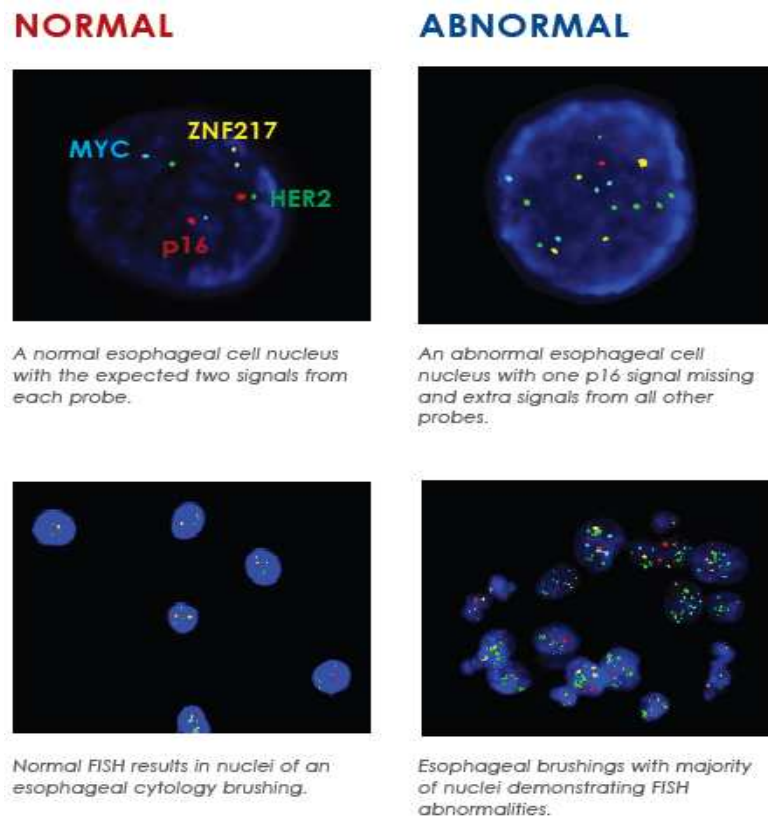


Gambar 3. Injeksi sel BAR-T yang telah dipapar dengan *Hydrochloric acid* dan *glycochenodeoxycholic acid* selama 67 minggu dapat menumbuhkan tumor pada tikus setelah mendapat injeksi selama 3 minggu

Laboratorium NeoGenomics menggunakan FISH (*Fluoresence in situ Hybridization*), salah satu bentuk sitogenetika yang menggunakan teknik fluoresen, untuk mengidentifikasi pasien BE yang memiliki resiko tinggi menjadi EAC. FISH memiliki 4 penanda (*probe*) terhadap adanya penambahan maupun kehilangan MYC (8q24), p16 (CDKN2A at 9p21), HER2 (ERBB2 at 17q12), dan ZNF217 (20q13) yang merupakan penanda BE dengan resiko tinggi menjadi EAC. *NeOSITE BE* merupakan pemeriksaan

FISH menggunakan sampel yang berasal dari bilasan sitologi *Barrett's esophagus* untuk membedakan kasus dengan resiko tinggi kanker dengan resiko rendah. FISH juga memiliki keunggulan dibanding biopsi dalam hal teknik pengumpulan sampel, dimana FISH dapat dilakukan dengan cepat dan menjangkau area pemeriksaan yang luas karena pengumpulan sampel FISH dilakukan dengan menggunakan bilasan esofagus. Pemeriksaan ini dapat membandingkan adanya kelebihan ataupun kehilangan kromosom dari sampel pasien yang diduga mengalami EAC atau

high-grade displasia dengan *low-grade dysplasia* dan *non-dysplasia*. Tes ini juga dapat menentukan prognosis BE. NeoSITE B.E. mampu mengidentifikasi abnormalitas genetik pada pasien dengan BE sehingga dapat ditentukan penanganan tambahan selanjutnya maupun terapi yang akan diberikan. Tes ini memiliki sensitivitas 86% dan spesifitas 67% untuk membedakan kelompok dengan resiko tinggi dan resiko rendah (NeoGenomic Laboratory, 2013).



Gambar 4. Perbedaan sel esofagus normal dan abnormal dengan menggunakan FISH (NeoGenomic Laboratory, 2013).

