

**Identifikasi Polimorfisme Gen Reseptor Estrogen Beta (ER β)
Posisi G1082A Ekson 5 pada Kasus Karsinoma Ovarium
Epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang**

Skripsi

**Sebagai salah satu syarat untuk
memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



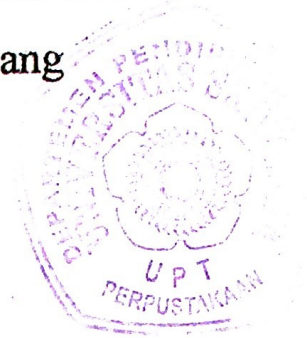
Aviandini Toga Putri

04081001008

**Fakultas Kedokteran
Universitas Sriwijaya
Tahun 2012**

S
618.110.7
Avi
i

Identifikasi Polimorfisme Gen Reseptor Estrogen Beta (ER β)
Posisi G1082A Ekson 5 pada Kasus Karsinoma Ovarium
Epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang



Skripsi

Sebagai salah satu syarat untuk
memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Aviandini Toga Putri

04081001008

Fakultas Kedokteran
Universitas Sriwijaya

Tahun 2012

HALAMAN PENGESAHAN

berjudul

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN RESEPTOR ESTROGEN BETA
(ER β) POSISI G1082A EKSON 5 PADA KASUS KARSINOMA OVARIUM
EPITEL DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

PALEMBANG

Oleh:
AVIANDINI TOGA PUTRI
04081001008

SKRIPSI

Untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran
Telah diuji oleh tim penguji dan disetujui pembimbing.

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Palembang, Januari 2012

Pembimbing I
Merangkap Penguji I

Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 19660929 19960 1 001



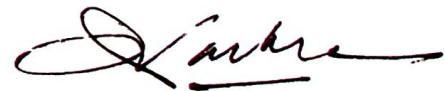
Pembimbing II
Merangkap Penguji II

dr. Irfannuddin, Sp.KO, AIF, MPd.Ked
NIP. 19730613 199903 1 001



Penguji III

dr. Jusuf Fantoni, Sp.PA (K)
NIP. 19480210 197710 1 001



Mengetahui, Pembantu Dekan I
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya,


dr. Erial Bahar, M.Sc
NIP.19511114 197701 1 001

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 2012
Yang membuat pernyataan

Aviandini Toga Putri
04081001008

*Coret yang tidak perlu

Abstrak

Identifikasi Polimorfisme Gen Reseptor Estrogen Beta (ER β) Posisi G1082A Ekson 5 pada Kasus Karsinoma Ovarium Epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang

(Aviandini Toga Putri, Mahasiswa FK Unsri, 66 halaman, 2012)

Latar Belakang : Kanker ovarium adalah tumor ganas pada ovarium. Kanker ovarium dapat berasal dari sel-sel epitel permukaan ovarium, sel-sel germinativum ataupun tuba falopi. Karsinoma ovarium epithelial atau yang berasal dari epitel permukaan ovarium merupakan jenis yang paling banyak yaitu 90% dari keseluruhan jenis kanker ovarium. Karsinoma ovarium merupakan kanker kelima tersering pada wanita di Amerika Serikat. Lebih dari 23.000 kasus baru terdiagnosis setiap tahun. Berdasarkan data dari Badan Registrasi Kanker (BRK) Departemen Kesehatan Republik Indonesia, kanker ovarium tercatat menempati urutan ke tiga dari keseluruhan kanker yang terjadi pada wanita di Indonesia, yaitu sebanyak 840 kasus pada tahun 2003. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme gen reseptor estrogen beta (ER β) Posisi G1082A Ekson 5 yang dipotong dengan enzim *RsaI* pada penderita karsinoma ovarium epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif terhadap 30 sampel penderita karsinoma ovarium epitel. Identifikasi polimorfisme G1082A ekson 5 ini dilakukan dengan teknik *Polimerase Chain Reaction* (PCR) amplifikasi dan *Restriction Fragemen Length Polymorphism* (RFLP) menggunakan enzim *RsaI*.

