

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME +331G/A GEN RESEPTOR  
PROGESTERON PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS DI  
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**Skripsi**

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



**Oleh:**

**Rizki Andini Nawawi**

**04101001059**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2014**



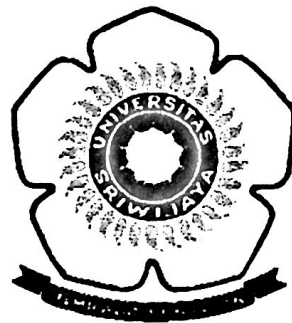
S  
Feb. 107  
Riz  
i  
2014

2904/26575

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME +331G/A GEN RESEPTOR  
PROGESTERON PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS DI  
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**Skripsi**

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



Oleh:  
**Rizki Andini Nawawi**  
**04101001059**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2014**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME +331G/A GEN RESEPTOR  
PROGESTERON PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS DI  
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Oleh:

**Rizki Andini Nawawi**  
04101001059

**SKRIPSI**

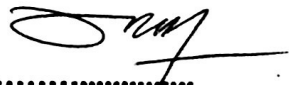
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran

Palembang, 9 Januari 2014

**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

**Pembimbing I**  
Merangkap penguji I

Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed  
NIP. 19660929 199601 1 001



.....

**Pembimbing II**  
Merangkap penguji II

dr. Subandrate, M.Biomed  
NIP. 19840516 201212 1 006



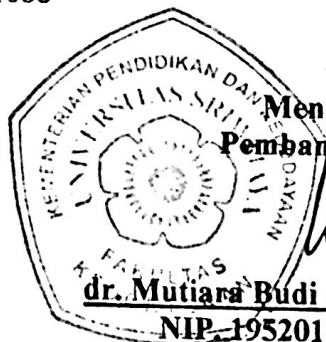
.....

**Penguji III**


Dra. Lusia Hayati, M.Sc  
NIP. 1314771088



.....



Mengetahui,  
Pembantu Dekan I

  
dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.MedSc  
NIP. 19520107 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.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian 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,



(.....Rizki Andini Nawawi.....)



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

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

Nama : Rizki Andini Nawawi  
NIM : 04101001059  
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 +331G/A 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 2013

Yang Menyatakan



(.....)

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME +331G/A GEN RESEPTOR  
PROGESTERON PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS DI  
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

*(Rizki Andini Nawawi, Januari 2014, 72 halaman)*

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Endometriosis merupakan kelainan ginekologik jinak yang sering diderita oleh perempuan usia reproduksi yang ditandai dengan adanya glandula dan stroma endometrium di luar cavum uteri. Etiologi endometriosis sampai saat ini belum diketahui secara pasti, tetapi faktor genetik mungkin berperan dalam proses terjadinya endometriosis. Salah satu faktor genetik yang diduga mempengaruhi kejadian endometriosis adalah polimorfisme +331G/A gen reseptor progesteron. Polimorfisme ini menyebabkan peningkatan sintesis PR-B, sehingga terjadi penurunan rasio PR-A/PR-B dan peningkatan risiko endometriosis. Tujuan penelitian ini adalah mengidentifikasi polimorfisme +331G/A gen reseptor progesteron pada penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Metode:** Penelitian ini merupakan suatu penelitian deskriptif observasional terhadap 48 penderita endometriosis di RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Identifikasi polimorfisme +331G/A gen reseptor progesteron dilakukan dengan menggunakan teknik *polymerase chain reaction* dan *restriction fragment length polymorphism* (PCR-RFLP) dengan enzim restriksi *NlaIV*.

**Hasil:** Genotip GG (*wild type*) ditemukan pada 19 penderita (39,6%) dan genotip GA (heterozigot mutan) pada 29 penderita (60,4%). Frekuensi alotip G (*wild type*) dan A (polimorfik) bernilai masing-masing 67 (69,8%) dan 29 (30,2%).

**Kesimpulan:** Pada penderita endometriosis di RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang, genotip GA lebih banyak teridentifikasi dan frekuensi alotip A bernilai 30,2%.

