

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER +31G/A  
GEN RESEPTOR PROGESTERON PADA PENDERITA  
KARSINOMA OVARIUM EPITEL DI RUMAH SAKIT  
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**Skripsi**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memeroleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



**Oleh:  
Maya Puspita Sari  
04091001015**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2013**

S  
618.107

25159/5162 R

May i  
2013

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER +331G/A  
GEN RESEPTOR PROGESTERON PADA PENDERITA  
KARSINOMA OVARIUM EPITEL DI RUMAH SAKIT  
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**Skripsi**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memeroleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:  
**Maya Puspita Sari**  
**04091001015**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2013**

## HALAMAN PENGESAHAN

# IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER +331G/A GEN RESEPTOR PROGESTERON PADA PENDERITA KARSINOMA OVARIUM EPITEL DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Oleh:  
**Maya Puspita Sari**  
**04091001015**

### SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memeroleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Palembang, 17 Januari 2013  
**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

Pembimbing I  
Merangkap penguji I

Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed  
NIP. 1966 0929 149601 1 001

Pembimbing II  
Merangkap penguji II

drh. Muhammin Ramdja, M. Sc  
NIP. 1961 0227 199003 1 002

Penguji III

Dra. Lusia Hayati, M. Sc  
NIP. 1957 0630 195803 2 001



## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa :

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister, dan/atau doktor\*), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2013  
Yang membuat pernyataan

**Maya Puspita Sari**  
**04091001015**

\*Coret yang tidak perlu

# **IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROMOTER +331G/A GEN RESEPTOR PROGESTERON PADA PENDERITA KARSINOMA OVARIUM EPITEL DI RS DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

*(Maya Puspita Sari, Januari 2013, 74 halaman)*

## **ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Karsinoma ovarium merupakan suatu keganasan pada ovarium. Sekitar 90% karsinoma ovarium berasal dari sel epitel permukaan ovarium. Etiologi karsinoma ini belum sepenuhnya diketahui. Ada beberapa faktor yang diduga berperan dalam patogenesis terjadinya kanker ovarium seperti keadaan organ reproduksi, hormonal, lingkungan, dan faktor genetik. Pada faktor hormonal salah satu hormon yang berperan yakni hormon progesteron. Hormon progesteron memiliki efek fisiologis pada sistem reproduksi yaitu menyiapkan uterus dalam proses kehamilan dan memiliki efek apoptosis pada epitel permukaan ovarium dari kera betina yang merupakan hewan model untuk kanker ovarium manusia. Polimorfisme gen reseptor progesteron dapat menginduksi proliferasi dan antiapoptosis sel-sel dari ovarium, yang merupakan organ yang sensitif terhadap estrogen maupun progesteron, sehingga polimorfisme gen ini dapat meningkatkan kerentanan terjadinya karsinoma ovarium. Salah satu situs yang paling banyak diteliti adalah *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP) +331G/A. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme promoter +331G/A gen reseptor progesteron (PR) pada penderita karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain *cross sectional* terhadap 45 penderita karsinoma ovarium epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Identifikasi polimorfisme promoter +331G/A gen reseptor progesteron (PR) dilakukan dengan teknik PCR-RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) menggunakan enzim *NlaIV*

**Hasil :** Genotip GG ditemukan sebanyak 38 penderita (84,44%), genotip GA sebanyak 5 penderita (11,11%), dan genotip AA sebanyak 2 penderita (4,44%). Terdapat 9 (10%) alotip A (polimorfik) dan 81 (90%) alotip G (*wild type/normal*) dari 45 penderita karsinoma ovarium epitel. Penderita karsinoma ovarium epitel terdapat paling banyak pada rentang usia 46-60 tahun (51,11%), sebagian besar telah menikah (73,33%), selanjutnya 51,11% responden belum menopause, yang tidak memiliki riwayat karsinoma ovarium sebanyak 75,55%, dan 62,22% responden tidak memiliki riwayat menggunakan kontrasepsi hormonal.

**Kesimpulan :** Gambaran genotip dan alotip *wildtype/normal* lebih banyak ditemukan pada penderita karsinoma ovarium yang berobat di RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Oktober-November 2012.

