

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME -938C>A PROMOTER GEN BCL-2
PADA PENDERITA KARSINOMA OVARIUM EPITEL
DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**

Skripsi

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



Oleh:
Retno Susilowati
04101001096

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2014

S
618.1107

2014/2015

Ret

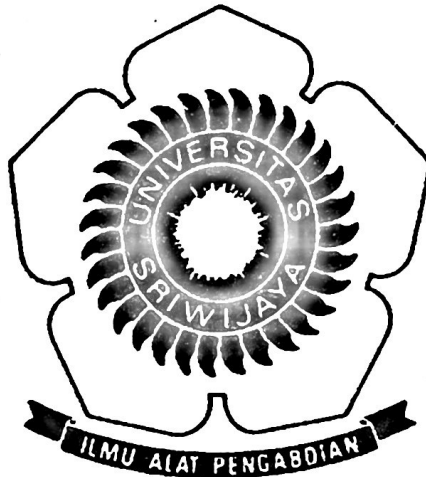
i

2014

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME -938C>A PROMOTER GEN BCL-2
PADA PENDERITA KARSINOMA OVARIUM EPITEL
DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**

Skripsi

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



Oleh:
Retno Susilowati
04101001096

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2014

HALAMAN PENGESAHAN

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME -938C>A PROMOTER GEN BCL-2
PADA PENDERITA KARSINOMA OVARIUM EPITEL
DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**

Oleh:

RETNO SUSILOWATI

04101001096

SKRIPSI


Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 21 Januari 2014

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Pembimbing I
Merangkap Penguji I**

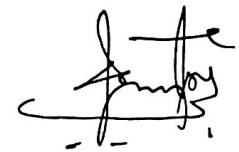
Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 1966 0929 199601 1 001



.....

**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

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 di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2014

Yang membuat pernyataan,



Retno Susilowati

04101001096

*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 : Retno Susilowati
NIM : 04101001096
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 -938C>A Promoter Gen Bcl-2 pada Penderita
Karsinoma Ovarium Epitel di Rumah Sakit 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,



Retno Susilowati

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME -938C>A PROMOTER GEN BCL-2
PADA PENDERITA KARSINOMA OVARIUM EPITEL
DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**

(Retno Susilowati, Januari 2014, 67 halaman)

ABSTRAK

Latar belakang: Karsinoma ovarium epitel merupakan suatu keganasan yang berasal dari sel epitel ovarium. Pertumbuhan sel menjadi sel-sel ganas diketahui dipengaruhi oleh keluarga famili Bcl-2 yang berperan sebagai antiapoptosis. Polimorfisme pada gen Bcl-2 yang terjadi di area promoter -938C>A telah diketahui terkait dengan berbagai jenis karsinoma. Oleh karena itu, penelitian ini diajukan untuk mengidentifikasi polimorfisme -938C>A promoter gen Bcl-2 pada penderita karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional terhadap 40 pasien karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang. Identifikasi polimorfisme -938C>A gen Bcl-2 dilakukan dengan teknik PCR-RFLP menggunakan enzim *BclI*.

Hasil: Tidak ditemukan subjek dengan genotip CC (*wild type*), genotip CA (heterozigot mutan) sebanyak 17 subjek (42,5%) sedangkan 23 subjek lainnya (57,5%) memiliki genotip homozigot mutan (AA). Dari 40 subjek penelitian, terdapat 17 alotip C (21,25%) dan 63 alotip A (78,75%).

Kesimpulan: Genotip homozigot mutan (AA) dan alotip mutan (A) lebih banyak ditemukan pada penderita karsinoma ovarium epitel di RSMH Palembang.

Kata kunci: *karsinoma, ovarium, polimorfisme, -938C>A, Bcl-2*

**IDENTIFICATION OF BCL-2 GENE PROMOTER POLYMORPHISM
-938C>A IN EPITHELIAL OVARIAN CARCINOMA PATIENTS
AT DR. MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL PALEMBANG**

(Retno Susilowati, January 2014, 67 pages)

ABSTRACT

Background: Epithelial ovarian carcinoma is a malignancy arising from ovarian epithelial cell. The cellular transformation into malignant cell is known to be influenced by Bcl-2 protein family which acts as antiapoptotic agent. The -938C>A polymorphism on the Bcl-2 gene is known to be associated with various types of carcinoma. Hence, this study was proposed to identify the -938C>A polymorphism on Bcl-2 gene of epithelial ovarian carcinoma patients at dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang.