**Kata Kunci:** endometriosis, polimorfisme, gen reseptor progesteron, +331G/A



**IDENTIFICATION OF +331G/A PROGESTERONE RECEPTOR GENE  
POLYMORPHISM IN ENDOMETRIOSIS PATIENTS AT  
DR. MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL  
PALEMBANG**

*(Rizki Andini Nawawi, January 2014, 72 pages)*

**ABSTRACT**

**Introduction:** Endometriosis is a benign gynecologic disorder often occurring in reproductive-age women marked by the presence of endometrial glands and stromal cells outside the uterine cavity. The etiology of endometriosis remains unclear until now, but genetic factors possibly contribute in the pathogenesis of endometriosis. One of the genetic factors thought to be influencing the occurrence of endometriosis is the +331G/A progesterone receptor gene polymorphism. This polymorphism causes an increase in the synthesis of PR-B receptor isoform, therefore reducing the PR-A/PR-B isoform ratio and increasing endometriosis risk. This study aims to identify +331G/A 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 at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang. Identification of +331G/A progesterone receptor gene polymorphism was performed through polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) using *NlaIV* restriction enzyme.

**Results:** The GG (wild type) genotype was identified in 19 patients (39,6%) and the GA (heterozygous mutant) genotype in 29 patients (60,4%). The allotype frequencies for the G (wild type) and A (polymorphic) allotypes were 67 (69,8%) and 29 (30,2%), respectively.

**Conclusion:** In endometriosis patients at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang, the genotype GA was more commonly identified and the A allotype frequency was 30,2%.

**Keywords:** endometriosis, polymorphism, progesterone receptor gene, +331G/A

## KATA PENGANTAR

Penulis memanjatkan puji dan syukur kepada Allah SWT karena atas berkat, rahmat dan karunia-Nya skripsi yang berjudul “Identifikasi Polimorfisme +331G/A Gen Reseptor Progesteron pada Penderita Endometriosis di RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang” dapat diselesaikan dengan dengan baik. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Program Studi Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Banyak kendala dan hambatan yang penulis alami selama proses penelitian dan penulisan skripsi ini. Namun, berkat bantuan dan motivasi dari berbagai pihak, skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dekan Fakultas Keedokteran Universitas Sriwijaya, Dr. dr. M. Zulkarnain, M.MedSc, PKK yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Direktur RSUP dr. Mohammad Hoesin yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian di RSMH, Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi beserta stafnya, Kepala Laboratorium Mikrobiologi Klinik beserta stafnya yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian di departemen masing-masing.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed selaku pembimbing I dan dr. Subandrate, M.Biomed selaku pembimbing II atas semua saran, bimbingan, dan waktu yang telah diluangkan untuk penulis dalam penulisan skripsi ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Dra. Lusia Hayati, M.Sc selaku penguji atas bimbingan, kritik, dan saran yang diberikan untuk penyempurnaan skripsi ini.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Syifa Alkaf dan Venny Patricia, S.Pd, M.Kes yang telah banyak membantu penulis saat melakukan penelitian di Departemen Obstetri dan Ginekologi serta Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSMH.

Tak lupa, penulis mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua, H.M. Zabur Nawawi dan Hj. Sari Rahayu, serta adik penulis, Dinda Rizki Nawawi, atas kasih sayang, semangat, dukungan, dan doa restu yang telah diberikan kepada penulis selama ini.

Terakhir, penulis mengucapkan terima kasih kepada rekan-rekan satu penelitian: Aulia Noza, Fadel Fikri Suharto, M. Nur Shaffrial, Retno Susilowati, dan Muthmainnah Arifin, atas semangat, bantuan, kebersamaan, dan kesediaan untuk berbagi ilmu selama penelitian.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan, oleh karena itu seluruh kritik dan saran bagi penyempurnaan karya tulis akan penulis terima dengan senang hati. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi berbagai pihak.

Palembang, Januari 2014

Penulis



Halaman Judul .....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Lembar Pernyataan Orisinalitas .....	iii
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi Tugas Akhir untuk Kepentingan Akademis .....	iv
Abstrak .....	v
<i>Abstract</i> .....	vi
Kata Pengantar .....	vii
Daftar Isi .....	viii
Daftar Tabel .....	x
Daftar Gambar .....	xi
Daftar Singkatan .....	xii
Daftar Lampiran .....	xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
2.1. Endometriosis .....	6
2.1.1. Definisi .....	6
2.1.2. Epidemiologi .....	6
2.1.3. Etiologi .....	6
2.1.4. Faktor Risiko .....	8
2.1.5. Deteksi dan Diagnosis .....	8
2.1.6. Klasifikasi .....	9
2.2. Progesteron .....	10
2.2.1. Hormon Progesteron .....	10
2.2.2. Reseptor Progesteron .....	10
2.2.3. Peran Progesteron pada Pertumbuhan Jaringan Endometrium .....	11
2.3. Polimorfisme +331G/A Gen PGR .....	12
2.3.1. Polimorfisme Genetik .....	12
2.3.2. Gen Reseptor Progesteron .....	13
2.3.3. Polimorfisme +331G/A Gen PGR .....	14
2.4. Kerangka Teori .....	16
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	17
3.1. Jenis Penelitian .....	17
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian .....	17
3.3. Populasi dan Subjek/Sampel Penelitian .....	17
3.3.1. Populasi dan Sampel .....	17
3.3.2. Kriteria Inklusi .....	18
3.3.3. Kriteria Eksklusi .....	18
3.4. Variabel Penelitian .....	18