**Kata Kunci :** karsinoma ovarium epitel, polimorfisme, +331G/A

**IDENTIFICATION OF POLYMORPHISM PROMOTER +331G/A GENE  
RECEPTOR PROGESTERONE IN PATIENTS WITH EPITHELIAL  
OVARIAN CARCINOMA AT DR. MOHAMMAD  
HOESIN HOSPITAL IN PALEMBANG**

(Maya Puspita Sari, January 2013, 74 pages)

**ABSTRACT**

**Background :** Ovarian carcinoma is a malignancy of ovary. Approximately 90% of ovarian carcinomas originate from ovarian surface epithelial cells. The etiology of ovarian carcinoma is not full known. There are several factors suspected to play a role in the pathogenesis of ovarian cancer such as the state of the reproductive organs, hormonal, environmental, and genetic factors. In hormonal factors play one of the hormones progesterone hormone. The hormone progesterone has a physiological effect on the reproductive system is to prepare the uterus in the process of pregnancy and have the effect of apoptosis in ovarian surface epithelium of the female ape is an animal model for human ovarian cancer. Progesterone receptor gene polymorphisms can induce proliferation and antiapoptosis cells of the ovary, which is organ that is sensitive to estrogen and progesterone, so that this gene polymorphism may increase susceptibility occurrence of ovarian carcinoma. One of the most studied sites is single nucleotide polymorphisms (SNP) +331 G/A. This study aims to identify promoter polymorphism +331 G/A gene progesterone receptor (PR) in patients with epithelial ovarian carcinoma at dr. Mohammad Hoesin Hospital in Palembang.

**Methods :** This study is a descriptive study with cross sectional design on 45 patients with epithelial ovarian carcinoma at dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang. Identification of promoter polymorphism +331 G/A gene progesterone receptor (PR) was done by using PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphisms) technic and NlaIV enzyme.

**Results:** The GG genotype was found in 38 patients (84,44%), GA genotype was in 5 patients (11,11%), and AA genotype was in 2 patients (4,44%). There were 9 (10%) allotype A (polymorphic) and 81 (90%) allotype G (wild type/normal) of 45 patients with epithelial ovarian carcinoma. Patients with epithelial ovarian carcinoma are the most in the age range 46-60 years (51.11%), most have been married (73.33%), followed by 51.11% of respondents have not menopause, with no history of ovarian carcinoma as many as 75.55 %, and 62.22% of the respondents did not have a history of using hormonal contraception.

**Conclusion:** Genotypes and allotypes wildtype/normal were more common in patients with ovarian carcinoma seeking treatment at dr. Mohammad Hoesin Hospital in Palembang period October-November 2012.

**Key words:** epithelial ovarian carcinoma, polymorphisms, +331G/A

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "**Identifikasi Polimorfisme Promoter +331G/A Gen Reseptor Progesteron pada Penderita Karsinoma Ovarium Epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang**" sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran. Shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada Rasulullah Muhammad SAW.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. DR. dr. M. Zulkarnain, M.Med, Sc sebagai dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
2. DR. dr. Irsan Saleh, M. Biomed sebagai pembimbing I dan drh. Muhammin Ramdja, M.Sc sebagai pembimbing II atas bimbingan dalam pembuatan skripsi ini.
3. Segenap dosen dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
4. Ayahanda dan Ibunda tercinta, H. Arifin, S.P dan Hj. Sunagaran Siregar atas segala dukungan, bantuan, dan doa yang tak henti diberikan kepada penulis.
5. Kakak-kakakku tercinta, Abang Ari, My Sister Devi, Abang Imam yang senantiasa memberikan bantuan dan semangat dalam penyelesaian skripsi ini.
6. Sahabat-sahabatku tersayang Ulil Albab yang selalu menemani di kala suka maupun duka.
7. Tim PCR atas bantuan dan kerjasama baik di dalam maupun di luar laboratorium.
8. Teman-teman PDU 2009 dan seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam skripsi ini. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk kesempurnaan di masa yang akan datang.