Methods: This study was an observational descriptive study on 40 epithelial ovarian carcinoma patients at dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang. Identification of the -938C>A polymorphism on Bcl-2 gene was done by PCR-RFLP using *BclI* enzyme.

Result: Zero subject (0%) with CC genotype (wild type) was identified. 17 subjects (42,5%) were in CA genotype (heterozigous mutant) and 23 subjects (57,5%) were in AA genotype (homozigous mutant). From 40 subjects in this study, 17 C allotype (21,25%) and 63 A allotype (78,75%) were identified.

Conclusion: The frequencies of AA genotype and A allotype was found higher in epithelial ovarian carcinoma at RSMH Palembang.

Keywords: *carcinoma, ovarian, polymorphism, -938C>A, Bcl-2*

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis haturkan ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Identifikasi Polimorfisme -938C>A Promoter Gen Bcl-2 pada Penderita Karsinoma Ovarium Epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang”** tepat pada waktunya. Skripsi tersebut disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran. Tidak lupa pula shalawat dan salam senantiasa penulis curahkan kepada Rasulullah Muhammad 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.

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 Prof. dr. Hermansyah, Sp. PD-KR, atas segala bimbingan dan nasihat demi kesempurnaan skripsi ini.

Terima kasih juga kepada mbak Venny Patricia, S. Pd, M. Kes selaku penanggung jawab laboratorium mikrobiologi klinik RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang atas bantuan dalam pengerjaan di laboratorium, Mbak Eka yang telah membantu pengurusan etik sehingga penelitian ini mendapatkan sertifikat layak etik.

Penulis tentunya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua, Mohammad Burhanuddin dan Yuliani yang tidak henti-hentinya memberikan dukungan moril, materil, dan senantiasa mendoakan penulis untuk melakukan yang terbaik dalam menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih juga kepada adik-adik tercinta, Vidy dan Raihan yang menjadi sumber semangat untuk menjadi contoh yang baik untuk kalian. Terima kasih juga kepada Uda yang pernah ada untuk menjadi sumber inspirasi dan semangat untuk segera menyelesaikan skripsi ini. Teman-teman Revect kesayangan Indah, Echa, Atin, Cece, Fizah, Rimas, Surya, Ajik, Dodi terima kasih. Penulis ucapkan terima kasih juga kepada saudara seperjuangan, Lia, yang selalu ada dalam suka duka pengerjaan skripsi ini. Terima kasih juga kepada sahabat-sahabat tersayang, Ria, Fadel, Angga, Wulan, Febri, Kak Tika, Chentie atas semua bantuan dan dukungannya. Teman seperbimbingan, Fadel, Aulia, Asep, Kiki, Muth, penulis ucapkan terima kasih banyak atas kebersamaannya. Tidak lupa juga terima kasih penulis haturkan kepada Kak Ma atas segala semangatnya. Terakhir penulis ucapkan terima kasih kepada seluruh teman-teman sejawat penulis serta berbagai pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

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

DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	iv
ABSTRAK	v
<i>ABSTRACT</i>	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	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	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko	6
2.1.3 Klasifikasi	8
2.1.4 Stadium Klinik	8
2.2 Karsinoma Ovarium Epitel	10
2.2.1 Definisi	10
2.2.2 Epidemiologi dan Faktor Risiko	10
2.2.3 Histopatologi	11
2.3 Karsinogenesis	12
2.3.1 Proto-Onkogen	13
2.3.2 Gen Supresor Tumor	13
2.3.3 Apoptosis Definisi	13
2.4 Famili Protein B-Cell Lymphoma 2 (Bcl-2)	15
2.5 Gen Bcl-2	17
2.5.1 Karakteristik Gen Bcl-2	17
2.5.2 Polimorfisme -938C>A Promoter Gen Bcl-2	18
2.6 Kerangka Teori	20
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Jenis Penelitian	21
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	21
3.3 Populasi dan Subjek/Sampel Penelitian	21

