

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME *PvuII* (T397C) GEN RESEPTOR  
ESTROGEN ALFA PADA PENDERITA KARSINOMA OVARIUM  
EPITEL DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**Skripsi**

**Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar**

**Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



**Oleh :**

**ANNISA NURHASANA**

**04081001092**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2012**

616.95407  
Ann  
i  
2012.

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME *PvuII* (T397C) GEN RESEPTOR  
ESTROGEN ALFA PADA PENDERITA KARSINOMA OVARIUM  
EPITEL DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**Skripsi**

**Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar**

**Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



**Oleh :**

**ANNISA NURHASANA**

**04081001092**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2012**

## HALAMAN PENGESAHAN

### IDENTIFIKASI POLIMORFISME *PvuII* (T397C) GEN RESEPTOR ESTROGEN ALFA PADA PENDERITA KARSINOMA OVARIUM EPITEL DI RSUP DR MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Oleh :  
**ANNISA NURHASANA**  
04081001092

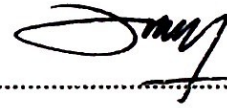
#### SKRIPSI

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 199601 1 001



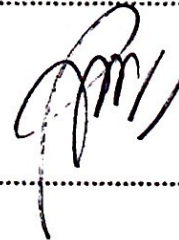
Pembimbing II  
Merangkap Penguji II

**dr. Siti Hildani Thaib, M.Kes**  
NIP. 19511215198403 2 001

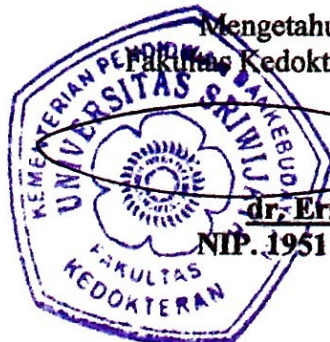


Penguji III

**dr. Rizal Sanif, SpOG (K) Onk**  
NIP. 196210055 198903 1 006



Mengetahui Pembantu Dekan I  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



**dr. Erial Bahar, M.Sc**  
NIP. 19511114 1977701 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

Annisa Nurhasana

04081001092

\*Coret yang tidak perlu

# IDENTIFIKASI POLIMORFISME *PvuII* (T397C) GEN RESEPTOR ESTROGEN ALFA PADA PENDERITA KARSINOMA OVARIUM EPITEL DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Annisa Nurhasana, 2012, 67 halaman)

## ABSTRAK

**Latar Belakang :** Karsinoma ovarium merupakan suatu keganasan pada ovarium yang menempati urutan kelima penyebab kematian wanita. Sekitar 90% karsinoma ovarium berasal dari sel epitel permukaan ovarium. Etiologi karsinoma ini belum sepenuhnya diketahui, namun estrogen sejak lama diduga berperan terhadap kejadian karsinoma ovarium. Efek biologis estrogen diperantarai oleh reseptor estrogen, yaitu reseptor estrogen alfa (= *Estrogen Receptor  $\alpha$*  / ER $\alpha$ ) dan beta (ER $\beta$ ). Polimorfisme gen reseptor estrogen  $\alpha$  dapat menginduksi proliferasi dan antiapoptosis sel-sel dari ovarium, yang merupakan organ yang sensitif terhadap estrogen, sehingga polimorfisme gen ini dapat meningkatkan kerentanan terjadinya karsinoma ovarium. Salah satu situs yang paling banyak diteliti pada intron 1 *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP) *PvuII*.

**Tujuan :** Mengidentifikasi polimorfisme *PvuII* (T397C) gen reseptor estrogen alfa (ER $\alpha$ ) pada penderita karsinoma ovarium epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain *cross sectional* terhadap 30 penderita karsinoma ovarium epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Identifikasi polimorfisme gen ER $\alpha$  dilakukan dengan teknik PCR-RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) menggunakan enzim *PvuII*.