3.7. Cara Pengumpulan Data.....	24
3.7.1. Pengambilan Darah .....	24
3.7.2. Isolasi DNA .....	24
3.7.3. Desain Primer .....	25
3.7.4. <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR).....	25
3.7.5. Deteksi Polimorfisme +331G/A Promoter Gen PGR dengan RFLP .....	27
1.7.6. Visualisasi Produk PCR dengan Elektroforesis Gel Agarosa .....	27
3.7.7. Pengolahan dan Analisis Data .....	28
3.8. Personalia Penelitian .....	28
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>29</b>
4.1. Hasil Penelitian .....	29
4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian .....	29
4.1.2. Polimorfisme +331G/A Gen Reseptor Progesteron .....	34
4.2. Pembahasan .....	37
4.2.1. Karakteristik Subjek Penelitian .....	37
4.2.2. Polimorfisme +331G/A Gen Reseptor Progesteron .....	39
4.2.3. Keterbatasan Penelitian .....	41
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>42</b>
5.1. Kesimpulan .....	42
5.2. Saran.....	42
Daftar Pustaka .....	44
Lampiran .....	47
Biodata .....	72



## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi tingkat endometriosis berdasarkan <i>American Fertility Society</i> yang diperbarui .....	9
2. Sekuens pasangan primer yang digunakan untuk identifikasi SNP +331G/A gen PGR dan produk PCR yang dihasilkan .....	24
3. Distribusi penderita endometriosis berdasarkan karakteristik sosiodemografi .....	30
4. Distribusi penderita endometriosis berdasarkan status ginekologi .....	31
5. Distribusi penderita endometriosis berdasarkan jenis nyeri pelvik ....	32
6. Distribusi penderita endometriosis berdasarkan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal .....	32
7. Distribusi penderita endometriosis berdasarkan riwayat endometriosis dalam keluarga, kebiasaan merokok subjek dan suami, serta riwayat operasi .....	34
8. Distribusi genotip polimorfisme +331G/A gen reseptor progesteron..	36
9. Distribusi genotip polimorfisme +331G/A gen reseptor progesteron berdasarkan suku asal subjek .....	36
10. Distribusi alotip polimorfisme +331G/A gen reseptor progesteron ....	37
11. Distribusi alotip polimorfisme +331G/A gen reseptor progesteron berdasarkan suku asal subjek .....	37
12. Perbandingan distribusi genotip polimorfisme +331G/A gen reseptor progesteron dengan penelitian sebelumnya .....	40
13. Perbandingan frekuensi alel polimorfik A dengan penelitian sebelumnya.....	40

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Lokasi gen reseptor progesteron pada kromosom 11 .....	13
2. Diagram gen reseptor progesteron (PGR) dan lokasi polimorfisme +331G/A .....	14
3. Kondisi PCR .....	24
4. Visualisasi hasil PCR gen reseptor progesteron (sampel 1-6) .....	35
5. Visualisasi hasil RFLP (sampel 30-33).....	35

## DAFTAR SINGKATAN

A	: adenin
bp	: <i>base pair</i>
C	: <i>cytosine/sitosin</i>
EDTA	: <i>ethylene diamine tetraacetic acid</i>
G	: guanin
HSD17B2	: <i>17<math>\beta</math>-hydroxysteroid dehydrogenase 2</i>
kb	: <i>kilobase</i>
MRI	: <i>magnetic resonance imaging</i>
PBS	: <i>phosphate buffer saline</i>
PCR	: <i>polymerase chain reaction</i>
PGR	: <i>progesterone receptor/reseptor progesteron</i>
RFLP	: <i>restriction fragment length polymorphism</i>
SNP	: <i>single nucleotide polymorphism</i>
T	: timin
TBE	: <i>Tris-Boric acid-EDTA</i>
USG	: ultrasonografi
VAS	: <i>Visual Analogue Scale</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Visualisasi hasil RFLP dengan enzim <i>NlaIV</i> .....	47
2. Alat-alat yang Digunakan dan Prosedur Penelitian .....	50
3. Lembar Data, Kuesioner dan Persetujuan Penelitian .....	52
4. Data Subjek Penelitian .....	56
5. Sertifikat Persetujuan Etik .....	60
6. Pernyataan Selesai Penelitian .....	61
7. <i>Draft</i> Artikel Penelitian.....	63
8. <i>Draft</i> Artikel Penelitian (dalam bahasa Inggris).....	68