3.3.1 Populasi dan Sampel	21
3.3.2 Kriteria Inklusi	22
3.3.3 Kriteria Eksklusi	22
3.4 Variabel Penelitian	22
3.5 Definisi Operasional	23
3.6 Kerangka Operasional	27
3.7 Cara Pengumpulan Data	28
3.7.1 Pengambilan Darah	28
3.7.2 Isolasi DNA	28
3.7.3 Desain Primer.....	29
3.7.4 <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR).....	30
3.7.5 Deteksi Polimorfisme -938C>A Promoter Gen Bcl-2 dengan RFLP	31
3.7.6 Visualisasi Produk PCR dengan Elektroforesis Gel Agarosa.....	31
3.7.7 Rencana Pengelolaan 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 -938C>A Promoter Gen B-Cell Lymphoma 2 (Bcl-2).....	35
4.2 Pembahasan.....	37
4.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	37
4.2.2 Polimorfisme -938C>A Promoter Gen Bcl-2	38
4.2.3 Keterbatasan Penelitian.....	41
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	42
5.2 Saran.....	42
 DAFTAR PUSTAKA.....	 44
LAMPIRAN.....	49
BIODATA PENULIS.....	67

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Jenis Tumor Ovarium Menurut Asalnya	8
2. Jalur Ekstrinsik dan Intrinsik Apoptosis	15
3. Klasifikasi Famili Bcl-2	16
4. Letak Gen Bcl-2	17
5. Gen Struktural Bcl-2	18
6. Kondisi PCR	31
7. Hasil Visualisasi (Sampel 2-8)	35

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Stadium Perkembangan Kanker Ovarium.....	14
2. Sekuens Pasangan Primer yang Digunakan untuk Identifikasi SNP -938C>A Promoter Gen Bcl-2 dan Produk PCR yang Dihasilkan.....	30
3. Distribusi Subjek berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi.....	34
4. Distribusi Subjek berdasarkan Karakteristik Riwayat Klinis.....	35
5. Distribusi Genotip Polimorfisme -938C>A Promoter Gen Bcl-2.....	36
6. Distribusi Alotip Polimorfisme -938C>A Promoter Gen B-cell Lymphoma-2.....	37
7. Perbandingan Frekuensi Genotip dan Alotip SNP -938C>A Gen Bcl-2 dengan Penelitian Terdahulu.....	40
8. Perbandingan Frekuensi Genotip dan Alotip SNP -938C>A Gen Bcl-2 dengan Penelitian Terdahulu pada Populasi Asia.....	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data Subjek Penelitian	49
2. Hasil Visualisasi.....	51
3. Gambar Alat Penelitian	54
4. Sertifikat Kelayakan Etik	55
4. Lembar Konsultasi Skripsi	56
5. Surat Izin Penelitian	57
6. Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian	58
7. Primer Blast	59

DAFTAR SINGKATAN

A	: <i>Adenine</i>
APAF-1	: <i>Apoptotic protease-activating factor-1</i>
BAX	: <i>B-cell lymphoma associated X</i>
BCL-B	: <i>B-cell lymphoma B</i>
BCL-W	: <i>B-cell lymphoma W</i>
BCL-XL	: <i>B-cell lymphoma XL</i>
BCL-2	: <i>B-cell lymphoma-2</i>
BH1	: <i>B-cell lymphoma-2 Homology 1</i>
BH2	: <i>B-cell lymphoma-2 Homology 2</i>
BH3	: <i>B-cell lymphoma-2 Homology 3</i>
BH4	: <i>B-cell lymphoma-2 Homology 4</i>
Bp	: <i>Base pair</i>
BRCA1	: <i>Breast cancer 1</i>
BRCA2	: <i>Breast cancer 2</i>
C	: <i>Cytosine</i>
DISC	: <i>Death-inducing signaling complex</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EC	: <i>Enzyme code</i>
EDTA	: <i>Ethylene diamine tetraacetic acid</i>
FADD	: <i>FAS-associated protein with death domain</i>
FIGO	: <i>International Federation of Gynecology and Obstetric</i>
HBOC	: <i>Hereditary Breast and Ovarium Cancer</i>
HNPCC	: <i>Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer</i>
IAP	: <i>Inhibitor of apoptosis preteins</i>
kb	: <i>kilo base</i>
microRNA	: <i>micro ribonucleic acid</i>
PBS	: <i>Phosphate buffer saline</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
RSMH	: <i>Rumah sakit dr. Mohammad Hoesin</i>
SNP	: <i>Single nucleotide polymorphism</i>
TBE	: <i>Tris-boric acid EDTA</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
TRAIL	: <i>TNF-related apoptosis-inducing ligand</i>