Hasil : Genotip GA/AA (polimorfisme) 43,3%, genotip GG (*wild type*) 56,7%. Karsinoma ovarium terdapat paling banyak pada rentang usia 48 – 57 tahun yaitu 50%, sebagian besar telah menikah 73,3%, selanjutnya 56,7% responden belum menopause, yang tidak memiliki riwayat karsinoma ovarium sebanyak 83,3% dan 53,3% responden memiliki riwayat menggunakan kontrasepsi non hormonal.

Kesimpulan : Pada penderita karsinoma ovarium epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang yang dijadikan subjek penelitian, didapatkan hasil sebanyak 13 orang (43,3%) yang mengalami polimorfisme heterozigot dan homozigot (mutan). Sedangkan 17 orang lainnya (56,7%) tidak terbukti mengalami polimorfisme (*wild type*).

Kata kunci : karsinoma ovarium epitel, polimorfisme, reseptor estrogen beta

Abstract

Identification of Estrogen Receptor Beta Gene Polymorphism (ER β) The position of exon 5 G1082A in Epithelial Ovarian Carcinoma Cases in RSUP. Mohammad Hoesin Palembang

(Aviandini Toga Putri, college student of Medical Faculty Sriwijaya University,
66 pages, 2012)

Background: Ovarian cancer is a malignant tumor of the ovary. Ovarian cancer cells can be derived from ovarian surface epithelial cells, germinativum cells or fallopian tubes. Epithelial ovarian carcinoma or derived from the ovarian surface epithelium is the most type of ovarian cancer. It's almost 90% of all ovarian cancers. Ovarian carcinoma is the fifth most common cancer in women in the United States. More than 23,000 new cases diagnosed every year. Based on data from National Cancer Register (BRK) Ministry of Health Republic of Indonesia, ovarian cancer takes place in third ranks of all cancers occur in women in Indonesia, with 840 cases in 2003. This study aims to identify gene polymorphisms of estrogen receptor beta (ER β) position G1082A exon 5, which is cut with RsaI enzyme in patients with epithelial ovarian carcinoma in RSUP. Mohammad Hoesin Palembang.

Methods: This research is a descriptive study of 30 samples of patients with epithelial ovarian carcinoma. Identification of exon 5 polymorphism G1082A with the technique of Polymerase Chain Reaction (PCR) amplification and Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) using RsaI enzyme.

Results: The genotypes GA / AA (polymorphism) 43.3%, GG genotype (wild type) 56.7%. 50% of ovarian carcinoma patients are in the age range 48-57 years, most have been married 73.3%, then 56.7% of respondents have not menopause, with no history of ovarian carcinoma as many as 83.3% and 53.3% respondents had a history of using non-hormonal contraception.

Conclusion: Patients with epithelial ovarian carcinoma in RSUP. Mohammad Hoesin Palembang which is used as research subjects, showed as many as 13 people (43.3%) have heterozygous and homozygous polymorphism (mutant). While 17 others (56.7%) are not shown to have polymorphisms (wild type).

Key words: epithelial ovarian carcinoma, polymorphism, estrogen receptor beta

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul " Identifikasi Polimorfisme Gen Reseptor Estrogen Beta (ER β) Posisi G1082A Ekson 5 pada Kasus Karsinoma Ovarium di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang". Skripsi ini merupakan salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked).