Berbagai penelitian pada dekade terakhir telah membuktikan hubungan antara keempat marker yang dijadikan sebagai probe dengan progresifitas BE. Kemampuan keempat probe untuk membedakan berbagai derajat BE pertama kali diperkenalkan oleh Brankley pada tahun 2006 (NeoGenomic Laboratory, 2013).

Analisis Hasil Sitogenetika pada *Barrett's Esophagus*

Penelitian sitogenetik yang dilakukan oleh Menke Pluymers *et al.* pada tahun 1996

terhadap 37 kasus adenokarsinoma esophagus, menunjukkan bahwa terdapat abnormalitas karyotipe, yaitu 11 kasus menunjukkan perubahan yang kompleks dan multiple; 8 kasus menunjukkan satu atau sedikit perubahan. Perubahan jumlah kromosom yang paling sering terjadi adalah akibat kehilangan kromosom 4,18, 21, dan Y. Sedangkan perubahan struktur nampak pada 13 kasus. Perubahan struktur paling sering terjadi pada lengan 1p, 3q, 11q dan 22p. Kehilangan lengan kromosom paling sering terjadi pada 1p, sedangkan lengan kromosom yang sering

mengalami penambahan adalah 11p, 22p dan i(3q) (Pluymers *et al.*, 1996).

Paparan kronis sel terhadap stres oksidatif meningkatkan instabilitas genomik yang ditandai dengan perubahan jumlah atau struktur kromosom. Beberapa hipotesis mendukung peranan abnormalitas kromosom terhadap progresi keganasan. Kombinasi instabilitas genetik dan ekspansi klonal mempunyai peran terhadap progresifitas BE menjadi EAC. Model BEC menunjukkan adanya instabilitas genomik dan seleksi/ekspansi klonal selama evolusi karyotipe. Hal ini merupakan perbedaan karakteristik dari sel BAR-T kontrol. Model BEC juga menunjukkan perubahan morfologi dan neoplastik (Bajpai *et al.*, 2012; Das *et al.*, 2011).

Kebanyakan sel tumor menunjukkan perubahan atau evolusi karyotype selama kultur jangka panjang. Tahap awal *establishment* pada *cell line* ditandai dengan heterogenitas karyotipik akibat instabilitas genomik. Klon yang beradaptasi untuk tumbuh pada kondisi paparan terseleksi sebagai sel line yang mencapai tahap stabilisasi dengan heterogenitas karyotype minimal (Bajpai *et al.*, 2012; Das *et al.*, 2011). Kebanyakan spesimen sel yang diambil dari biopsi pasien BE menunjukkan hilangnya kromosom Y. Abnormalitas kromosom dan fenotip ini dianggap sebagai karakteristik patogenesis BE berupa sekuen metaplasia-displasia-karsinoma (Bajpai *et al.*, 2012; Schneider and Martin, 2004).

Pada biopsi *Barrett's epithelium* tampak trisomi 7 dengan disertai peningkatan ekspresi gen *epidermal growth factor receptor* (EGFR) yang berlokasi pada kromosom 7. Peningkatan EGFR menyebabkan peningkatan ikatan EGF. Peningkatan EGFR mungkin berkaitan dengan peningkatan pertumbuhan tumor jaringan padat. Trisomi 7 yang didapatkan pada *cell line* dari koloni soft agar memperburuk potensi tumorigenik. Hanya 11% pada 78 minggu sel model BEC yang menunjukkan abnormalitas ini (Garewall, 1990).

Pengulangan atau amplifikasi kromosom regio 11q13 sering ditemukan pada keganasan payudara dan daerah kepala-leher. Pada keganasan ini, amplifikasi daerah 11q13 memiliki *marker prognostic* yang dapat mengidentifikasi subgroup pasien dengan resiko tinggi keganasan. Gen yang terdapat

pada kromosom 11, INT2-FGFR3, HSR1-FGF4 dan CCND1 (cyclin D1) merupakan gen yang meregulasi transisi G1/S pada siklus sel. Karsinoma sel skuamosa pada esophagus dengan amplifikasi kromosom 11q13 mengindikasikan amplifikasi gen CCND1 secara simultan. Duplikasi lengan panjang kromosom 11 menunjukkan adanya duplikasi beberapa *tumor promoting gene* yang berlokasi pada kromosom 11. Duplikasi daerah pada lengan panjang kromosom 11 mungkin merupakan tahap awal proses transformasi (Bajpai *et al.*, 2012).