BAB I

PENDAHULUAN



1.1. Latar Belakang

Karsinoma merupakan suatu keganasan yang terjadi ketika sel tubuh tumbuh tanpa kontrol. Karsinoma ovarium merupakan keganasan yang berasal dari ovarium (CDC, 2013).

Di dunia, keganasan ini menduduki peringkat keenam dari semua kanker pada wanita (Permeth-Wey, 2009). Data di Amerika Serikat menunjukkan bahwa angka kejadian karsinoma ovarium hanya 6% dari semua kanker yang terjadi pada wanita. Data terbaru menyebutkan bahwa terdapat 22.220 kasus baru kanker ganas ovarium di Amerika Serikat (Copeland, 2007). Dari semua jenis karsinoma ovarium, prevalensi tertinggi yaitu karsinoma ovarium tipe epitelial yaitu sekitar 90% (Cunat, Hoffman, dan Pujol, 2004).

Insiden karsinoma ovarium berhubungan dengan peningkatan usia. Pada usia 45-49 tahun insidennya sebesar 16,4/100.000 dan angka ini meningkat menjadi 40/100.000 pada wanita yang usianya di atas 60 tahun. Insidens tertinggi ditemukan pada usia 65-85 tahun dengan puncak insiden 61/100.000 kasus pada usia 80-84 tahun. Pasien terbanyak yang ditemukan mengidap karsinoma ovarium terjadi pada usia 60-64 tahun.

Angka kematian pada karsinoma ovarium masih tinggi (Copeland, 2007). Di dunia, angka kematian yang disebabkan oleh karsinoma ovarium pada wanita lebih banyak menyebabkan kematian dibandingkan dengan keganasan lain (Permeth-Wey dan Sellers, 2009). Di Amerika Serikat, bahkan setiap 44 menit terjadi 1 kematian akibat karsinoma ovarium. Data terbaru menyebutkan bahwa 16.210 kematian terjadi karena keganasan ini (Copeland, 2007). Masih tingginya angka kematian pada karsinoma ovarium disebabkan oleh sedikitnya gejala klinik yang tampak dan terlambatnya diagnosis. Diagnosis sering ditegakkan saat stadium sudah lanjut (FIGO III/IV) (Heubner dkk, 2009) dan biasanya lebih banyak ditemukan pada wanita usia tua daripada wanita muda. Stadium lanjut

karsinoma ovarium juga lebih banyak ditemukan pada wanita usia tua dibandingkan dengan wanita usia muda pada saat pertama kali didiagnosis sehingga angka harapan hidup 5 tahun pada wanita usia tua adalah 28,4% setengah dari wanita yang usianya di bawah 65 tahun yaitu 65,5% (Copeland, 2007).

Meskipun etiologi dari karsinoma ovarium masih belum jelas namun terdapat faktor-faktor yang diduga berperan dalam terjadinya karsinoma ini yaitu keadaan organ reproduksi, ovulasi, penggunaan hormon steroid dan gonadotropin, onkogen, gen supresor tumor, faktor hormonal, faktor lingkungan, dan faktor genetik (Salehi dkk, 2008). Selain faktor di atas, ada beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan risiko menderita karsinoma ovarium yaitu riwayat keluarga yang menderita kanker payudara atau kanker ovarium, nullipara (tidak pernah melahirkan) dan usia lanjut. Namun, juga terdapat faktor risiko yang menurunkan risiko menderita karsinoma ovarium yaitu penggunaan kontrasepsi oral, kehamilan, dan laktasi (Cannistra, 2004).