**Hasil :** Genotip PP ditemukan sebanyak 5 penderita (16,7%), genotip Pp sebanyak 15 penderita (50%), dan genotip pp sebanyak 10 penderita (33,3%). Terdapat 35 (58,3%) alotip p (polimorfik) dan 23 (41,7%) alotip P (*wild type/normal*) dari 30 penderita karsinoma ovarium epitel.

**Kesimpulan :** Gambaran genotip dan alotip polimorfik lebih banyak ditemukan pada penderita karsinoma ovarium di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Kata Kunci :** karsinoma ovarium epitel, polimorfisme, ER $\alpha$

**IDENTIFICATION OF PvuII (T397C) POLYMORPHISM ESTROGEN RECEPTOR ALPHA GENE IN PATIENTS WITH EPITHELIAL OVARIAN CARCINOMA AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

*(Annisa Nurhasana, 2012, 67 pages)*

**Abstract**

**Background :** Ovarian carcinoma is a malignancy of ovary that is the fifth leading cause of death in women. Approximately 90% of ovarian carcinomas originate from ovarian surface epithelial cells. The etiology of ovarian carcinoma is not full known, but estrogen has long been suspected as the contributing factor to occurrence of ovarian carcinoma. Biological effects of estrogen are mediated by estrogen receptors; estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ) and beta (ER $\beta$ ). Polymorphisms of estrogen receptor  $\alpha$  gene induce proliferation and antiapoptosis of ovarian cells, which is an estrogen sensitive organ. This alteration may increase the susceptibility of ovarian carcinoma. The most observed SNP lies in the intron I that can be recognized by PvuII enzyme.

**Objective :** To identify of PvuII (T397C) polymorphism estrogen receptor alpha gene in patients with epithelial ovarian carcinoma at RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Methods :** This study is a descriptive study with cross sectional design on 30 patients with epithelial ovarian carcinoma at RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Identification of ER $\alpha$  gene polymorphism was done by using PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphisms) technic and PvuII enzyme.

**Results:** The PP genotype was found in 5 patients (16.7%), Pp genotype was in 15 patients (50%), and pp genotype was in 10 patients (33.3%). There were 35 (58,3%) allotype p (polymorphic) and 23 (41.7%) allotype P (wild type/normal) of 30 patients with ovarian carcinoma).

**Conclusion:** Genotypes and allotypes polymorphic were more common in patients with ovarian carcinoma at RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang

**Key words:** epithelial ovarian carcinoma, polymorphisms, ER $\alpha$

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Identifikasi Polimorfisme *PvuII* (T397C) Gen Reseptor Estrogen Alfa pada Penderita Karsinoma Ovarium Epitel di RSUP 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. M. Zulkarnain, M.Med, Sc sebagai dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
2. DR. dr. Irsan Saleh, M. Biomed sebagai pembimbing I dan dr. Siti Hildani Thaib, M. Kes. sebagai pembimbing II atas bimbingan dalam pembuatan skripsi ini.
3. Segenap dosen dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
4. Ayahanda dan Ibunda tercinta, Drs. H. Kamaluddin S., MM dan Hj. Kartini atas segala dukungan, bantuan, dan doa yang tak henti diberikan kepada penulis.
5. Kakak-kakakku tercinta, kak Iqbal, yuk Mala, kak Iwan, yuk Eilen, yuk Ana, kak Obie, yuk Ani, Aziz, Annisa, dan Faldo yang senantiasa memberikan bantuan dan semangat dalam penyelesaian skripsi ini.
6. Abdur Rahman, yang selalu ada dan tak pernah lelah menemani hari-hariku ☺
7. Sahabat-sahabatku tersayang Aviandini Toga Putri, Erizka Rivani, Dian Permata Rizda, Ririn Evingtyas, Syarifah Nurlaila, Fajriani Kurnia Rosdi, Utami Suci Pekerti, dan Zyska Novya Putri yang selalu menemani di kala suka maupun duka.
8. Tim PCR lainnya kak Tari, kak Ria, kak Reni, Surya Wijaya, Rahman, Franz, Dani, dan Desi atas bantuan dan kerjasama baik di dalam maupun di luar laboratorium.