# BAB I

## PENDAHULUAN



### 1.1. Latar Belakang

Endometriosis merupakan kelainan ginekologik jinak yang sering diderita oleh perempuan usia reproduksi yang ditandai dengan adanya glandula dan stroma endometrium di luar cavum uteri. Etiologi endometriosis sampai saat ini belum diketahui secara pasti. Akan tetapi, terdapat beberapa teori mengenai faktor yang mungkin berperan dalam proses terjadinya endometriosis, di antaranya teori mekanistik (seperti refluks jaringan endometrium melalui tuba uterina semasa menstruasi), genetik, hormonal dan imunologik (Worley dkk., 2013). Endometriosis sering dikaitkan dengan subfertilitas, dismenorea dan nyeri pelvik, tetapi dapat juga timbul tanpa gejala. Prevalensi endometriosis pada wanita usia reproduktif diperkirakan sebesar 5-10%, dan apabila dikaitkan dengan nyeri pelvik dan/atau infertilitas, prevalensinya dapat mencapai 20-50% (Near dkk., 2011; Luthan, Adenin & Halim, 2011).

Endometriosis merupakan penyakit yang pertumbuhannya tergantung pada hormon estrogen, sedangkan progesteron diketahui dapat menimbulkan efek antiestrogenik dan menghambat proliferasi yang diinduksi estrogen (van Kaam dkk., 2007). Salah satu mekanismenya adalah dengan menginduksi enzim *17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2* (HSD17B2). Enzim ini mengatalisasi konversi estradiol menjadi estron, yang memiliki sifat estrogenik yang jauh lebih rendah. Progesteron bekerja melalui reseptor progesteron pada sel-sel stroma endometrium untuk meningkatkan sintesis asam retinoat, yang kemudian akan menginduksi ekspresi HSD17B2, secara parakrin. Tetapi, sel-sel stroma endometriotik gagal merespon progesteron dan tidak memproduksi asam retinoat. Rendahnya kadar asam retinoat juga mengakibatkan rendahnya kadar HSD17B2 dan kegagalan inaktivasi estradiol pada endometriosis (Bulun, 2009).

Kerja progesteron dimediasi oleh dua isoform reseptor yang berbeda secara fungsional, PR-A dan PR-B. Isoform PR-A dan PR-B merupakan bagian dari kelompok reseptor nuklear yang bergantung-ligan dan identik secara struktural, kecuali pada ujung amino terminal PR-B, di mana terdapat 164 asam amino tambahan. Daerah ini mengkode fungsi transaktivasi yang spesifik untuk PR-B dan dibutuhkan untuk menentukan gen target yang dapat diaktivasi oleh PR-B tetapi tidak oleh PR-A. Reseptor PR-A dan PR-B diekspresikan dari satu gen yang sama sebagai hasil transkripsi dari dua promotor berbeda (Attia dkk., 2000). Efek anti-proliferatif progesteron bergantung pada regulasi ketat keseimbangan antara reseptor PR-A dan PR-B (Bulun, 2009).

Polimorfisme genetik didefinisikan sebagai timbulnya lebih dari satu alel atau penanda genetik pada lokus yang sama dengan frekuensi lebih sering daripada kejadian yang dapat dikaitkan dengan mutasi biasa dalam suatu populasi yang sama. Pada umumnya, penanda yang frekuensinya lebih rendah perlu timbul pada setidaknya satu persen dari populasi untuk dipertimbangkan sebagai suatu polimorfisme genetik yang sejati, dengan varian yang lebih jarang dikelompokkan sebagai mutasi tersendiri (Daly, 2010).

Gen reseptor progesteron (PGR), yang menyandi PR-A dan PR-B, diketahui bersifat polimorfik. Polimorfisme +331G/A merupakan suatu polimorfisme nukleotida tunggal (*single-nucleotide polymorphism*, SNP) yang terletak di daerah promotor gen PGR dan menyebabkan peningkatan sintesis PR-B dengan memunculkan suatu *TATA box* tambahan, dan dengan demikian menyebabkan perubahan rasio PR-A terhadap PR-B (De Vivo dkk., 2002; van Kaam dkk., 2007).