Pengaturan proliferasi dan apoptosis secara fisiologis diatur oleh banyak protein salah satunya yaitu dari keluarga protein Bcl-2. Keluarga protein Bcl-2 ini terdiri dari bagian *proapoptotic protein* seperti Bak, Bax, dan Mtd (Bok) serta dibagi lagi menjadi *antiapoptotic protein* seperti Bcl-2, Bcl-xl, Bcl-w, Mcl-1, A1 (Bfl-1), dan Bcl-B. Keluarga protein Bcl-2 ini berperan dalam mengatur apoptosis melalui dua mekanisme yaitu dengan heterodimerisasi dan dengan aktivitas independen (Tsujimoto, 2002). Keseimbangan pengaturan apoptosis ini sangat penting karena ekspresi yang berlebihan dari Bcl-2 memiliki peran dalam proses karsinogenesis. Selain itu, overekspresi Bcl-2 terlibat dalam berbagai jenis kanker termasuk karsinoma ovarium. Overekspresi dari Bcl-2 ini biasanya disebabkan oleh polimorfisme (Heubner dkk, 2009).

Polimorfisme didefinisikan sebagai perubahan sekuens DNA dalam sebuah gen, baik antara dua alel dalam satu individu atau antara dua individu yang berbeda (Tannock dkk, 2005). Polimorfisme genetik dapat menjadi faktor yang berpengaruh terhadap karsinoma ovarium. Salah satunya yaitu polimorfisme yang terjadi pada Bcl-2 yang berperan dalam proliferasi sel dan apoptosis yang sangat

penting peranannya dalam karsinogenesis dan perkembangan tumor (Heubner dkk, 2009). Bentuk paling sederhana dari polimorfisme ini adalah *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) yaitu polimorfisme pada susunan rantai tunggal DNA. SNP dapat dijadikan biomarker terhadap suatu penyakit (Tannock dkk, 2005).

Park, dkk (2004) mengemukakan ada delapan sekuens varian dalam 7,5 kb ekson-intron dari gen Bcl-2, satu di promoter, tiga di ekson 1, dan empat di area UTR (*untranslated region*). Penelitian oleh Chen dkk (2007) mengemukakan bahwa hanya ada satu SNP yang dilaporkan terjadi pada area promoter yaitu perubahan dari C ke A. SNP ini berlokasi pada basa ke-938 hulu promoter (Bcl2-938C>A, rs2279115).

Polimorfisme pada promoter -938C>A gen Bcl-2 dan kaitannya dengan berbagai jenis karsinoma telah banyak diteliti. Hasil penelitian Motahari dkk (2012) menunjukkan hubungan yang positif antara mutasi di titik basa ke-938 hulu promoter dengan perubahan dari sitosin menjadi adenin terhadap peningkatan perkembangan tumor pada kanker payudara. SNP promoter -938C>A gen Bcl-2 juga terbukti kaitannya dengan karsinoma pada sel skuamosa orofaring (Lehnerdt dkk, 2009), karsinoma payudara (Alshatwi dkk, 2011), karsinoma prostat (Chen dkk, 2007). Kaitan SNP pada promoter -938C>A tersebut dengan karsinoma ovarium masih belum banyak diteliti tetapi ditemukan data bahwa ada hubungan antara polimorfisme pada promoter -938C>A gen Bcl-2 dan karsinoma ovarium (Heubner dkk, 2009).

Di Indonesia, data mengenai kaitan polimorfisme -938C>A promoter gen Bcl-2 masih belum banyak diketahui. Begitu juga di kota Palembang yang terdiri dari beragam suku dan etnis dan sangat mungkin untuk terjadinya polimorfisme -938C>A promoter gen Bcl-2 yang berkaitan dengan karsinoma ovarium epitel pada penduduknya. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini diajukan untuk mengidentifikasi polimorfisme -938C>A promoter gen Bcl-2 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 distribusi polimorfisme -938C>A promotor gen Bcl-2 pada penderita karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi polimorfisme -938C>A promotor gen Bcl-2 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 karakteristik riwayat klinis penderita karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengidentifikasi distribusi genotip gen Bcl-2 pada penderita karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mengidentifikasi distribusi alotip gen Bcl-2 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.