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada yang terhormat Dr. dr. H. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed selaku pembimbing I (pembimbing substansi) dan dr. Irfanuddin, Sp.KO, AIF, MPd.Ked selaku pembimbing II (pembimbing metodologi) yang telah membimbing, memberi masukan, kritik, dan perbaikan dalam menyelesaikan skripsi ini, sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada yang terhormat:

1. Dr. dr. M. Zulkarnain, M. Med. Sc, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
2. Dosen serta staf Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
3. Papah (Febian Tony Z, SKM), Mamah (Mahkota Gadis, A.Md.), Kanjeng (Aldian Toga Utama), dan Adik (Muhammad Toga Putra) tercinta yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan baik moril maupun materil yang tiada ternilai.
4. Sahabat-sahabat terbaik yang selalu ada dalam setiap keadaan (Franz Sinatra Yoga, Syarifah Nurlaila, Zyska Novya Putri, Fajriani Kurnia Rosdi, Annisa Nurhasana, Riyan Wira Pratama). Terima kasih untuk setiap dukungannya.

5. Rekan-rekan satu tim skripsi PCR (Rahman Setiawan, Surya Wijaya, Desi Oktariana, M. Dani Hamid Arma) yang telah membantu baik di dalam maupun di luar laboratorium.
6. Teman-teman PDU 08 Reg. yang dengan bermacam sifatnya telah memberi semangat untuk penyelesaian skripsi ini.
7. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah banyak membantu menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dan kesalahan dalam skripsi ini. Hal ini disebabkan karena masih terbatasnya pengetahuan dan kemampuan penulis. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk kesempurnaan di masa yang akan datang.

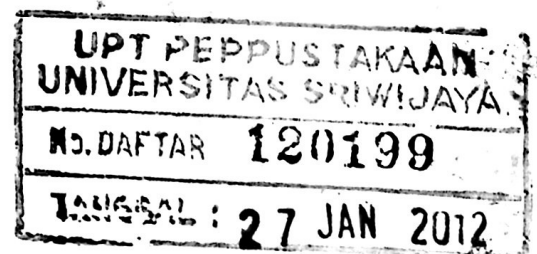
Akhirnya penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi kita semua serta dapat menjadi rujukan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Palembang, Januari 2012

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Karsinoma Ovarium	
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	10
2.2. Karsinoma Ovarium Epitel	
2.2.1. Definisi.....	12
2.2.2. Insiden.....	12
2.2.3. Patologi Karsinoma Ovarium Epitel	13
2.3. Karsinogenesis	13
2.3.1. Proto-Onkogen	14
2.3.2. Gen Supresor Tumor	14



2.3.3. Apoptosis	15
2.3.4. Proses Karsinogenesis	15
2.3.5. Mutasi	16
2.4. Reseptor Estrogen	
2.4.1. Konsep Reseptor Estrogen	16
2.4.2. Jenis Reseptor Estrogen	19
2.4.3. Reseptor Estrogen β	19
2.5. Polimorfisme Genetik	
2.5.1. Konsep Polimorfisme	20
2.5.2. Polimorfisme pada Reseptor Estrogen β	20
2.5.3. Pengaruh Polimorfisme Reseptor Estrogen β terhadap Karsinoma Ovarium	21
2.6. Polimerase Chain Reaction.....	22
2.7. Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP).....	25
2.8. Elektroforesis gel	26
2.9. Kerangka Teori	28
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1. Jenis Penelitian	29
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	29
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian	
3.3.1. Populasi.....	29
3.3.2. Sampel	29
3.3.3. Teknik Pengambilan Sampel.....	30
3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	30
3.5. Variabel Penelitian	30
3.6. Definisi Operasional.....	31
3.7. Kerangka Operasional	35
3.8. Teknik Pengumpulan Data	36
3.9. Alat dan Bahan.....	36
3.10. Cara Kerja Penelitian	
3.10.1. Prosedur Pengambilan Sampel.....	38

3.10.2. Prosedur Pengambilan Darah	38
3.10.3. Prosedur Ekstraksi DNA.....	38
3.10.4. Analisa Genotip.....	39
3.10.5. Elektroforesa dan Visualisasi.....	42
3.11. Analisa Data.....	43
BAB IV HASIL PENELITIAN	
4.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	44
4.2 Polimorfisme Gen Reseptor Estrogen Beta.....	46
4.3 Distribusi Genotip Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi	46
BAB V PEMBAHASAN	
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian	
5.1.1 Umur	48
5.1.2 Status Perkawinan	48
5.1.3 Status Menopause.....	49
5.1.4 Riwayat Keluarga Karsinoma Ovarium	50
5.1.5 Riwayat Kontrasepsi.....	51
5.2 Polimorfisme Gen Reseptor Estrogen Beta	52
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan	56
6.2 Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA.....	57
LAMPIRAN.....	59
BIODATA PENULIS	66