9. Teman-teman PDU 2008 dan seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

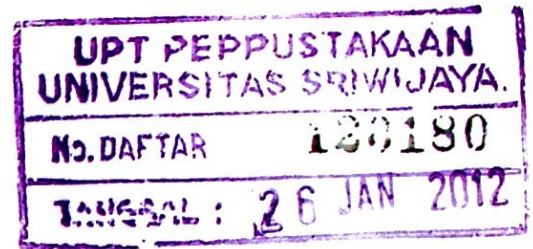
Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam skripsi ini. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk kesempurnaan di masa yang akan datang.

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

Palembang, Januari 2012

Penulis





## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
<i>ABSTRACT</i> .....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Karsinoma Ovarium Epitel.....	5
2.1.1. Definisi.....	5
2.1.2. Karsinogenesis.....	5
2.1.3. Klasifikasi Histopatologi dan Tingkat Keganasan.....	7
2.1.4. Insiden.....	10
2.1.5. Etiologi dan Faktor Risiko.....	10
2.1.6. Diagnosis.....	13
2.1.7. Penatalaksanaan.....	13
2.1.8. Prognosis.....	15
2.2. Estrogen.....	15
2.2.1. Sintesis Estrogen.....	15
2.2.2. Sumber Endogen Estrogen.....	16
2.2.3. Transportasi dan Metabolisme Estrogen.....	16
2.2.4. Fungsi Estrogen.....	17
2.3. Reseptor Estrogen.....	17
2.3.1. Mekanisme Aksi Reseptor Estrogen.....	18
2.3.2. Reseptor Estrogen Alfa.....	19
2.4. Polimorfisme Gen.....	20
2.5. Polimorfisme Gen Reseptor Estrogen $\alpha$ .....	21
2.6. Polimorfisme Gen ER $\alpha$ pada Karsinoma Ovarium.....	22
2.7. PCR ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> ).....	23
2.8. RFLP ( <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> ).....	25
2.9. Elektroforesis Gel.....	25
2.10. Kerangka Teori.....	27

BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
3.1. Jenis Penelitian .....	28
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	28
3.3. Populasi dan Sampel .....	28
3.3.1. Populasi .....	28
3.3.2. Sampel dan Besar Sampel .....	28
3.3.3. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	29
3.4. Variabel Penelitian .....	29
3.5. Definisi Operasional.....	30
3.6. Kerangka Operasional .....	33
3.7. Cara Kerja Penelitian .....	33
3.7.1. Prosedur Pengambilan sampel.....	33
3.7.2. Prosedur Pengambilan darah .....	34
3.7.3. Prosedur Ekstraksi DNA .....	34
3.7.4 Analisis Genotip .....	35
a. PCR ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> ).....	35
b. RFLP .....	36
3.7.5. Elektroforesis dan Visualisasi .....	37
3.7.6. Pengolahan dan Penyajian Data .....	37
3.8. Personalia Penelitian.....	38
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
4.1. Karakteristik Sosiodemografi	
4.1.1. Distribusi Penderita Karsinoma Ovarium Epitel Berdasarkan Usia.....	39
4.1.2. Distribusi Penderita Karsinoma Ovarium Epitel Berdasarkan Status Pernikahan .....	41
4.1.3. Distribusi Penderita Karsinoma Ovarium Epitel Berdasarkan Status Menopause .....	42
4.1.4. Distribusi Penderita Karsinoma Ovarium Epitel Berdasarkan Riwayat Keluarga Ca Ovarium .....	43
4.1.5. Distribusi Penderita Karsinoma Ovarium Epitel Berdasarkan Riwayat Kontrasepsi Hormonal .....	44
4.2. Distribusi Genotip Polimorfisme Gen <i>PvuII</i> ER $\alpha$ .....	45
4.3. Distribusi Genotip Polimorfisme Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi.....	47
4.4. Distribusi Alotip Polimorfisme Gen <i>PvuII</i> ER $\alpha$ .....	49
4.5. Distribusi Alotip Polimorfisme Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi .....	50
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Kesimpulan.....	51
5.2. Saran.....	52
DAFTAR PUSTAKA .....	53
LAMPIRAN .....	56
BIODATA.....	67

