IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROGINS (INSERSI *ALU* 306-PB) GEN RESEPTOR PROGESTERON PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

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

Oleh:
Muhammad Nur Shaffrial
04101001081

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2014

25231/28752

S
618.107
Muh
i
2014
G.140335

IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROGINS (INSERSI *ALU* 306-PB) GEN RESEPTOR PROGESTERON PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Skripsi

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

Oleh:
Muhammad Nur Shaffrial
04101001081

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2014

HALAMAN PENGESAHAN

IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROGINS (INSERSI *Alu* 306-pb) GEN RESEPTOR PROGESTERON PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Oleh:

MUHAMMAD NUR SHAFFRIAL

04101001081

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memeroleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 13 Januari 2014

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
Merangkap Penguji I

Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 1966 0929 199601 1 001

.....

Pembimbing II
Merangkap penguji II

dr. Subandrate, M.Biomed
NIP. 1984 0516 201212 1 006

.....

Penguji III

dr. Nyayu Fauziah Zen, M.Kes
NIP. 1951 0128 198303 2 001

.....

Mengetahui,
Pembantu Dekan 1

dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.Med.Sc
NIP. 1952 0107 198303 1 001

PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini 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 verbal 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 akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 21 Januari 2014
Yang membuat pernyataan,

(Muhammad Nur Shaffrial)

*Coret yang tidak perlu

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Muhammad Nur Shaffrial
NIM	: 04101001081
Program Studi	: Pendidikan Dokter Umum
Fakultas	: Kedokteran
Jenis Karya	: Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Identifikasi Polimorfisme PROGINS Gen Reseptor Progesteron pada Penderita Endometriosis di RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Palembang

Pada tanggal: 21 Januari 2014

Yang Menyatakan,

(Muhammad Nur Shaffrial)

IDENTIFIKASI POLIMORFISME PROGINS (INSERSI *Alu* 306-pb) GEN RESEPTOR PROGESTERON PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS DI RS DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Muhammad Nur Shaffrial, Januari 2014, 45 halaman*)*
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Endometriosis, suatu penyakit yang didefinisikan sebagai pertumbuhan jaringan endometrium dengan glandula dan/atau stroma di luar kavum uteri, umumnya terjadi pada wanita usia reproduksi. Meskipun sampai saat ini etiologinya belum diketahui secara pasti, faktor keturunan dan mutasi genetik mungkin berperan dalam proses terjadinya endometriosis. Salah satu bentuk mutasi genetik, yaitu polimorfisme PROGINS (insersi *Alu* 306-pb). Polimorfisme ini menghambat aktivitas PR-B, sehingga rasio PR-A/PR-B meningkat dan memicu terjadinya endometriosis. Tujuan penelitian ini adalah mengidentifikasi polimorfisme PROGINS (insersi *Alu* 306-pb) gen reseptor progesteron pada penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional terhadap 48 penderita endometriosis di RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Identifikasi dilakukan dengan menggunakan teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR).
Hasil: Genotip T1/T1 (*wild type*) ditemukan pada 43 penderita (89,6%) dan genotip T1/T2 (heterozigot mutan) pada lima penderita (10,4%). Dari 48 penderita, frekuensi alotip T1 (*wild type*) bernilai 91 (94,8%) dan alotip T2 (polimorfik) bernilai (5,2%).
Simpulan: Genotip T1/T1 (*wild type*) dan alotip T1 (*wild type*) paling banyak ditemukan pada penelitian ini.