Gangguan siklus sel G1-S-G2-M menyebabkan terjadinya replikasi genom tanpa disertai pembelahan sel. Endoreplikasi sering tampak pada sel kanker dan dianggap sebagai *precursor aneuploidy* yang menyebabkan onkogenesis. Poliploidi (populasi 4n) dianggap berhubungan dengan keadaan pre-maligna epitelium yaitu sebagai penanda prediksi progresifitas. Instabilitas genom meningkat dengan bertambahnya usia pada mamalia. Populasi 4n pada sel BAR-T menunjukkan ciri khas fenomena penuaan. Belum diketahui apakah perkembangan poliploidi memang biasa terjadi pada sel imortal hTERT setelah kultur jangka lama (1 tahun) dan dapat memberikan keuntungan sebagai pertahanan hidup bagi sel. Tetapi pada kelompok kontrol tidak didapatkan *tumorigenic* karena sedikitnya jumlah gangguan pada gen spesifik kanker atau tekanan seleksi (Galipeau *et al.*, 1996).

Penelitian ini memperkuat fakta yang ada di klinik bahwa perubahan karyotipe bisa dideteksi sebelum adanya displasia pada BE. Beberapa abnormalitas genetik, seperti mutasi gen, delesi gen, kehilangan heterozigositas, penyimpangan metilasi, penyimpangan ekspresi gen, dan penyimpangan kromosom dianggap sebagai marker untuk diagnosis progresifitas BE (Bajpai *et al.*, 2012).

Kesimpulan

Paparan asam dan empedu jangka lama menginduksi gangguan kromosom dan seleksi klonal pada sel *Barrett's epithelial* (BAR-T) dan menyebabkan perkembangan neoplasia pada model BEC. Perubahan kromosom pada BEC mengawali perubahan morfologi berupa displasia. Gangguan kromosom bisa dijadikan penanda awal progresifitas *Barrett's Esophagus*. Kebanyakan gangguan kromosom yang

diidentifikasi berhubungan dengan kanker lain dan berkaitan dengan progresifitas neoplastik pada model BEC. Perlu dilakukan validasi lebih lanjut secara *in-vivo* agar berguna secara klinik untuk diagnosis BE dan progresifitas menjadi *Adenocarcinoma Esophagus*.

Daftar Pustaka

- Bajpai M., Aviv H., Das K.M., 2012. Prolonged Exposure to Acid and Bile Induces Chromosome Abnormalities That Precede Malignant Transformation of Benign Barrett's Epithelium. *Molecular Cytogenetics Journal* 2012, 5:43. Diakses 20 April 2013
- Barrett, M.T., Sanchez C.A., Prevo L.J., Wong D.J., Galipeau P.C., Paulson T.G., Rabinovitch P.S., Reid B.J. 1999. *Evolution of Neoplastic Cell Lineages in Barrett Oesophagus*. http://www.researchgate.net/publication/12978533_Evolution_of_neoplastic_cell_lineages_in_Barrett_oesophagus. Diakses 10 Mei 2013
- Das, K.M., Kong Y., Bajpai M., Kulkarni D., Geng X., Mishra P., Banerjee D., Hirshfield K. 2011. Transformation of Benign Barrett's Epithelium by Repeated Acid and Bile Exposure Over 65 Weeks: a Novel In Vitro Model. *Int J Cancer*. 2011 Jan 15;128(2):274-82. Diakses 12 Mei 2013
- Garewall, H., Meltzer, P., Trent, J., Prabhala, R., Sampliner, R., Korc, M. *Epidermal Growth Factor Receptor Overexpression and Trisomy in a Case of Barrett's Esophagus*. *Digestive Disease and Science*, Vol. 35 No. 9
- Gonzales, M.V., Artimez M.L., Rodrigo L., Lopez-Larrea C., Menendez M.J., Alvarez V., Perez R., Fresno M.F., Perez M.J., Sampedro A., Coto E. 1997. Mutation Analysis of the p53, APC, and p 16 Genes in the Barrett's Oesophagus, Dysplasia, and Adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 1997;50:212-217
- Hvid-Jensen, F., Pedersen, L., Drewes, AM., Sorensen, HT., Funch-Jensen, P. 2011. *Incidence of Adenocarcinoma Among Patients with Barrett's Esophagus*. *NEJM*. Diakses 12 Mei 2013
- Galipeau, PC., Cowan, DS., Sanchez, CA., Barret, MT., Emond, MJ. 1996. *17p (p53) Allelic Losses, 4N (G2/tetraploid) Populations, and Progression to Aneuploidy in Barrett's Esophagus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 93, pp. 7081-7084, July 1996.
- Limoli, C.L., Giedzinski, E., Morgan, WF., Swarts, SG., Jones, GDD., Hyun, W. 2003. Persistent Oxydative Stress in Chromosomally Unstable Cells. *aacrjournal.org*. Diakses 14 Mei 2013
- Lobo, I. 2008. *Chromosome Abnormalities and Cancer Cytogenetics*. Nature Education . <http://www.nature.com/scitable/topicpage/Chromosome-Abnormalities-and-Cancer-Cytogenetics-879>
- Masters, JR., Thomson, JA., Daly-Burnsa, B., Reid, YA., Dirks, WG., Packer, P., Toji, LH., Ohno, T., Tanabe, H., Arlett, CF., Kelland, LR., Harrison, M., Virmani, A., Wardn, TH., Ayreso, KL., Debenham, PG. 2001. *Short Tandem Repeat Profiling Provides an International Refrence Standard for Human Cell Lines*. <http://www.pnas.org/content/98/14/8012.long>. Diakses 12 Mei 2013
- Modiano, N; Gerson, LB. 2007. Barrett's Esophagus: Incidence, Etiology, Pathophysiology, Prevention and Treatment. *NCBI Journal*. Diakses 12 Mei 2013
- McPhee, S.J., Papadakis, M.A., 2007. *Current Medical Diagnosis and Treatment, Forty-sixth Edition*. United States of America: McGraw Hill Companies
- Ndraha, S. 2014. *Penyakit Refluks Esofageal*. *Medicinus* Vol. 27, No. 1 April 2014
- NIDDK. 2008. *Barrett's Esophagus*. US Department of Health and Human Service. <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/barretts/>
- NeoGenomic Laboratory. 2013. *NeoSITE™ B.E. Barrett's Esophagus FISH Panel: A*