Akhirnya penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi kita semua serta dapat menjadi rujukan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Palembang, Januari 2013

Penulis



## DAFTAR ISI

UPT PERPUSTAKAAN	UNIVERSITAS GANESHA
NO. 0000143848	TANGGAL 20 NOV 2014

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN PROPOSAL .....	ii
LEMBAR PERNYATAAN .....	iii
ABSTRAK .....	iv
<i>ABSTRACT</i> .....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii

### BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Permasalahan.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum .....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis .....	4
1.4.2 Manfaat Praktis .....	4

### BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Karsinoma Ovarium.....	5
2.1.1 Anatomi dan Fisiologi Ovarium.....	5
2.1.2 Definisi.....	8
2.1.3 Klasifikasi Karsinoma Ovarium.....	8
2.1.4 Etiologi Karsinoma Ovarium .....	9
2.1.5 Stadium Klinik .....	12
2.2 Karsinoma Ovarium Epitel .....	13
2.2.1 Definisi.....	13
2.2.2 Insiden .....	14
2.2.3 Patologi Karsinoma Ovarium Epitel .....	14
2.3 Karsinogenesis .....	15
2.3.1 Proto-Onkogen .....	15
2.3.2 Gen Supresor Tumor .....	16
2.3.3 Apoptosis .....	16
2.3.4 Proses Karsinogenesis .....	16
2.3.5 Mutasi.....	17
2.4 Konsep Reseptor Progesteron .....	18
2.5 Konsep Polimorfisme.....	23

2.6 Polimerase Chain Reaction (PCR) .....	24
2.7 Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) .....	27
2.8 Elektroforesis Gel.....	27
2.9 Kerangka Teori.....	29
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Jenis Penelitian .....	30
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	30
3.3 Populasi dan Sampel .....	30
3.4 Variabel Penelitian .....	31
3.5 Definisi Operasional.....	32
3.6 Cara Kerja Penelitian .....	34
3.7 Analisis Data .....	40
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian .....	41
4.1.1 Distribusi Penderita Karsinoma Ovarium Berdasarkan Usia.....	41
4.1.2 Distribusi Penderita Karsinoma Ovarium Berdasarkan Status Pernikahan .....	43
4.1.3 Distribusi Penderita Karsinoma Ovarium Berdasarkan Status Menopause.....	44
4.1.4 Distribusi Penderita Karsinoma Ovarium Berdasarkan Riwayat Keluarga dengan Karsinoma Ovarium.....	46
4.1.5 Distribusi Penderita Karsinoma Ovarium Berdasarkan Riwayat Kontrasepsi Hormonal.....	47
4.2 Distribusi Genotip Polimorfisme Promoter +331G/A Gen Reseptor Progesteron .....	48
4.3 Distribusi Genotip Berdasarkan Karakter Sosiodemografi .....	51
4.4 Distribusi Alotip Polimorfisme Promoter +331G/A Gen Reseptor Progesteron.....	53
4.5 Distribusi Alotip Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi.....	54
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1 Kesimpulan .....	56
5.2 Saran.....	57
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>58</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>63</b>
<b>BIODATA.....</b>	<b>74</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Stadium Perkembangan Kanker Ovarium .....	12
2. Penelitian Polimorfisme Promoter +331G/A Gen Reseptor Progesteron (PR) di Beberapa Negara .....	24
3. Kondisi PCR untuk Amplifikasi Gen Resptor Progesteron.....	38
4. Distribusi Subjek Berdasarkan Usia .....	42
5. Distribusi Subjek Berdasarkan Status Pernikahan.....	43
6. Distribusi Subjek Berdasarkan Status Menopause .....	45
7. Distribusi Subjek Berdasarkan Riwayat Keluarga dengan Karsinoma Ovarium .....	46
8. Distribusi Subjek Berdasarkan Riwayat Kontrasepsi Hormonal .....	47
9. Disitribusi Genotip Polimorfisme Promoter +331G/A Gen Reseptor Progesteron .....	50
10.Distribusi Genotip Polimorfisme Promoter +331G/A Gen Reseptor Progesteron dari Berbagai Negara .....	50
11.Distribusi Genotip Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi .....	51
12.Distribusi Alotip Polimorfisme Promoter +331G/A Gen Reseptor Progesteron .....	53
13.Distribusi Alotip Berdasarkan Karakter Sosiodemografi .....	54