Kata Kunci: *endometriosis, polimorfisme, gen reseptor progesteron, PROGINS, insersi Alu 306-pb*

IDENTIFICATION OF PROGINS (306-bp *Alu* INSERTION) PROGESTERONE RECEPTOR GENE POLYMORPHISM IN ENDOMETRIOSIS PATIENTS AT DR. MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL PALEMBANG

(*Muhammad Nur Shaffrial*, January 2014, 45 pages)
Faculty of Medicine Sriwijaya University

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis, a disease defined as the growth of endometrial tissue with glands and/or stroma outside the uterine cavity, generally occurs in reproductive-age women. Although the etiology still remain unclear, heredity and genetic mutations may contribute in the occurrence of endometriosis. One of the genetic mutations, i.e. PROGINS (306-bp Alu insertion) polymorphism. This polymorphism inhibits the activity of PR-B, therefore increasing the PR-A/PR-B and trigger endometriosis. This study is conducted to identify PROGINS (306-bp *Alu* insertion) progesterone receptor gene polymorphism in endometriosis patients at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang.
Method: This study is an observational descriptive study on 48 endometriosis patients in Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang. Polymerase Chain Reaction (PCR) was performed to identify.
Results: T1/T1 (wild type) genotype was identified in 43 patients (89,6%) and T1/T2 (heterozygous mutant) genotype in five patients (10.4%). Out of 48 patients, T1 (wild type) allotype frequency was 91 (94.8%) and T2 (polymorphic) allotype was five (5.2%).
Conclusion: Genotype T1/T1 (wild type) and allotype T1 (wild type) were more commonly identified in this study.

Keywords: *endometriosis, polymorphism, progesterone receptor gene, PROGINS, 306-bp Alu insertion*

KATA PENGANTAR

Pertama-tama, puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Swt. karena atas rahmat dan nikmat iman, islam, dan kesehatan penulis dapat menyelesaikan sebuah karya tulis dengan judul "Identifikasi Polimorfisme PROGINS (Insersi *Alu* 306-pb) Gen Reseptor Progesteron Pada Penderita Endometriosis di RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang". Sholawat serta salam tak pernah henti penulis ucapkan kepada Rasulullah SAW.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Dr. dr. H. M. Zulkarnaen, M.Med.Sc, PKK, Pembantu Dekan I dan Pembantu Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.Med.Sc dan dr. Theodorus, M.Med.Sc beserta segenap dosen dan karyawan atas segala bimbingan dan masukan-masukan selama pengerjaan karya tulis ini.

Terima kasih juga kepada Pembimbing I Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed, Pembimbing II dr. Subandrate, M.Biomed, Penguji dr. Nyayu Fauziah Zen, M.Kes serta Penguji Etik dr. H. Rizal Sanif, Sp.OG(K)-Onk, atas kesabaran dalam membimbing penulis dalam pengerjaan karya tulis ini dari awal mulai hingga karya tulis ini selesai dibuat.

Terima kasih juga kepada Venny Patricia, S. Pd, M. Kes selaku penanggung jawab laboratorium mikrobiologi klinik RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang atas bantuan dan penjelasan segala perihal mengenai laboratorium, Mbak Eka sebagai staf etik yang sudah membantu mengurus etik dari pertama pengajuan sampai penelitian ini resmi dinyatakan lulus etik dan dr. Ivan serta dr. Syifa sebagai yang sudah membantu pengambilan sampel darah serta sebagai rekan penelitian.

Tidak pernah berhenti penulis mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua penulis, H. M. Rusdi Hamidin dan Hj. Nurjannah, keempat kakak kandung, dan keempat kakak ipar, serta keempat keponakan atas dukungan baik materi maupun moril dalam pengerjaan karya tulis ini. Penulis ucapkan terima kasih kepada sahabat-sahabat setia penulis Daus, Spy, Arga, Yoga, Randy, Febri, Veni, Inta, Selli, Kiki Amy, Engga, Tika, Azka, dan Yayas. Terima kasih yang sangat banyak kepada teman seperjuangan *Biomol's Crew* yaitu Fadel, Aulia, Retno, Kiki, dan Muthmainnah, serta *The Komdis* yaitu Emelda, Maria, Bella, Leo, dan Lisa yang selalu memberikan semangat. Terakhir penulis ucapkan terima kasih kepada seluruh teman-teman sejawat penulis serta kontribusi banyak pihak atas dukungan dan waktu yang telah diberikan kepada penulis untuk sekedar bercakap-cakap dan menghabiskan waktu luang.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ini masih banyak sekali kekurangan dan kesalahan akibat keterbatasan pengetahuan dan kemampuan penulis. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan untuk kebaikan kita bersama. Semoga karya tulis ini bermanfaat bagi banyak pembaca.