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Tingkat Keganasan Tumor Ovarium .....	9
2. Etiologi dan Risiko Relatif Karsinoma Ovarium .....	12
3. Kondisi PCR untuk Amplifikasi Gen Reseptor Estrogen $\alpha$ .....	36
4. Distribusi Sampel Berdasarkan Usia.....	40
5. Distribusi Sampel Berdasarkan Status Pernikahan .....	41
6. Distribusi Sampel Berdasarkan Status Menopause.....	42
7. Distribusi Sampel Berdasarkan Riwayat Keluarga dengan Karsinoma Ovarium .....	43
8. Distribusi Sampel Berdasarkan Riwayat Kontrasepsi Hormonal .....	44
9. Distribusi Genotip Polimorfisme Gen <i>PvuII</i> Reseptor Estrogen $\alpha$ .....	47
10. Distribusi Genotip Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi.....	48
11. Distribusi Alotip Polimorfisme Gen <i>PvuII</i> Reseptor Estrogen $\alpha$ .....	49
12. Distribusi Alotip Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi.....	50

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Susunan Genomik Reseptor Estrogen $\alpha$ .....	20
2. Struktur, Domain Fungsional dan Polimorfisme pada ER $\alpha$ .....	22
3. Tahapan Reaksi PCR.....	24
4. Tahapan Elektroforesis Gel untuk Makromolekul .....	26
5. Kerangka Teori.....	27
6. Kerangka Operasional .....	33
7. Kondisi PCR untuk Amplifikasi Gen Reseptor Estrogen $\alpha$ .....	36
8. Diagram Batang Usia Penderita Karsinoma Ovarium Epitel.....	41
9. Contoh Hasil Visualisasi RFLP.....	46

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Lembar Konsultasi Skripsi .....	56
2. Surat Keterangan telah melakukan penelitian .....	58
3. Data Penderita Karsinoma Ovarium .....	59
4. Lembar Informed Consent .....	60
5. Lembar Kerja Identifikasi Polimorfisme <i>PvuII</i> gen <i>ERα</i> .....	61
6. Hasil Visualisasi RFLP .....	63
7. Gambar Alat dan Tempat Penelitian .....	66

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Karsinoma ovarium adalah suatu keganasan pada ovarium yang menempati urutan kelima penyebab kematian wanita. Sekitar 90% karsinoma ovarium berasal dari sel epitel permukaan ovarium. Prognosis penyakit ini secara umum buruk karena metastasisnya yang agresif ke kavitas peritoneal dan biasanya karsinoma ini baru terdeteksi pada stadium lanjut. *Median survival rate* pada pasien-pasien karsinoma ovarium adalah 24-38 bulan setelah didiagnosis.<sup>1,2</sup>

Di dunia, lebih dari 200.000 wanita diperkirakan mengidap karsinoma ovarium setiap tahunnya dan sekitar 100.000 meninggal karena penyakit ini.<sup>3</sup> Di Indonesia, kanker ovarium menduduki urutan ketiga setelah kanker serviks dan kanker payudara. Di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo pada tahun 1978-1982, terdapat 10,5% kanker ovarium dari 3.874 kanker kandungan.<sup>4</sup>