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Organ reproduksi wanita.....	6
2. Siklus ovarium .....	7
3. Jenis tumor ovarium menurut asalnya .....	8
4. Perubahan sel normal menjadi sel kanker.....	17
5. Biosintesis progesteron .....	18
6. Struktur gen reseptor progesteron .....	22
7. Tahapan reaksi PCR.....	26
8. Tahapan elektroforesis gel .....	28
9. Kerangka teori.....	29
10. Kondisi PCR untuk aplikasi gen reseptor progesteron .....	38
11. Diagram Batang Usia Penderita Karsinoma Ovarium .....	43
12. Diagram Batang Status Pernikahan Penderita Karsinoma Ovarium.....	44
13. Diagram Batang Status Menopause Penderita Karsinoma Ovarium .....	45
14. Diagram Batang Riwayat Keluarga Penderita Karsinoma Ovarium .....	46
15. Diagram Batang Riwayat Kontrasepsi Hormonal Penderita Karsinoma Ovarium.....	48
16. Hasil RFLP promoter +331G/A gen reseptor progesteron (sampel 1-6)	49

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran	Halaman
1. Lembar Persetujuan Subyek Penelitian.....	63
2. Lembar Kuisioner.....	64
3. Data Sampel Penelitian .....	65
4. Hasil visualisasi.....	67
5. Gambar Tempat dan Alat Penelitian .....	68
6. Lembar Komsultasi Skripsi.....	71
7. Surat Izin Penelitian .....	72
7. Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian .....	73

## **DAFTAR SINGKATAN**

A	: Adenine
Bp	: Basepair
C	: Cytosine
DBD	: DNA Binding Domain
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
EDTA	: Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
G	: Guanine
HBOC	: Hereditary Breast and Ovarian Cancer
HNPCC	: Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer
LBD	: Ligand Binding Domain
OBGIN	: Obstetri dan Ginekologi
PBS	: Phosphate Buffer Saline
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PR-A	: Progesterone Receptor A
PR-B	: Progesterone Receptor B
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
SNPs	: Single Nucleotide Polymorphisms
T	: Thymine
TAE	: Tris Acetate EDTA
WHO	: World Health Organisation

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Karsinoma ovarium adalah tumor ganas pada ovarium. Karsinoma ovarium epitelial atau yang berasal dari epitel permukaan ovarium merupakan jenis yang paling banyak yaitu 90% dari keseluruhan jenis kanker ovarium (Cunat, 2004).

Menurut data statistik *American Cancer Society*, insiden karsinoma ovarium pada usia dibawah 40 tahun sebesar 1,4/100.000 wanita, sementara pada usia diatas 65 tahun insidensinya meningkat menjadi 45/100.000 wanita, dengan usia median ketika terdiagnosa adalah 61-63 tahun (Banks, 2007).

Karsinoma ovarium merupakan suatu penyakit yang berbahaya karena angka kematiannya yang tinggi. Hal tersebut terjadi karena pertumbuhan karsinoma ovarium sering tidak menimbulkan gejala. Hampir 70% karsinoma ovarium epitel tidak terdiagnosis sampai stadium lanjut, menyebar dalam rongga abdomen atas atau lebih luas (Backer, 2007). Karsinoma ovarium umumnya terdiagnosis pada stadium III atau IV sehingga prognosisnya buruk, yaitu harapan hidup lima tahun pada penderita kanker ovarium stadium III sebesar 23% dan pada stadium IV sebesar 14%, sedangkan harapan hidup stadium I dan II diperkirakan dapat mencapai 70% (Kumar, 2007). Belum adanya metode skrining yang efektif untuk mendeteksi dini kanker ovarium juga menyebabkan 70% kasus ditemukan dalam keadaan yang sudah bermetastasis ke luar ovarium. Hal tersebut akhirnya menyebabkan angka mortalitas yang tinggi pada pasien kanker ovarium (Fauzan, 2007).