Palembang, Januari 2014

Penulis

140335

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL..... i
LEMBAR PENGESAHAN..... ii
SURAT PERNYATAAN..... iii
SURAT PERSETUJUAN PUBLIKASI..... iv
ABSTRAK..... v
KATA PENGANTAR..... vii
DAFTAR ISI..... viii
DAFTAR TABEL..... x
DAFTAR GAMBAR..... xi
DAFTAR LAMPIRAN..... xii
DAFTAR SINGKATAN..... xiii

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 Endometriosis..... 5
2.1.1 Definisi..... 5
2.1.2 Prevalensi..... 5
2.1.3 Etiologi..... 5
2.1.4 Faktor Risiko..... 8
2.1.5 Klasifikasi dan Lokasi Penyebaran..... 10
2.2 Progesteron..... 11
2.2.1 Hormon Progesteron..... 11
2.2.2 Reseptor Progesteron..... 12
2.2.3 Peran Progesteron pada Jaringan Endometrium..... 13
2.3 Konsep Polimorfisme..... 14
2.3.1 Polimorfisme Genetik..... 14
2.3.2 Polimorfisme PROGINS Gen Reseptor Progesteron dan Pengaruh terhadap Endometriosis..... 15
2.4 *Polymerase Chain Reaction* (PCR)..... 17
2.5 Elektroforesis Gel..... 19
2.6 Kerangka Teori..... 21

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian..... 22
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian..... 22
3.3 Populasi dan Subjek/Sampel Penelitian..... 22
3.3.1 Populasi dan Sampel..... 22
3.3.2 Kriteria Inklusi..... 23
3.3.3 Kriteria Eksklusi..... 23
3.4 Variabel Penelitian..... 23
3.5 Definisi Operasional..... 23
3.6 Kerangka Operasional..... 28
3.7 Cara Pengambilan Data..... 28
3.7.1 Pengambilan Darah..... 28
3.7.2 Isolasi DNA..... 29
3.7.3 Desain Primer..... 30
3.7.4 *Polymerase Chain Reaction* (PCR)..... 30
3.7.5 Visualisasi dengan Elektroforesis Gel Agarosa..... 31
3.7.6 Pengolahan dan Analisis Data..... 32
3.8 Personalia Penelitian..... 32

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian..... 33
4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian..... 33
4.1.2 Polimorfisme PROGINS Gen Reseptor Progesteron.36
4.1.3 Distribusi Genotip Polimorfisme PROGINS Gen Reseptor Progesteron 37
4.1.4 Perbandingan Distribusi Genotip Polimorfisme PROGINS Gen Reseptor Progesteron..... 37
4.1.5 Distribusi Alotip Polimorfisme PROGINS Gen Reseptor Progesteron 38
4.1.6 Perbandingan Distribusi Alotip Polimorfisme PROGINS Gen Reseptor Progesteron..... 39
4.2 Pembahasan..... 40
4.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian..... 40
4.2.2 Polimorfisme PROGINS Gen Reseptor Progesteron 42
4.2.3 Keterbatasan Penelitian..... 43

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan..... 44
5.2 Saran..... 45