1.4.1 Manfaat Teoritis

Sebagai landasan teori dan pengetahuan tentang distribusi genotip dan alel Bcl-2 pada penderita karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk memprediksi risiko secara genetik yang akan terjadi pada penderita karsinoma ovarium epitel akibat adanya polimorfisme -938C>A promoter gen Bcl-2.

DAFTAR PUSTAKA

- Alshatwi, A. A., Shaf G, Hasan TN, Alsaif AA, Al-Hazzani AA, Alsaif MA, Lei DK.. 2011. Single Nucleotide Polymorphisms in the p21 and bcl2 Cancer Susceptibility Genes and Breast Cancer Risk in Saudi Arabia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 12/2011.
- American Cancer Society. 2013. Ovarian Cancer American Cancer Society, Amerika hal 1-62.
- Bachmann, H. S., Heukamp, L. C., Schmitz, K. J., Hilburn, C. F., Kahl, P., Buettner, R., Nüchel, H., Eisenhardt, A., Rübber, H., Schmid, K. W., Siffert, W., Eggert, A., Schramm, A. and Schulte, J. H. 2011. Regulatory *BCL2* promoter polymorphism (-938C>A) is associated with adverse outcome in patients with prostate carcinoma. *Int. J. Cancer*, 129: 2390–2399.
- Busmar, Boy. Tumor Ganas Ovarium di Buku Acuan Nasional Onkologi Genekologi ed. M. Farid Aziz, Andrijono, Abdul Bari Saifuddin. (Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 2006), 468-524.
- Campbell dan Reece. 2010. *Biologi: Edisi Kedelapan*. Jakarta: Erlangga.
- Cannistra, S. A. 2004. Medical Progress: Cancer of the Ovary. *The New England Journal Medicine*. 351: 2519-2529.
- CDC *Publication*. 99-9124. 2012. *Ovarian Cancer*. (http://www.cdc.gov/cancer/ovarian/pdf/ovarian_facts.pdf, Diakses pada 1 Agustus 2013).
- Chen, K., Hu Z, Wang LE, Sturgis EM, El-Naggar AK, Zhang W, Wei Q. 2007. Single-nucleotide polymorphisms at the TP53-binding or responsive

- promoter regions of BAX and BCL2 genes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis*. 28 (9): 2008–2012.
- Copeland, L. J. 2007. Epithelial Ovarian Cancer. Dalam: Gaertner, R., Simpson, D. (Editor). *Clinical Gynecologic Oncology*. Mosby Elsevier, China.
- Croce, Carlo M. 2008. Molecular Origins of Cancer: Oncogenes and Cancer. *National English of Journal Medicine*. 358: 502-511.
- Cunat, S., P. Hoffmann, and P. Pujol. 2004. Estrogens and epithelial Ovarian Cancer *Menopause Int*. 12/2006: 57-63.
- Fauzan, Randy. 2009. Gambaran Faktor Penggunaan Kontrasepsi terhadap Angka Kejadian Kanker Ovarium di RSCM berdasarkan Pemeriksaan Histopatologik Tahun 2003 - 2007.
- Heubner, Martin, Pauline Wimberger, Friedrich Otterbach, Sabine Kasimir-Bauer, Winfried Siffert, Rainer Kimmig, Holger Nuckel. 2009. Association of the AA genotype of the *BCL2* (-938C>A) promoter polymorphism with better survival in ovarian cancer. *The International Journal of Biological Markers*. 24 (4): 223-229.
- Holschneider, C. H. and Berek, J. S. (2000), Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin. Surg. Oncol*. 19: 3–10.
- Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T, Nakano H. 2003. Histological classification of ovarian cancer. *Med Electron Microsc*. 36(1): 9-17.
- Katz, V. L; Gretchen M. Lentz, Rogerio A. Lobo, David M. Gershenson. 2007. *Comprehensive Gynecology Fifth Edition*. Mosby Elsevier. Philadelphia.
- Kuwana, Tomomi dan Donald D Newmeyer. 2003. Bcl-2-family proteins and the role of mitochondria in apoptosis. Elsevier - *Current Opinion in Cell Biology*. 15 (6): 691–699.