Fakor-faktor etiologi yang berperan dalam karsinogenesis epitel ovarium masih belum jelas diketahui. Ada beberapa faktor yang diduga berperan dalam patogenesis terjadinya kanker ovarium seperti keadaan organ reproduksi, hormonal, lingkungan, dan faktor genetik. Pada faktor hormonal salah satu hormon yang berperan yakni hormon progesteron. Hormon

progesteron memiliki efek fisiologis pada sistem reproduksi yaitu menyiapkan uterus dalam proses kehamilan (Siram, 2007) dan memiliki efek apoptosis pada epitel permukaan ovarium dari kera betina yang merupakan hewan model untuk kanker ovarium manusia (Rodriques *et al.*, 1998).

Polimorfisme adalah istilah untuk menjelaskan bentuk, struktur, dan komposisi suatu benda. Polimorfisme genetik merupakan variasi pada lokus genom tertentu suatu gen yang tidak mengubah struktur protein melainkan hanya mengakibatkan variasi dari fungsi protein. Bentuk paling sederhana dari polimorfisme adalah *Single Nucleotide Polymorphism* (SNPs), yaitu polimorfisme pada susunan rantai tunggal DNA.

Polimorfisme tidak bermanifestasi klinis tetapi bisa menentukan kerentanan terhadap suatu penyakit (Cornetta, 2006). SNPs dapat dijadikan sebagai biomarker untuk identifikasi kepekaan terhadap kanker. Terdapat beberapa SNPs yang telah dikenal secara umum berhubungan dengan gen reseptor progesteron, diantaranya dua SNPs pada promoter (+44C/T and +331G/A), empat SNPs pada ekson (S334T, G393G, V660L, and H770H), dan penyisipan Alu di intron 7 (Terry *et al.*, 2005)

Adanya polimorfisme promoter +331G/A pada gen reseptor progesteron dan pengaruhnya dengan karsinoma ovarium epitel telah dipelajari dengan hasil yang kontroversial. Romano dkk melakukan penelitian pada etnis kaukasia pada tahun 2007 menyatakan terdapat hubungan antara terjadinya karsinoma ovarium epitel dan polimorfisme promoter +331G/A pada gen reseptor progesteron. Sementara itu, Rockwell dkk, pada tahun 2012, melakukan penelitian menggunakan PCR melaporkan bahwa polimorfisme promoter +331G/A gen reseptor progesteron memiliki peran penting dalam kejadian karsinoma ovarium epitel. Berbeda dengan kedua peneliti diatas, Terry dkk pada etnis kaukasia, tahun 2005 melaporkan polimorfisme promoter +331G/A gen reseptor progesteron (PR) tidak berhubungan dengan kejadian kanker ovarium.

Di Palembang, yang terdiri atas beragam etnis sangat mungkin terjadi polimorfisme promoter +331G/A gen reseptor progesteron (PR) yang

berhubungan dengan karsinoma ovarium epitel pada penduduknya. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini diajukan untuk mengidentifikasi polimorfisme promoter +331G/A gen reseptor progesteron (PR) pada penderita karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, permasalahan yang dirumuskan pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

Bagaimana polimorfisme promoter +331G/A gen reseptor progesteron (PR) pada penderita karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berikut tujuan umum dan tujuan khusus penelitian ini.

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi polimorfisme promoter +331G/A gen reseptor progesteron (PR) pada penderita karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mengidentifikasi karakteristik sosiodemografi penderita karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengidentifikasi distribusi genotip gen reseptor progesteron (PR) pada penderita karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengidentifikasi distribusi alel gen reseptor progesteron (PR) pada penderita karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini dapat dibagi menjadi manfaat teoritis dan manfaat praktis. Berikut beberapa manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini.

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Sebagai landasan teori dan pengetahuan tentang identifikasi polimorfisme promoter +331G/A gen reseptor progesteron (PR) pada penderita karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini dapat digunakan pada konseling bagi keluarga penderita karsinoma ovarium epitel agar dapat mengambil tindakan preventif untuk meminimalkan risiko terkena karsinoma ovarium epitel.