DAFTAR PUSTAKA..... 46
LAMPIRAN..... 50
BIODATA..... 73

DAFTAR TABEL

Tabel Halaman

1. Klasifikasi Endometriosis..... 11
2. Penelitian Hubungan Polimorfisme PROGINS dan Endometriosis..... 20
3. Sekuens Pasangan Primer yang digunakan untuk Identifikasi PROGINS Polimorfisme Gen Reseptor Progesteron dan Banyak Produk PCR yang dihasilkan..... 30
4. Distribusi Subjek Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi..... 34
5. Distribusi Subjek Berdasarkan Status Ginekologi..... 34
6. Distribusi Subjek Berdasarkan Jenis Nyeri Pelvik..... 35
7. Distribusi Subjek Berdasarkan Riwayat P enggunaan Kontrasepsi Hormonal..... 35
8. Distribusi Subjek Berdasarkan Riwayat Endometriosis Keluarga, Kebiasaan Merokok Subjek dan Suami, serta Riwayat Operasi..... 36
9. Distribusi Genotip Polimorfisme PROGINS Gen Reseptor Progesteron..... 37
10. Distribusi Genotip Polimorfisme PROGINS Gen Reseptor Progesteron Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi Subjek..... 37
11. Perbandingan Distribusi Genotip Polimorfisme PROGINS Gen Reseptor Progesteron di Dunia..... 38
12. Distribusi Alotip Polimorfisme PROGINS Gen Reseptor Progesteron. 38
13. Distribusi Alotip Polimorfisme PROGINS Gen Reseptor Progesteron Berdasarkan Karakteristik Klinis Subjek..... 39
14. Perbandingan Distribusi Alotip Polimorfisme PROGINS Gen Reseptor Progesteron di Dunia..... 39

DAFTAR GAMBAR

Gambar Halaman

1. Menstruasi Retrograde dan Implantasi..... 6
2. Lokasi Penyebaran Endometriosis yang mungkin pada Abdomen dan Pelvik..... 12
3. Lokasi Reseptor Progesteron pada Kromosom 11..... 14
4. Diagram gen PR dan lokasi polimorfisme insersi Alu PROGINS..... 17
5. Metode Riset PCR..... 20
6. Persiapan Sampel pada Elektroforesis Gel..... 23
7. Proses pada Elektroforesis Gel..... 21
8. Hasil Elektroforesis Gel..... 25
9. Kondisi PCR..... 31
10. Visualisasi Hasil PCR Gen Reseptor Progesteron (Sampel 1-17)..... 36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran Halaman

1. Lembar Persetujuan Penelitian..... 50
2. Lembar Kuisioner..... 51
3. Data Subjek Penelitian..... 54
4. Hasil Visualisasi..... 58
5. Gambar Tempat dan Alat Penelitian..... 60
6. Surat Izin Penelitian..... 63
7. Sertifikat Persetujuan Etik..... 64
8. Surat Selesai Penelitian Laboratorium Mikrobiologi RSMH..... 65
9. Surat Selesai Penelitian Diklit RSMH..... 66
10. Artikel Penelitian..... 67

DAFTAR SINGKATAN

bp	: *base pair*
DNA	: *deoxyribonucleic acid*
EDTA	: *ethylene diamine tetraacetic acid*
HSD17B2	: *17β-hydroxysteroid dehydrogenase 2*
IUD	: *intrauterine device*
kb	: *kilobase*
MRI	: *magnetic resonance imaging*
NGF	: *neuron growth factor*
NK	: *natural killer*
PBS	: *phosphate buffer saline*
PCR	: *polymerase chain reaction*
PR	: *progesterone receptor*
PRE	: *progesterone responsive elements*
PTEN	: *phosphatase and tensin homolog*
SNP	: *single nucleotide polymorphism*
TCDD	: *tetrachlorodibenzo dioxin*
TNF	: *tumor necrosis factor*
USG	: ultrasonografi

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis merupakan suatu penyakit yang didefinisikan sebagai pertumbuhan jaringan endometrium diluar kavum uteri (Gimenes dkk., 2010). Gambaran yang ditemukan berupa fokus-fokus jaringan endometrium dengan glandula dan/atau stroma. Angka kejadian endometriosis pada umumnya sekitar 10-15% pada wanita usia reproduksi, 3% pascamenopause dan lebih dari 30% pada wanita dengan infertilitas (Costa dkk., 2011).