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Stadium perkembangan kanker ovarium.....	10
2. Kondisi PCR untuk amplifikasi gen ER β	40
3. Distribusi Karakteristik Sosiodemografi.....	44
4. Distribusi Genotip Gen <i>RsaI</i> (rs 1256049) Reseptor Estrogen Beta.....	46
5. Distribusi Genotip Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi.....	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Organ reproduksi wanita	5
2. Siklus ovarium	6
3. Jenis tumor ovarium menurut asalnya	8
4. Sintesis, transport dan metabolisme estrogen.....	18
5. Domain ER β	19
6. Tahapan reaksi PCR.....	25
7. Tahapan elektroforesis gel	27
8. Kerangka teori	28
9. Kerangka operasional.....	35
10. Kondisi PCR untuk amplifikasi gen ER β	41
11. Analisis RFLP polimorfisme Gen <i>RsaI</i>	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data Sampel Penelitian	59
2. Hasil Visualisasi	61
3. Gambar Tempat dan Alat Penelitian.....	62
4. Lembar Keterangan Penelitian	65

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker ovarium adalah tumor ganas pada ovarium. Kanker ovarium dapat berasal dari sel-sel epitel permukaan ovarium, sel-sel germinativum ataupun tuba falopi. Karsinoma ovarium epitelial atau yang berasal dari epitel permukaan ovarium merupakan jenis yang paling banyak yaitu 90% dari keseluruhan jenis kanker ovarium.¹ Karsinoma ovarium merupakan kanker kelima tersering pada wanita di Amerika Serikat. Lebih dari 23.000 kasus baru terdiagnosis setiap tahun.² Berdasarkan data dari Badan Registrasi Kanker (BRK) Departemen Kesehatan Republik Indonesia, kanker ovarium tercatat menempati urutan ke tiga dari keseluruhan kanker yang terjadi pada wanita di Indonesia, yaitu sebanyak 840 kasus pada tahun 2003.⁴

Kanker ovarium umumnya terdiagnosis pada stadium III atau IV sehingga prognosinya buruk, yaitu harapan hidup lima tahun pada penderita kanker ovarium stadium III sebesar 23% dan pada stadium IV sebesar 14%. Diagnosis kanker ovarium sulit ditegakkan sejak dini karena gejala-gejala klinis yang ditimbulkan tidak spesifik dan onsetnya mendadak.⁵ Belum adanya metode skrining yang efektif untuk deteksi dini kanker ovarium juga menyebabkan 70% kasus ditemukan dalam keadaan yang sudah bermetastasis ke luar ovarium. Hal inilah yang akhirnya menyebabkan angka mortalitas yang tinggi pada pasien kanker ovarium.⁴



Penyebab kanker ovarium belum dapat ditentukan dengan pasti. Ada beberapa faktor yang diduga berperan dalam patogenesis terjadinya kanker ovarium seperti keadaan organ reproduksi, hormonal, lingkungan dan faktor genetik. Angka kejadian kanker ovarium dilaporkan meningkat pada keadaan-keadaan seperti nulipara, usia tua, post-menopause, dan riwayat keluarga terkena kanker ovarium atau kanker payudara.³