## DAFTAR PUSTAKA

- Achache H, Revel A. Endometrial Receptivity Markers, The Journey to Successful Embryo Implantation. *Human Reproductive Update* 2006 ;12; 731-746.
- Banks, Emily. The Epidemiology of Ovarian Cancer in Ovarian Cancer Methods and Protocols ed. John M.S. Bartlett (New Jersey, USA : Humana Press, Inc, 2007). 3 – 10.
- Belanda, J. F., R. C Bast. Morton, DL., Frei, E., Kule, D. W., Welcselbaum. 1997. Cancer 4<sup>th</sup> edition, Vol I. Baltimore.
- Berchuck Andrew, Joellen M. Schildkraut, *et al.* 2004. Progesterone Receptor Promoter +331A Polymorphism is Associated with a Reduced Risk of Endometrioid and Clear Cell Ovarian Cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ;13:2141-2147.
- Bernard, 2008, Nusantara: Sejarah Indonesia. Jakarta: Kepustakaan Populer Gramedia
- Brand, K. A. 1997. Hermifisse. U. 1997. Aerobic Glycolisis by Proliferating cell. The FASEB Journal 11 (5): 388-95. PMID 9141507.
- Britt, K. L., J. K. Findlay. 2002. Estrogen Actions In The Ovary Revisited. *J of Endocrinology*. 175: 269-276.
- Busmar, Boy. Tumor ganas Ovarium in Buku Acuan Nasional Onkologi Ginekologi ed. M. Farid Aziz, Andrijono, Abdul Bari Saifuddin. (Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 2006), 468-524.
- Campbell N, Reece J, Mitchell L. Biologi. Jakarta: Penerbit Erlangga. Edisi kelima. 2002; 395-99.
- Choi, J.H., Wong, A.S. 2007. Gonadotropins and Ovarian Cancer. *Endocrine Rev.* 28 (4): 440.
- Christie and Oehler Molecular pathology of Epithelial Ovarian Cancer Menopause Int.2006; 12: 57-63
- Cunat, S., P. Hoffmann, and P. Pujol. 2004. Estrogens and epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 94 : 25–32.
- Cunningham, F.G et al. 2005. Williams Obstetrics.22st edition. New York: Mc Graw Hill Medical Publishing Division.
- Davies, B. R., S. D Worsley., B. A. Ponder. 1998. Epithelial Ovarian Cancer. 32: 69-80.
- Deininger PL & Batzer MA 1999 Alu repeats and human disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 67 183–193.

- Deininger PL & Batzer MA 2002 Mammalian retroelements. *Genome Research* 12 1455–1465.
- Elmasry K, GA Simon. Ovarian Cancer Aetiology: Facts and Fiction. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2006; 32: 82-86.
- Eroschenko, Victor P. 2003. *Atlas Histologi Di Fiore dengan Korelasi Fungsional.* Jakarta : EGC.
- Espey, L. L., Lipner. 1994. *Ovulation.* Knobil E Nell. New York.
- Fadlan. Tinjauan Kasus Neoplasma Ovarium Ganas di Rumah Sakit dr. Pirngadi Medan (1981-1990). Tesis pada Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran USU, Medan, 1993.
- Fauzan, Randy. 2009. Gambaran Faktor Penggunaan Kontrasepsi terhadap Angka Kejadian Kanker Ovarium di RSCM Berdasarkan Pemeriksaan Histopatologik Tahun 2003 – 2007.
- Fearon, E. R., B. Vogelstein. 1990. A Genetic Model Cel 61 (5): 759-67. doi. 10.1016/0092-8674(90)90186-1. PMID 2188735.
- Fudo Cancer Hospital Guangzhou. 2010. Kanker Ovarium .
- Gibbons R & Dugaiczyk A 2005 Phylogenetic roots of Alu-mediated rearrangements leading to cancer. *Genome* 48 160–167
- Gillet, W. R., A. Metchell., P. R. Hurst., 1991. A Scaning Electron Microscope Study of The Human Ovulation Surface Epithelium: 6: 645-650.
- Gray Henry Frs, In : *Anatomy of Human Body* Philadelphia, New York. 2000.
- Kumar, V., Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins. 2007. Buku Ajar Patologi Robbins Ed.7 Vol.2. Jakarta : EGC
- Harvey A. Risch, Allen E. Bale, Patricia A. Beck, et al. 2006. PGR +331 A/G and Increased Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1738-1741. Published online September 19, 2006.
- Kalkhoven, E., Wissink. S.,Vande Saag., Vander Burg. 1996. Negative Interaction Betwen Progesterone Receptore. *J. Biol, Chem* 271 (1): 6271-24. PMID 8626413.
- Kathryn L. Terry, Immaculata De Vivo, Linda Titus-Ernstoff, Patrick M. Sluss, and Daniel W. Cramer. 2005. Genetic Variation in the Progesterone Receptor Gene and Ovarian Cancer Risk. *Am. J. Epidemiol:* 161 (5):442-451.
- Lee-Jones L . Ovarian Tumours : An Overview. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* December 2003
- Lev-Maor G, Sorek R, Shomron N & Ast G 2003 The birth of an alternatively spliced exon: 3' splice-site selection in Alu exons. *Science* 300 1288–1291.