Faktor- faktor etiologi yang berperan dalam karsinogenesis epitel ovarium belum sepenuhnya diketahui, namun faktor genetik, lingkungan, dan hormonal berperan penting dalam patogenesisnya. Estrogen sejak lama diduga sebagai faktor etiologi karsinoma ovarium. Meskipun penggunaan kontrasepsi oral estrogen diketahui mengurangi risiko terjadinya karsinoma ovarium, hal ini dapat terjadi karena efek penurunan frekuensi ovulasi. Kadar estrogen pada jaringan ovarium dan cairan folikel ovarium lebih tinggi dari sirkulasi, bahkan kadar estrogen pada jaringan ovarium setidaknya 100 kali lebih tinggi dari kadar estrogen di darah sehingga epitel permukaan ovarium terpajan oleh kadar estrogen yang tinggi tersebut.<sup>5</sup> Pada sebuah penelitian tentang kanker payudara, estrogen diketahui mempunyai efek genotoksik langsung. Jadi kerusakan genetik sel-sel



epitel permukaan ovarium, yang melapisi folikel ovarium, mungkin disebabkan oleh tingginya kadar estrogen di cairan folikel atau di stroma ovarium.<sup>6</sup>

Efek biologis estrogen diperantarai oleh reseptor estrogen. Syed et al<sup>7</sup> melaporkan bahwa reseptor estrogen berespon terhadap estradiol-17 beta dan estron untuk pertumbuhan sel-sel epitel permukaan ovarium normal dan maligna. Estradiol dan estron mempunyai potensi yang sama dalam menstimulasi pertumbuhan sel-sel epitel permukaan ovarium meskipun diketahui bahwa estron merupakan estrogen yang lemah dibanding estradiol-17 beta. Hal ini penting karena setelah menopause, estron adalah estrogen dominan yang ada di sirkulasi yang dihasilkan dari proses aromatisasi androstenedion di jaringan kulit dan adiposa. Pada penelitian prospektif terhadap wanita pascamenopause ditemukan peningkatan angka mortalitas karsinoma ovarium pada wanita dengan berat badan lebih {indeks massa tubuh (IMT)  $\geq 25$ } dan obesitas (IMT>30), hal ini menunjukkan bahwa pembentukan estrogen di perifer kemungkinan meningkatkan perkembangan karsinoma ovarium.<sup>6</sup>

Ada dua bentuk reseptor estrogen yang dikode oleh dua gen yang berbeda, yaitu reseptor estrogen alfa (= *Estrogen Receptor  $\alpha$*  / ER $\alpha$ ) dan beta (ER $\beta$ )<sup>8</sup>. ER $\alpha$  ditemukan pada sel epitel ovarium, endometrium, sel kanker payudara, hepar, adiposa, otot skeletal dan di hipotalamus, sedangkan ER $\beta$  banyak di ovarium, testis, prostat, dan region-regio lain di otak, seperti sistem limbik, serebelum, dan korteks serebral.<sup>9</sup>

Gen yang menyandi reseptor estrogen  $\alpha$  terletak pada kromosom 6 q24-q27. Polimorfisme gen reseptor estrogen  $\alpha$  dapat menginduksi proliferasi dan antiapoptosis sel-sel dari ovarium, yang merupakan organ yang sensitif terhadap estrogen, sehingga polimorfisme gen ini dapat meningkatkan kerentanan terjadinya karsinoma ovarium.<sup>10</sup>

Beberapa situs polimorfisme gen yang menyandi reseptor estrogen  $\alpha$  telah diidentifikasi. Salah satu situs polimorfisme yang banyak diteliti adalah pada intron 1 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) PvuII rs2234693 (T397C).

Polimorfisme *PvuII* telah banyak dihubungkan dengan risiko terjadinya endometriosis, adenomiosis, leiomyomata, kanker payudara, kanker prostat, osteoporosis, penyakit Alzheimer, dan penyakit kardiovaskuler.<sup>11</sup> Sampai saat ini, belum ada penelitian yang mengidentifikasi polimorfisme gen reseptor estrogen  $\alpha$  pada karsinoma ovarium, oleh karena itu penulis tertarik untuk meneliti mengenai polimorfisme reseptor estrogen  $\alpha$  pada karsinoma ovarium epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Dengan memperhatikan latar belakang penelitian di atas, dapat dirumuskan masalah yang akan diteliti sebagai berikut:

Bagaimana gambaran polimorfisme *PvuII* (T397C) gen reseptor estrogen alfa ( $ER\alpha$ ) pada penderita karsinoma ovarium epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengidentifikasi polimorfisme *PvuII* (T397C) gen reseptor estrogen alfa ( $ER\alpha$ ) pada penderita karsinoma ovarium epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.3.2. Tujuan Khusus:**

1. Mengidentifikasi karakteristik sosiodemografi penderita karsinoma ovarium epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengidentifikasi distribusi genotip gen reseptor estrogen alfa ( $ER\alpha$ ) pada penderita karsinoma ovarium epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengidentifikasi distribusi alotip gen reseptor estrogen alfa ( $ER\alpha$ ) pada penderita karsinoma ovarium epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.



#### **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Memberi informasi teoritis tentang frekuensi genotip dan alotip polimorfisme gen reseptor estrogen alfa ( $ER\alpha$ ) pada pasien karsinoma ovarium epitel di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang
2. Sebagai sumbangan ilmiah untuk penelitian lebih lanjut mengenai polimorfisme gen reseptor estrogen alfa ( $ER\alpha$ ) yang berhubungan dengan keganasan lainnya.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai informasi untuk memprediksi risiko terjadinya karsinoma ovarium.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Park SH, LWT. Cheung, A.S.T. Wong, and P.C.K. Leung. Estrogen Regulates Snail and Slug in the Down-Regulation of E-Cadherin and Induces Metastatic Potential of Ovarian Cancer Cells through Estrogen Receptor  $\alpha$ . *Molecular Endocrinology*. 2008; 22(9): 2085–2098.
2. Issa R.M., A. Lebeau, T. Grob, et al. Estrogen Receptor Gene Amplification Occurs Rarely in Ovarian Cancer. *Modern Pathology*. 2009; 22: 191–196.
3. Helm, W.C. Ovarian Cancer. *eMedicine*. 2010. ([Http://www.emedicine.medscape.com/article-265651-overview](http://www.emedicine.medscape.com/article-265651-overview), diakses tanggal 29 Maret 2011)
4. Yatim, Faisal. Penyakit Kandungan. Myoma, kanker rahim/ leher rahim dan indung telur, kista, serta gangguan lainnya. Edisi 1. Cetakan I. Jakarta: Pustaka Populer Obor; 2005. Hal : 28-38.
5. Lindgren, PR, T Bäckström, S Cajander, et al. The Pattern of Estradiol and Progesterone Differs in Serum and Tissue of Benign and Malignant Ovarian Tumors. *International Journal of Oncology*. 2002; 21(3): 583-589.
6. Shuk, MH. Estrogen, Progesterone, and Epithelial Ovarian Cancer. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003; 1: 73.
7. Syed, V. and S.M. Ho. Progesterone-induced Apoptosis in Immortalized Normal and Malignant Human Ovarian Surface Epithelial Cells Involves Enhanced Expression of FasL. *Oncogene*. 2003; 22: 6883–6890.
8. A J M O'Donnell et al.: Estrogen-regulated gene expression in ovarian cancer. 2005
9. Nott, SL, Y Huang, BR Fluharty, et al. Do Estrogen Receptor B Polymorphisms Play A Role In The Pharmacogenetics Of Estrogen Signaling. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2008; p. 239-259.
10. Weiderpass, E, I Perrsson, H Melhus, S Wedren, A Kindmark, and JA Baron. Estrogen Receptor  $\alpha$  Gene Polymorphisms and endometrial Cancer Risk. *Carcinogenesis*. 2000; Vol. 21 (4): 623-627.
11. Kitawaki, J, H Obayashi, H Ishihara, et al. *Human Reproduction*. 2001; Vol. 16 (1): 51-55.
12. Schorge, Schaffer, Halvorson, Hoffman, Bradshaw, Cunningham. Williams gynecology: Epithelial Ovarian Cancer. United States: The McGraw-Hill's Companies; 2008.
13. Price, SA and Wilson, LM. Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes. Terjemahan oleh Pendit, BU. EGC. Jakarta. Indonesia, 2005. hal. 150-156.
14. Karst, AM and R. Drapkin. Ovarian Cancer Pathogenesis: A Model in Evolution. *Journal of Oncology*. 2010.
15. Prawirohardjo, S. Ilmu Kandungan. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka. 1999.
16. Prawirohardjo, S. Onkologi Ginekologi. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka. 2006.