Pengaruh hormon, khususnya estrogen diduga memiliki korelasi yang kuat dengan kanker ovarium. Estrogen memiliki peranan dalam regulasi fungsi-fungsi penting pada berbagai jaringan tubuh seperti mengatur fungsi reproduksi, meningkatkan turgor kulit, dan menstimulasi aliran darah. Efek estrogen ini timbul dari mediasi reseptor-reseptor estrogen yang terdapat dalam jaringan tubuh, yaitu Reseptor Estrogen Alfa ($ER\alpha$) dan Reseptor Estrogen Beta ($ER\beta$). Reseptor estrogen alfa lebih dominan terdapat pada uterus, hepar, jaringan adiposa, otot rangka, hipofisis dan hipotalamus. Reseptor estrogen beta lebih banyak terdapat pada ovarium, testis, kelenjar prostat, sistem limbik, cerebellum dan korteks cerebri.⁶

Reseptor estrogen alfa dan beta sama-sama terdapat pada permukaan sel-sel epitel ovarium, namun pada ovarium yang normal estrogen reseptor beta lebih dominan. Gen reseptor estrogen beta terletak pada kromosom 14q22-24 dan memiliki 8 ekson. Reseptor estrogen beta ini berperan pada proses ovulasi dan apoptosis sel. Apabila terdapat suatu keadaan yang disebut polimorfisme, yaitu perbedaan individu pada level DNA, baik urutan basa DNA maupun panjang DNA yang terjadi karena adanya mutasi ataupun rekombinan yang tidak

seimbang, maka mungkin saja akan terjadi perubahan fenotip ataupun menjadi suatu predisposisi kerentanan terhadap penyakit tertentu. Dalam hal ini, apabila terdapat polimorfisme pada gen reseptor estrogen beta, ovulasi menjadi tidak teratur dan apoptosis sel terganggu. Selanjutnya dua hal ini akan berperan penting dalam suatu proses awal terjadinya kanker ovarium.⁷

Sejauh ini, diketahui terdapat lebih dari 650 macam polimorfisme pada gen reseptor estrogen beta. Polimorfisme dapat terletak pada bagian intron, ekson maupun promoter. Beberapa polimorfisme banyak diteliti berkaitan dengan penyakit-penyakit pada saluran reproduksi seperti polimorfisme pada ekson 4 dan 5 yang berhubungan dengan disfungsi ovulasi dan ekson 7 yang berhubungan dengan kanker payudara. Suatu studi pada populasi wanita Cina mengkaji adanya peranan polimorfisme gen ER β G1082A pada ekson 5 dalam kelainan menstruasi yang diduga berhubungan dengan risiko terjadinya kanker ovarium.⁶ Penelitian lain menyebutkan bahwa polimorfisme gen ER β G1082A pada ekson 5 dan A1730G pada ekson 8 berhubungan dengan disfungsi ovulasi.⁸

Mengingat pentingnya peranan polimorfisme dalam suatu kerentanan terhadap penyakit tertentu, maka penelitian lebih jauh mengenai polimorfisme pada gen reseptor estrogen beta G1082A ekson 5 rs 1256049 pada kasus-kasus karsinoma ovarium di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang sangat diperlukan. Oleh sebab itu, sebagai suatu langkah awal, akan dilakukan penelitian mengenai "Identifikasi Polimorfisme Gen Reseptor Estrogen Beta (ER β) Posisi G1082A Ekson 5 pada Kasus Karsinoma Ovarium Epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang".

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana gambaran polimorfisme gen reseptor estrogen beta ($ER\beta$) posisi G1082A ekson 5 yang dipotong dengan enzim *RsaI* pada penderita karsinoma ovarium epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang ?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengidentifikasi adanya polimorfisme gen reseptor estrogen beta ($ER\beta$) posisi G1082A ekson 5 pada penderita karsinoma ovarium epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Teoritis