- Ludwig H Agnieszka, Murawska, Panek, Agnieszka Timorek, *et.al.* 2009. Androgen, progesterone, and FSH receptor polymorphisms in ovarian cancer risk and outcome. *Endocrine-Related Cancer* (2009) 16 1005–1016
- Lurie, G., L. R. Wilkens, P. J. Thompson, and K. E. McDuffie et al. 2009. Genetic polymorphisms in the estrogen receptor beta (ESR2) gene and the risk of epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Causes Control*. 20(1): 47–55.
- Makar, AP. Hormone Therapy in Epithelial Ovarian Cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2000; 7: 85–93.
- Mansour, I., K. Rezni, M. F. Etievant. 1995. No Evidence for the Expre of Progesterone receptore on Peripheral Blood Lympmphcytes During Pregnancy. *Hum. Reprod.* 9(8): 1546-9. PMID 7989520.
- Matoba, S., J. Kang., A. Wrugg., Boehm. 2006. P53 Regulated Mitocondria Respiration. *Science* 312 (5780) : 1650-3.doi :10.1126/science.1126863. PMID : 16728594.
- Mor, G., Eva S, Vikki M, T. Rutherford. 2003. Interaction of the Estrogen Receptors with the Fas Ligand Promoter in Human Monocytes. *Journal of Immunology* ;170;114-122.
- Nott, S.L., Y. Huang, B. R. Fluharty, *et.al.* 2008. Do Estrogen Receptor B Polymorfisms Play A Role In The Pharmacogenetics Of Estrogen Signaling. *Curr Pharmacogenomics Person Med.* p. 239-259.
- Pauli, G. F., J. B. Friesen., T. Godede., Farnsworth. 2010. Occurance of Progesterone Related Animal Steroid. *AM. J. Epidemiol*; 156: 1224-203.
- Pearce. 2008. Progesterone Receptore Variation a risk Ovarian Cancer. *BJC* (2008). 98. 282-288.
- Pitot, H.C., Goldsworthy, T., Moran, S. The Natural History of Carcinogenesis: Implications of Experimental Carcinogenesis in the Genesis of Human Cancer. *Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry*; Volume 17, Issue 2 , Pages 133-146. Published Online: 19 Feb 2004.
- Prawirohardjo, S. Ilmu Kandungan. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka. 1999.
- Prawirohardjo, S. Onkologi Ginekologi. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka. 2006.
- Rendon WAC, Alvares JFC, Martinez CG. Blastocyst-Endometrium Interaction: intertwining a Cytokin Network. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2006: 39:1373-1385.
- Richer, J. K., C. A. Lange., A. M .Wierman. 1998. Progesterone Receptore Variants Found in Breast cell Repress Transcription. *Breast Cancer Res.* 48 (3): 231-41. PMID 9508870.
- Rockwell Christie, Elizabeth J. Rowe, *et.al.* 2011. Worldwide Distribution of Allelic Variation at the Progesterone Receptor Locus and the Incidence of Female Reproductive Cancers. *American Journal of Human Biology*. 24:42–51