Hasil dari penelitian-penelitian sebelumnya mengenai polimorfisme +331G/A masih kontradiktif. Penelitian Berchuck dan kawan-kawan (2004) pada populasi Kaukasia di North Carolina, Amerika Serikat, menyatakan bahwa terdapat bukti awal mengenai kemungkinan sifat protektif alel +331A terhadap endometriosis. Selain itu, penelitian pada wanita Belanda menunjukkan bahwa

peningkatan tingkat ekspresi PR-B pada epitel endometriotik *carrier* alel polimorfik +331A menurunkan risiko endometriosis infiltrasi dalam dan adenomyosis dibanding genotip +331G/G (van Kaam dkk., 2007). Tetapi, penelitian pada populasi Australia tidak menunjukkan kaitan tersendiri polimorfisme +331G/A dengan endometriosis, terutama pada kelompok dengan endometriosis ringan dan subfertilitas (Treloar dkk., 2005). Sementara itu, hasil penelitian kolaboratif di Amerika Serikat, Australia, Denmark dan Inggris hanya menunjukkan sedikit keterkaitan antara polimorfisme +331G/A dengan risiko kanker pada sistem reproduksi wanita (Near dkk., 2011).

Prevalensi alel A pada gen PGR diketahui berkisar antara 5-10% pada populasi Eropa dan jarang ditemukan pada wanita keturunan Afrika, Asia dan Timur Tengah (Worley dkk., 2013). Tetapi, sejauh ini, penelitian mengenai gambaran genotip dan alotip polimorfisme +331G/A gen PGR pada penderita endometriosis lebih banyak dilakukan pada populasi Kaukasia. Data pada populasi Asia, khususnya pada penderita endometriosis di Indonesia, belum ada.

Bangsa Indonesia terdiri atas berbagai suku bangsa dan memiliki variabilitas genetik yang luas. Oleh karena itu, penelitian mengenai polimorfisme +331G/A diperlukan untuk mendapatkan data awal mengenai distribusi alel polimorfik pada penderita endometriosis di Indonesia. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi dalam upaya untuk mencapai pemahaman mengenai peranan faktor genetik pada endometriosis.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian di atas, maka rumusan masalah yang akan diteliti adalah sebagai berikut:

Bagaimana distribusi polimorfisme +331G/A gen reseptor progesteron pada penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

### **1.3. Tujuan**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengidentifikasi distribusi polimorfisme +331G/A gen reseptor progesteron pada penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

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

- a. Mengidentifikasi distribusi sosiodemografik penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
- b. Mengidentifikasi distribusi alotip +331G/A gen reseptor progesteron pada penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
- c. Mengidentifikasi distribusi genotip +331G/A gen reseptor progesteron pada penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
- d. Mengidentifikasi distribusi sosiodemografik polimorfisme +331G/A gen reseptor progesteron pada penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.4. Manfaat**

#### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Memberikan landasan teoritis mengenai polimorfisme +331G/A gen reseptor progesteron pada penderita endometriosis di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

#### **1.4.2. Manfaat Praktis**

1. Hasil penelitian ini dapat menjadi data awal tentang distribusi polimorfisme +331G/A gen reseptor progesteron pada penderita endometriosis di Indonesia.