- Diagnostic Tool for Assessment of Genetic Abnormalities As Indicators of Malignancy.*
<http://www.neogenomics.com/neosit-e-barretts-esophagus-fish-panel.htm>
- Oryu, M., Mori, H., Kobara, H., Nishiyama, N., Fujihara, S., Kobayashi, M., Yasuda, M., Masaki, T. 2013. *Review Article: Differences in the Characteristics of Barrett's Esophagus and Barrett's Adenocarcinoma between the United States and Japan.* ISRN Gastroenterology
- Pluymers M., Marian B. E., Van Drunen, Ellen; Vissers, Kees J.; Mulder, Andries H.; Tilanus, Hugo W.; Hagemeyer, Anna. 1996. *Cytogenetic Analysis of Barretts Mucosa and Adenocarcinoma of the Distal Esophagus and Cardia.* Cancer Genetics & Cytogenetics. 90(2): 109-117
- Renoat, H. 2013. *Asuhan Keperawatan GERD.* Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia Timur Makassar
- Schneider, B., L. and Martin M., K. 2004. *Destructive cycles: the Role of Genomic Instability and Adaptation in Carcinogenesis.* Carcinogenesis Vol. 25 No.11. Oxford University Press
- Shields HM, Nardone G, Zhao J, Wang W, Xing Z, Fang D, Jacobson BC, Romero Y, Dvorak K, Goldman A, Pellegrini CA, Wiley EL, Peura DA, Tatum RP, Schnell TG. 2011. *Barrett's Esophagus: Prevalence and Incidence of Adenocarcinomas.* Annals of the New York Academy of Science. Issue: Barrett's Esophagus: The 10th OESO World Congress Preceedings
- UF Pathlab. 2009. *ISCN (2005) Nomenclature Discontinued.*
<http://pathlabs.ufl.edu/news/cytogenetics-news-iscn-discontinued>. Diakses 15 mei 2013
- Walch, AK., Zitzelsberger, HF., Bruch, J., Keller, G., Angermeier, D., Aubele, MM., Mueller, J., Stein, H., Braselmann, H., Siewert, JR., Höfler, H., Werner, M. 2000. *Chromosomal*
- Imbalances in Barrett's Adenocarcinoma and the Metaplasia-Dysplasia-Carcinoma Sequence.* Am J Pathol.