- Rodriquest, G. C., D. R. Walmer., M. Uline. 1993. Cancer Prevention Trought Apoptosis ? J.Epidemiol ; 22: 192-7.
- Romano A, Marleen B, Herman M, et.al 2007. Impact of Two Functional Progesterone Receptor Polymorphisms (PRP): +331G/A and PROGINS on the Cancer Risks in Familial Breast/Ovarian Cancer. *The Open Cancer Journal*, 2007, 1, 1-8
- Rosner, Bernard A. Colditz, Graham A. Webb, Penny M. Hankinson, Susan E, Mathematical Models of Ovarian Cancer Incidence. LWW Journal. 2005; 16(4): 508-515.
- Rowe , M .Susan., Sorcha. J., Couglan., Neil J., M. Kenna. 1995. Cancer Res; 55:2743-2745
- Safrudin, Hamida, 2009, Kebidanan Komunitas. Jakarta : EGC.
- Schorge, Schaffer, Halvorson, Hoffman, Bradshaw, Cunningham. Williams gynecology: Epithelial Ovarian Cancer. United States: The McGraw-Hill's Companies; 2008.
- Sherwood, Lauralee. 2001. Fisiologi Manusia : dari Sel ke Sistem. Jakarta : EGC.
- Snell, Richard S. 2006. Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran. Jakarta : EGC
- Stratton JF, Pharoah P, Smith SK, Easton D, Ponder BA. A Systematic Review and Meta-analysis of Family History and Risk of Ovarian Cancer. Br J Obstet Gynaecol. 1998; 105(5): 493-499.
- Tjahjono. Analisis Aktivitas Proliferasi pada Siklus Sel, untuk Menentukan Sifat dan Prognosis Kanker. Media Medica Indonesiana 2002. Vol.37 No.1. Hal. 1 – 8
- Vander, Linden. P. J. Q., A. F. P. M Goeji. 1994. P. Cadhem Expression in Human Endometrium and Endometriosis. Gynecol Obstet Inves 38: 183-185.
- Vivo, L., G. S. Huggins., Harkinson. 2002. Progesterone Receptor Exhibit Pleiotropic Reproductive Abnormalities. Proc Noti Acad Sa.USA.
- Vlahopoulos, S.A., S. Lotheti., D. Mikes. 2008. The Role of ATF-2 in Oncogenesis. Bio Essay 30 (4):314-27,doi : 10.1002/bies.20734. PMID 18378191.
- Weinstein and Bernard. 2000. Disorder in Cell Circuriti During Multipage Carcinogenesis :21.857-64.
- Wilhelmus, W.T. 2008. Peranan Biomarker untuk Pendekstian Karsinoma Paru : Kaitannya dengan Aktivitas Proliferasi Sel Khususnya AgNORs dan Gen Selular Myc serta Apoptosis sel Khususnya Anti Onkogen p53 dan gen Bcl-2. Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Vol.1 No.1

- Wong, A. S. T., Maines., Bandiera. 1999. Constitutive and Condition cadherin Expression in Culture Human Ovarian Surface Epithelium. Int. J. Cancer 81: 180-188.
- Wu, M. L., A. S Whittemore., Paffenbarher. 1988. Personal and Envernement Characteristic Related to Epithelial Ovarian cancer. A. M. J. Epidemiol: 128: 1216-27.
- Yuwono, Triwibowo. 2005. Biologi Molekular. Jakarta : Erlangga
- Zhivotovsky, B., S. Orrenius. 2006. Carcinogenesis and Apoptosis : Paradigms and Paradoxes. Carcinogenesis vol.27 no.10 pp.1939–1945
- Ziltener,H. J., Maines-Bandier., J. W Schroder. 1993. Secrition of Bioactive Interleukin-1, in Ovarian Surface Epithelium. Bil Rep: 49: 635-641.