- Lee-Jones, L. Ovarian Tumours : An Overview. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. December 2003.
- Lehnerdt, G. F., Franz, P., Bankfalvi, A., *et al.* 2009. The regulatory BCL2 promoter polymorphism (-938C>A) is associated with relapse and survival of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 20 (6): 1094-1099.
- Majid A, Tsoulakis O, Walewska R, Gesk S, Siebert R, Kennedy DB, Dyer. 2008. BCL2 expression in chronic lymphocytic leukemia: lack of association with the BCL2 938A>C promoter single nucleotide polymorphism. *Blood.* 111 (2): 874-877.
- Makar, AP. Hormone Therapy in Epithelial Ovarian Cancer. *Endocrine-Related Cancer.* 7/2000: 85-93.
- Motahari, B., M Ghaffarpour, GH Javadi, M Houshmand. 2012. Evaluation of BCL2 sequence variant in Iranian women patients with Breast cancer. *Cancer Research.* 72 (24).
- NCBI. 2014. Primer Blast. (http://www.ncbi.nlm.gov/tools/primer-blast/primertool..cgi?ctg_time=139681197&job_key=JSID_01_157836_130_14.22.21_9002_primertool, diakses pada 14 Januari 2014)
- Prawirohardjo, S. 2006. *Onkologi Ginekologi.* Jakarta: Yayasan Bina Pustaka.
- Permeth-Wey, J., Sellers, TA. 2009. Epidemiology of Ovarian Cancer. *Methods Mol Biol.* 472: 413-437.
- Reed, Eddie and Ramin Altaha. 2005. Dalam: Abraham, Jame; Gulley, James L.; Allegra, Carmen J. (Editor). *Bethesda Handbook of Clinical Oncology, 2nd Edition.* Lippincott Williams & Wilkins. Bethesda: Maryland.
- Salehi, F., Dunfield, L., Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. 2008. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 11 (3-4): 301-321.

- Sastroasmoro. Prof. DR. dr. Sudigdo, SpA (K) dan Ismael, Prof. DR. dr. Sofyan, SpA (K). 2008. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Sagung Seto, Indonesia, hal. 88.
- Schorge, J. O., Joseph I. Schaffer., Lisa M. Halvorson., Barbara L. Hoffman., Karen D. Bradshaw., F. Gary Cunningham. 2008. Williams Gynecology. China: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Searle, Claire J., Ian W Brock, Simon S Cross, Sabapathy P Balasubramanian, Malcolm WR Reed, Angela Cox. 2012. A BCL2 promoter polymorphism rs2279115 is not associated with BCL2 protein expression or patient survival in breast cancer patients. *SpringerPlus*. 1/2012: 38.
- Tannock, I. F., Hill, R. P., Bristow, R. G., Harrington, L. 2005. The Basic Science of Oncology. Mc-Graw Hill, Singapore, hal. 57-58.
- Tjahjono. 2002. Analisis Aktivitas Proliferasi pada Siklus Sel, untuk Menentukan Sifat dan Prognosis Kanker. *Media Medica Indonesiana*. 37 (1): 1-8.
- Tocris. 2013. Summary Bcl-2. (<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BCL2>, diakses pada 15 Agustus 2013).
- Tsujimoto, Yoshihide. 2002. Bcl-2 Family of Proteins: Life-or-Death Switch in Mitochondria. *BioScience Reports*. 22 (1).
- Tzifi, F., Christina Economopoulou, Dimitrios Gourgiotis, Alexandros Ardavanis, Sotirios Papageorgiou, Andreas Scorilas. 2012. The Role of BCL2 Family of Apoptosis Regulator Proteins in Acute and Chronic Leukemias. *Advances in Hematology*. 2012.
- Vlahopoulos, S. A., S. Lotheti., D. Mikes. 2008. The Role of ATF-2 in Oncogenesis. *Bio Essay*. 30 (4): 314-327.
- Weinsten and Bernard. 2000. Disorder in Cell Circuriti During Multipage Carcinogenesis. 21: 857-864.

Zhivotovsky, B., S. Orrenius. 2006. Carcinogenesis and Apoptosis: Paradigms and Paradoxes. *Carcinogenesis*. 27 (10): 1939-1945.

Zintzaras E, Papathanasious AA, Stefanidis I. 2009. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and diabetic nephropathy: A hugr review and meta-analysis. *Cenetic Medicine*. 11 (10): 695-706.