2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai informasi bagi klinisi untuk mencapai pemahaman mengenai kontribusi faktor genetik pada endometriosis.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan oleh masyarakat dalam upaya mendeteksi faktor risiko genetik yang mempengaruhi kerentanan individu terhadap endometriosis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Attia, G.R., K. Zeitoun, D. Edwards, dkk. 2000. Progesterone Receptor Isoform A But Not B Is Expressed in Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2897–2902.
- Berchuck, A., J.M. Schildkraut, R.M. Wenham, dkk. 2004. Progesterone receptor promoter +331A polymorphism is associated with a reduced risk of endometrioid and clear cell ovarian cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 13: 2141-2147.
- Bulun, S.E. 2009. Endometriosis. *N Engl J Med* 360(3): 268-279.
- Carr, S.M. 2010. Detection of Single-Nucleotide Polymorphism. Memorial University of Canada. (<https://www.mun.ca/biology/>. Diakses 14 Juni 2013.)
- Carr, S.M. 2010. Transition versus Transversion mutations. Memorial University of Canada. (<https://www.mun.ca/biology/>. Diakses 14 Juni 2013.)
- Crum, C.P, S.C. Lester, R.S. Cotran. 2007. Sistem Genitalia Wanita dan Payudara. Dalam: Kumar, V., R.S. Cotran, S.L. Robbins. 2007. Buku Ajar Patologi Robbins. Edisi 7, Jilid 2. Terjemahan oleh: Pendit, B.U., dkk. EGC, Jakarta, Indonesia.
- Daly, A.K. 2010. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochem J.* 429: 435–449.
- De Vivo, I., G.S. Huggins, S.E. Hankinson, dkk. 2002. A functional polymorphism in the promoter of the progesterone receptor gene associated with endometrial cancer risk. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99: 12263–12268.
- Dun, E.C., R.N. Taylor, F. Wieser. 2010. Advances in the genetics of endometriosis. *Genome Medicine* 2: 75.
- European Bioinformatics Institute. 2013. Homo sapiens Gene Summary (Gene: PGR). Ensembl Project, Juni 2013. ([http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Gene/](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/). Diakses 7 Agustus 2013.)
- Farquhar, C. 2007. Endometriosis. *BMJ* 334: 249-253.

- Giangrande, P.H., E.A. Kimbrel, D.P. Edwards, 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): 3012-3115.
- Granner, D.K. Keragaman Sistem Endokrin. Dalam: Murray, R.K., D.K. Granner, V.W. Rodwell. 2006. *Biokimia Harper*. Edisi 27. Terjemahan oleh: Pedit, B.U. EGC, Jakarta, Indonesia.
- Guyton, A.C, J.E. Hall. 2008. *Textbook of Medical Physiology*. Edisi 11. Terjemahan oleh: Irawati, dkk. EGC, Jakarta, Indonesia.
- Hestiantoro, A. 2011. Infertilitas. Dalam: Anwar, M, A. Baziad, R.P. Prabowo (editor). 2011. *Ilmu Kandungan*. Edisi 3. PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, Indonesia.
- Kennedy, S., A. Bergqvist, S. Chapron, dkk. 2005. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 20(10): 2698-704.
- Luthan, D., I. Adenin, B. Halim. 2011. Endometriosis. Dalam: Anwar, M, A. Baziad, R.P. Prabowo (editor). 2011. *Ilmu Kandungan*. Edisi 3. PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, Indonesia.
- National Center for Biotechnology Information. 2013. Progesterone. NCBI PubChem Compound, 8 Februari 2013. (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Diakses 9 Juni 2013.)
- National Center for Biotechnology Information. 2013. PGR progesterone receptor [Homo sapiens (human)]. NCBI Gene, 9 Juni 2013. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>. Diakses 14 Juni 2013.)
- Near, A.M., A.H. Wu, C. Templeman, 2011 dkk. Progesterone Receptor Gene Polymorphisms and Risk of Endometriosis: Results from an International Collaborative Effort. *Fertil Steril* 95(1): 40-45.
- Noerpramana, N.P. 2011. Perempuan Dalam Berbagai Masa Kehidupan. Dalam: Anwar, M, A. Baziad, R.P. Prabowo (editor). 2011. *Ilmu Kandungan*. Edisi 3. PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, Indonesia.
- Sastroasmoro, S. 1995. Pemilihan Subjek Penelitian. Dalam: Sastroasmoro, S., S. Ismael. 1995. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis* (halaman 49). Edisi 1. Binarupa Aksara, Jakarta, Indonesia.

- The International HapMap Consortium. 2003. The International HapMap Project. *Nature* 426: 789-796.
- Treloar, S.A., Z.Z. Zhao, T. Armitage, dkk. 2005. Association between polymorphisms in the progesterone receptor gene and endometriosis. *Mol Hum Reprod* 11: 641-647.
- Worley, M.J., W.R. Welch, R.S. Berkowitz, S.W. Ng. 2013. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: A Review of Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 14: 5367-5379.
- van Kaam, K.J., A. Romano, J.P. Schouten, dkk. 2007. Progesterone receptor polymorphism +331G/A is associated with a decreased risk of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 22: 129-135.
- Wen, D.X., Y.F. Xu, D.E. Mais, dkk. 1994. The A and B Isoforms of the Human Progesterone Receptor Operate through Distinct Signaling Pathways within Target Cells. *Mol Cell Biol* 14(12): 8356.
- 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. *Biol Reprod* 84: 1242-1247.