Memberikan kontribusi ilmiah mengenai peran polimorfisme gen reseptor estrogen beta ($ER\beta$) posisi G1082A ekson 5 terhadap kejadian karsinoma ovarium di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2. Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat sebagai informasi tambahan mengenai faktor resiko genetik terhadap kerentanan kejadian karsinoma ovarium, sehingga dapat dilakukan usaha preventif, dan upaya penatalaksanaan dini yang lebih baik pada penderita karsinoma ovarium dengan polimorfisme gen reseptor estrogen beta ($ER\beta$) posisi G1082A ekson 5.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cunaat, S., P. Hoffmann, and P. Pujol. 2004. Estrogens and epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 94 : 25–32.
2. Kumar, V., Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins. 2007. *Buku Ajar Patologi Robbins Ed.7 Vol.2*. Jakarta : EGC
3. Cunningham, F.G et al. 2005. *Williams Obstetrics*. 22nd edition. New York: Mc Graw Hill Medical Publishing Division.
4. Fauzan, Randy. 2009. *Gambaran Faktor Penggunaan Kontrasepsi terhadap Angka Kejadian Kanker Ovarium di RSCM Berdasarkan Pemeriksaan Histopatologik Tahun 2003 – 2007*.
5. Makar. 2000. Hormone Therapy in Epithelial Ovarian Cancer. *Endocrine Related Cancer* 7 : 85-93
6. Nott, S.L., Y. Huang, B. R. Fluharty, A. M. Sokolov, M. Huang, C. Cox, M. Muyan. 2008. Do Estrogen Receptor B Polymorfisms Play A Role In The Pharmacogenetics Of Estrogen Signaling. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. p. 239-259.
7. 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.
8. Britt, K. L., J. K. Findlay. 2002. Estrogen Actions In The Ovary Revisited. *J of Endocrinology*. 175:269-276.
9. Snell, Richard S. 2006. *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran*. Jakarta : EGC
10. Eroschenko, Victor P. 2003. *Atlas Histologi Di Fiore dengan Korelasi Fungsional*. Jakarta : EGC.
11. Sherwood, Lauralce. 2001. *Fisiologi Manusia : dari Sel ke Sistem*. Jakarta : EGC.
12. Lee-Jones L . *Ovarian tumours : an overview*. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. December 2003
13. Christie and Ochler *Molecular pathology of Epithelial Ovarian Cancer Menopause Int*. 2006; 12: 57-63
14. Zhivotovsky, B., S. Orrenius. 2006. *Carcinogenesis and Apoptosis : Paradigms and Paradoxes*. *Carcinogenesis* vol.27 no.10 pp.1939–1945
15. Tjahjono. *Analisis Aktivitas Proliferasi pada Siklus Sel, untuk Menentukan Sifat dan Prognosis Kanker*. *Media Medica Indonesiana* 2002. Vol.37 No.1. Hal. 1 – 8
16. Chial, Heidi. 2008. Proto-Oncogenes to Oncogenes to Cancer. *Nature Clinical Practice Oncology* 3, 448-457
17. Wilhelmus, W.T. 2008. Peranan Biomarker untuk Pendeteksian 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
18. Yamagiwa K. Ichikawa K. *Experimental Study of the Pathogenesis of Carcinoma*. *J Cancer Res* 3:1-29 (1918).

19. Troll W, Wiesner R. The Role of Oxygen Radicals as a Possible Mechanism of Tumor Promotion. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1985;25:509-28.
20. 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.
21. Yuwono, Triwibowo. 2005. *Biologi Molekular*. Jakarta : Erlangga
22. Herynk, M. H., and S. A. W. Fuqua. 2004. Estrogen Receptor Mutations in Human Disease. *Endocrine Reviews*. 25:869-898.
23. Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA . ESR2 (Estrogen Receptor 2 (ER beta)). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. April 2008
24. Luersperg, N., A. S. Wong, K. C. Choi, S. K. Kang, P. C. Leung. 2001. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr. Rev.* 22 (2): 255-88.
25. 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.
26. Campbell N, Reece J, Mitchell L. *Biologi*. Jakarta : Penerbit Erlangga. Edisi kelima. 2002; 395-99.
27. Brind, Joel. 2005. *Breast Cancer : Risk and Prevention 4th Edition*. New York : Breast Cancer Prevention Institute.
28. Choi, J.H., Wong, A.S. 2007. Gonadotropins and Ovarian Cancer. *Endocrine Rev.* 28 (4): 440.