Penyebab endometriosis masih belum diketahui secara pasti tetapi ada beberapa faktor yang mungkin menjadi penyebab endometriosis, seperti menstruasi retrograde, metaplasia, genetik, transplantasi, sistem imun dan respon inflamasi, serta terpajan dioksin (Berek, 2007). Faktor-faktor lingkungan seperti pemakaian wadah plastik, *microwave*, dan alat memasak dengan jenis tertentu dapat menjadi penyebab endometriosis (April dkk., 2010).

Progesteron adalah steroid dengan 21 rantai karbon yang merupakan molekul prekursor dalam proses biosintesis steroid. Progesteron diproduksi oleh sel-sel granulosa lutein dari korpus luteum selama fase luteal dari suatu siklus menstruasi dan sinsitiotrofoblas dari plasenta selama kehamilan. Pada wanita normal, progesteron diperlukan untuk regulasi fungsi reproduksi. Beberapa fungsi utama dari progesteron yaitu: a) di uterus dan ovarium: menginduksi ovulasi, memfasilitasi implantasi, dan memelihara fase awal kehamilan; b) di kelenjar susu: perkembangan lobular-alveolar dalam persiapan untuk sekresi air susu; c) di otak: berperan pada ekspresi neurobehavioral terkait dengan respon seksual; dan d) di tulang: mencegah terjadinya keropos tulang (Al-Asmakh, 2007). Progesteron juga berperan dalam mengatur sejumlah proses biologis yang berbeda dalam berbagai jaringan melalui aksi reseptor progesteron (Costa dkk., 2011).

Gen reseptor progesteron (PR) pada manusia bersifat khas dan terletak di lengan panjang kromosom 11, pita 22-23 (11q22-23), dimana gen tersebut bertanggung jawab untuk menghasilkan 2 protein isoform: PR-A dan PR-B (Costa

dkk., 2011). Meskipun kedua isoform ini memiliki afinitas yang sama terhadap ligan dan DNA, PR-A dan PR-B memiliki aktivitas transkripsional yang berbeda. PR-B berfungsi sebagai aktivator gen-gen yang responsif terhadap progesteron, sedangkan PR-A tidak aktif dalam aktivitas transkripsi dan lebih berfungsi sebagai represor kuat yang bergantung-ligan pada kegiatan transkripsi dari reseptor hormon steroid yang diperkirakan untuk mengurangi respon terhadap estrogen (Giangrande dkk., 2000).

Polimorfisme genetik merupakan variasi lokus genom tertentu pada suatu gen yang tidak mengubah struktur protein, melainkan hanya mengakibatkan variasi dari fungsi protein. Polimorfisme PROGINS gen reseptor progesteron adalah suatu kompleks dengan tiga perubahan genetik yang hanya ditemukan pada manusia. Diantara ketiga perubahan genetik tersebut yang paling mencolok yaitu polimorfisme PROGINS dengan insersi *Alu* 306-pb pada intron G antara ekson 7 dan 8 dari gen PR. Polimorfisme PROGINS lainnya seperti mutasi *missense* (perubahan satu pasang basa DNA yang berujung pada substitusi salah satu asam amino dengan yang lainnya pada suatu protein) dari SNP di ekson 4 dan mutasi samar/*silent* (perubahan satu pasang basa DNA yang tidak mempengaruhi urutan asam amino pada suatu rantai polipeptida) SNP di ekson 5 (Costa dkk., 2011).

Pada polimorfisme PROGINS, PR-A yang bermutasi akan menghambat aktivasi dari PR-B sehingga PR-B mengalami sedikit penurunan dan terjadi ketidakseimbangan rasio. Perubahan rasio pada reseptor tersebut mungkin mempengaruhi ligan dan mengganggu fungsi pengikatan hormon, sehingga tidak mampu mengendalikan estrogen dan akan menstimulus terjadinya proliferasi serta peningkatan potensi implantasi jaringan endometrium. Implantasi inilah yang akan berkembang menjadi endometriosis dibeberapa lokasi diluar endometrium (Wieser dkk., 2002; Dordevic dkk., 2010).