17. Gruber, CJ, W Tschugguel, C Schneeberger, JC Huber. Production and Action of Estrogen. *The New England Journal of Medicine*. 2002; Vol. 346 (5).
18. Gennari, L, D Merlotti, V De Paola, et al. Estrogen Receptor Gene Polymorphisms and the Genetics of Osteoporosis: A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology*. 2004.
19. Brandenberger AW, MK Tee, and RB Jaffe. Estrogen Receptor Alpha and Beta mRNAs in Normal Ovary, Ovarian Serous Cystadenocarcinoma and Ovarian Cancer Cell Lines: Down-Regulation of ER-beta in Neoplastic Tissues. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998; 83: 1025-1028.
20. Deroo BJ, KS. Korach. Estrogen Receptors and Human Disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006; Vol 116.
21. Smith, K. Genetic Polymorphism and SNPs. 2002. ([http://www.cs.mcgill.ca/~kaleigh/compbio/snp/snp\\_summary.pdf](http://www.cs.mcgill.ca/~kaleigh/compbio/snp/snp_summary.pdf), diakses tanggal 26 Juli 2011)
22. O'Donnell, AJM, KG Macleod, DV Burns, JF Smyth, and SP Langdon. Estrogen Receptor- $\alpha$  Mediates Gene Expression Changes and Growth Response in Ovarian Cancer Cells Exposed to Estrogen. *Endocrine-Related Cancer*. 2005; 12: 851-866.
23. Doherty, JA. et al. ESR1/SYNE1 Polymorphism and Invasive Epithelial Ovarian Cancer Risk: an Ovarian Cancer Association Consortium Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19(1): 245-250.
24. Campbell N, J. Reece, and L. Mitchell. *Biologi*. Edisi kelima. Jakarta: Penerbit Erlangga; 2002. hal 395-99.
25. Wahyono, DJ. Perbandingan Efektivitas PCR-SSCP dan PCR-RFLP untuk Deteksi Polimorfisme Kodon Ekson 10 Gen FSHR. Thesis. Program Studi Biomedik Universitas Indonesia; 2005. hal. 6 - 14.
26. Sastroasmoro, S, S. Ismael. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta. Binarupa Aksara; 1995.
27. Makar, AP. Hormone Therapy in Epithelial Ovarian Cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2000; 7: 85-93.
28. Elmasry K, GA Simon. Ovarian Cancer Aetiology: Facts and Fiction. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2006; 32: 82-86.
29. 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.
30. Clause EB, Shildkraut J, Thompsons WD, et al. The Genetic Attributable Risk of Breast and Ovarian Cancer. *Cancer*. 1996; 77: 2318-2324.
31. 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.
32. Braem, M. G. M., N. C. Onland-Moret, P. A. van den Brandt, et al. Reproductive and Hormonal Factors in Association with Ovarian Cancer in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2010; 172(10): 1181-1189.

33. CDC-EIS. OCs and Ovarian Cancer. 2003: 811-703 - Student's Guide
34. Lurie, G., Lynne R. Wilkens. Pamela J, et al. Genetic Polymorphisms in the Estrogen Receptor Beta (ESR2) Gene and the Risk of Epithelial Ovarian Carcinoma. *Cancer Causes Control*. 2009; 20: 47-55.
35. Boyapati, SM, Xiao, Qu Shu. Zhi Xian Ruan, et al. Polymorphisms in ER-A Gene Interact with Estrogen Receptor Status in Breast Cancer Survival. *Clinical Cancer Research*. 2005. 11: 1093-1098.