Beberapa penelitian mengenai polimorfisme PROGINS gen reseptor progesteron dan pengaruhnya terhadap endometriosis telah dilakukan tetapi hasilnya masih kontroversial. Costa dkk. (2011) di Brazil, Wieser dkk. (2002) di Austria, Lattuada dkk. (2004) di Itali, Carvalho dkk. (2007) di Brazil, D'Amora dkk. (2009) di Brazil, dan Lee dkk. (2010) di Los Angeles melaporkan bahwa

polimorfisme PROGINS gen reseptor progesteron berhubungan dengan endometriosis. Sementara itu, Treloar dkk. (2005) di Australia, van Kaam dkk. (2007) di Belanda, Govindan dkk. (2007) di India, dan Berchuck dkk. (2004) di Durham, Gimenes dkk. (2010) di Brazil dan Near dkk. (2011) di Australia, Eropa, dan US melaporkan bahwa polimorfisme PROGINS gen reseptor progesteron tidak berhubungan dengan endometriosis.

Di Indonesia, khususnya di Palembang yang terdiri dari beragam etnis mungkin memiliki variabilitas genetik dan mungkin terjadi polimorfisme PROGINS gen reseptor progesteron yang berhubungan dengan endometriosis. Selain itu juga, belum ada data mengenai penelitian polimorfisme gen reseptor PROGINS (insersi *Alu* 306-pb) pada penderita endometriosis di Indonesia maupun di Palembang. Dengan demikian penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi polimorfisme PROGINS (insersi *Alu* 306-pb) gen reseptor progesteron dan mendapatkan data mengenai pola distribusi alel polimorfik pada penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang

1.2 Rumusan Masalah

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

Bagaimana polimorfisme PROGINS (insersi *Alu* 306-pb) gen reseptor progesteron pada penderita endometriosis 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 PROGINS (insersi *Alu* 306-pb) gen reseptor progesteron pada penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mengidentifikasi distribusi genotip PROGINS (insersi *Alu* 306-pb) gen reseptor progesteron pada penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengidentifikasi distribusi alel gen reseptor PROGINS (insersi *Alu* 306-pb) progesteron pada penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengidentifikasi karakteristik sosiodemografi penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang
4. Mengidentifikasi karakteristik klinis penderita endometriosis 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.

1.4.1 Manfaat Teoritis

Sebagai landasan teori dan pengetahuan tentang identifikasi polimorfisme PROGINS (insersi *Alu* 306-pb) gen reseptor progesteron pada penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai upaya preventif untuk mengurangi risiko endometriosis melalui konseling bagi keluarga penderita endometrosis.

DAFTAR PUSTAKA

Al-Asmakh, Maha. 2007. Reproductive functions of profesterone. Medical East Fertility Society Journal. 12(03):147.

April, C., A. Mandal, K. Kaur, W. Soutter, G. Thomas, K. Walker. 2010. Endometriosis Causes. News Medical. (http://www.news-medical.net/health/Endometriosis-Causes.aspx, diakses pada 6 Juni 2013).

Arumugam, K. dan A.A. Templeton. 1992. Endometriosis and Race. Australia and New Zealand Journal of Obstetric & Gynecology. 32(2): 164-5.

Berek, S.J. 2007. Berek & Novak's Gynecology (edisi ke-14). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, hal. 1139-1141.

Berchuck, A., J.M. Schildkraut, R.M. Wenham, dkk. Progesterone Receptor Promoter +331A Polymorphism is Associated with a Reduced Risk of Endometrioid and Clear Cell Ovarian Cancers. 2004. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004. 13: 2141-2147.

Bulun, S.E. 2009. Endometriosis. NEJM 360(3): 268-279.

Campbell, N.A. dan J.B. Reece. 2008. Biologi (edisi 8, jilid 1). Terjemahan oleh: Damaring Tyas Wulandari, S.Si. Erlangga. Jakarta, Indonesia.

Costa, I.R., R.C.P.C. Silva, A.B. Frare, C.T.X. Silva, B.M. Bordin, S.R. Souza, C.L.R Junior, dan K.K.V.O Moura. 2011. Polymorphism of the progesterone receptor gene associated with endometriosis in patients from Goias, Brazil. Genetics and Molecular Research 2011. 10(3): 1364-1370.

D'Amora, P., T.T. Maciel, R. Tambellini, J.B. Pesquero, M.A. Mori, H. Sato, Manoel J.B.C. Girao, I.D.C.G. da Silva, dan E. Schor. 2009. Disrupted Cell Cycle Control in Cultured Endometrial Cells from Patients with Endometriosis Harboring the Progesterone Receptor Polymorphism PROGINS. The American Journal of Pathology. 175(1): 215-223.

De Carvalho, C.V., N.C.N. De Souza, A.M. Costa, E.C. Baracat, M.J. Girao, P. D'Amora, E. Schor, dan I.D. da Silva. 2007. Genetic polymorphisms of cytochrome CYP17 and progesterone receptor genes (PROGINS) in the

assessment of endometriosis risk (Abstract). Gynecol Endocrinol. 23(1): 29-33.

De Vivo, I., G.S. Huggins, S.E. Hankinson, P.J. Lescault, M. Boezen, G.A Colditz, dan D.J. Hunter. 2002. A functional polymorphism in the promoter of the progesterone receptor gene associated with endometrial cancer risk. PNAS. 99(19): 12263–12268.

Dordevic, M., S. Mitrovic, B. Jovanovic, P. Sazdanovic, M. Mitrovic, dan G. Dordevic. Expression Of Estrogen And Progesterone Receptors In Subcutaneous Endometriosis. Arch. Biol. Sci. 62(3): 547-551.

Giangrande, P.H., E.A. Kimbrel, D.P. Edwards, dan D.P. McDonnell. 2000. The Opposing Transcriptional Activities of the Two Isoforms of the Human Progesterone Receptor are Due to Differential Cofactor Binding. Mol Cell Biol. 20(9): 3012-115.

Gimenes, C., B. Bianco, F.A. Mafra, V. Rosset, D.M. Christofolini, C.P. Barbosa. 2010. The progins progesterone receptor gene polymorphism is not related to endometriosis associated infertility or to idiopathic infertility. Clinics 2010. 65(11):1073-1076.

Govindan, S., SN. Ahmad, B. Vedicherla, V. Kodati, P. Jahan, K.P. Rao, Y.R. Ahuja, dan Q. Hasan. 2007. Association of progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) with endometriosis, uterine fibroid, and breast cancer (Abstract). Cancer Biomark. 3(2): 73-78.

Granner, D.K. Keragaman Sistem Endokrin. Dalam: Murray, R.K., D.K. Granner, V.W. Rodwell. 2006. Biokimia Harper (edisi 27). Terjemahan oleh: Pendit, B.U. EGC. Jakarta, Indonesia, hal. 460-462.

Gupta, S., J.M. Goldberg, N. Aziz, E. Goldberg, N. Krajcir, A. Agarwal. 2008. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. Fertility and Sterility. 90(2): 254.

Guyton, A.C. dan J.E. Hall. 2008. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (edisi 11). Terjemahan oleh Irawati dkk. EGC. Jakarta, Indonesia, hal 1070-1071.

Hoffman, B.L., J.O. Schorge, J.I. Schaffer, L.M. Halvorson, K.D. Bradshaw, F.G. Cunningham. 2012. Williams' Gynecology (edisi ke-2). The McGraw Hill Companies, United States, hal. 281-291.

Kemenkes RI. 2011. Data Penduduk Sasaran Program Pembangunan Kesehatan 2011-2014. Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. Jakarta: hal. 5.

Lattuada, D., E. Somigliana, P. Vigano, M. Candiani, G. Pardi, dan A.M. Di Blasio. 2004. Genetics of endometriosis: a role for the progesterone receptor gene polymorphism PROGINS? (Abstract). Clinical Endocrinol Oxford. 61(2): 190-194.

Lee, E., C. Hsu, C.A. Haiman, P. Razavi, P.L.H. Ross, D.V.D. Berg, L. Bernstein, L.L. Marchand, B.E. Henderson, V.W. Setiawan, dan G. Ursin. 2010. Genetic variation in the progesterone receptor gene and risk of endometrial cancer: a haplotype-based approach. Carcinogenesis 31(8): 1392–1399.

Luthan, D., I. Adenin, B. Halim. 2011. Endometriosis. Dalam: Anwar, M., A. Baziad dan R.P. Prabowo (editor). 2011. Ilmu Kandungan (edisi 3). PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, Indonesia, hal. 242-246.

Near, A.M. dkk., dan International Collaborative Effort. Progesterone Receptor Gene Polymorphisms and Risk of Endometriosis. 2011. Fertil Steril. 95(1): 40-45.

Nisar, N. dan F. White. 2003. Factors affecting utilization of antenatal care among reproductive age group women (15-49 years) in an urban squatter settlement of Karachi. JPMA. 53(2):47-53.

O'Mara, T.A., P. Fahey, K. Ferguson, L. Marquart, D. Lambrechts, E. Despierre, I. Vergote, F. Amant, P. Hall, J. Liu, K. Czene, SASBAC, T.R. Rebbeck, S. Ahmed, A.M. Dunning, C.S. Gregory, M. Shah, ANECS, P.M. Webb, dan A.B. Spurdle. 2011. Progesterone receptor gene variants and risk of endometrial cancer. Carcinogenesis. 32(3): 331–335.

Romano, A., B. Delvoux, D.C. Fischer, dan P. Groothuis. 2007. The PROGINS polymorphism of the human progesterone diminishes the response to progesterone. Journal of Molecular Endocrinology 38: 331-350.

Smith, Kaleigh. 2002. Genetic Polymorphism and SNPs: "Genotyping, Haplotype Assembly Problem, Haplotype Map, Functional Genomics and Proteomics". Comp Bio.

Suryadinata, L. E.N. Arifin, A. Ananta. 2003. *Indonesia's Population, Ethnicity and Religion in a Changing Political Landscape*. Institute of Southeast Asian Studies.

Treloar, S.A., Z.Z. Zhao, T. Armitage, D.L. Duffy, J. Wicks, D.T. O'Connor, N.G. Martin dan G.W. Montgomery. 2005. Association between polymorphisms in the progesterone receptor gene and endometriosis. Molecular Human Reproduction. 11(9): 641–647.

Triolo, O., A.S. Lagana, E. Sturlese. 2013. Chronic Pelvic Pain in Endometriosis: An Overview. J Clin Med Res. 5(3): 155.

van Kaam, K.J.A.F., A. Romano, J.P. Schouten, G.A.J. Dunselman dan P.G. Groothuis. 2007. Progesterone receptor polymorphism +331G/A is associated with a decreased risk of deep infiltrating endometriosis. Human Reproduction. 22(1): 129–135.

Wen, D.X., Y.F. Xu dan D.E. Mais. 1994. The A and B Isoform of the Human Progesterone Receptore Operate through Distinc Signaling Pathways within Target Cells. Mol Cell Biol. 14(12): 8356.

Wieser, F., C. Schneeberger, D. Tong, C. Tempfer, J.C. Huber, R. Wenzl. 2002. PROGINS receptor gene polymorphism is associated with endometriosis. Fertilty and Sterility 77(2): 309-311.

Zhou, Y., E.M. Jorgensen, Y. Gan, H.S. Taylor. 2011. Cigarette Smoke Increases Progesterone Receptor and Homeobox A10 Expression in Human Endometrium and Endometrial Cells: A Potential Role in the Decreased Prevalence of Endometrial Pathology in Smokers. Biology Of Reproduction. 84: 1242.