

HUBUNGAN POLIMORFISME GEN PvuII RESEPTOR ESTROGEN ALPHA PADA KEJADIAN KARSINOMA OVARIUM EPITEL OOKTARIYANA

Dosen Jurusan Kebidanan Politeknik Kesehatan Kemenkes Palembang

Abstract

The polymorphisms of estrogen receptor α gene induce proliferation of ovarian epithelial proliferation and antiapoptosis of the cell, this alteration may cause susceptibility to the occurrence of an ovarian carcinoma. Estrogen receptor α is located on chromosome 6q24-q27 and have 14 sites of SNPs the most observed SNP lies in intron 1 that can be recognized by pvuII. The aim of this study to analyze association between polymorphism PvuII Estrogen Receptor α gene and the Occurance of Epithelial Ovarian Carcinoma at Dr. Muhammad Hoesin hospital Palembang. Case contros study using have been conducted at hospital Dr. Muhammad Hoesin Palembang 2011, there were 60 sample recruited and divided into two groups, case were 30 people and control were 30 people, who have met the inclusion criteria, how studies with PCR techniques for genotyping and allotipe analysis were performed PCR-RFLP. Statistic analysis with chi-square at $\alpha = 0,05$. These results obtained in the TT genotype of 16,7%, TC by 50% and CC 33,3%. Allel T there are 41,7% and allel C there are 58,3%. Results obtained for genotype analysis of the value of pvalue = 0,748, ood ratio (OR) = 1,522, for allotipe pvalue = 0,201, OR = 1,711 which means H_0 is received. The conclutions of this study there have association between polymorphism PvuII Estrogen Receptor α gene and Epithelial Ovarian Carcinoma at Dr. Muhammad Hoesin hospital Palembang (OR = 1,522 and 1,711) but the associantion in this study was no significant ($p = 0,78$ and $p = 0,201$)

Keycords : polymorphism PvuII Estrogen Receptor α gene, Epithelial Ovarian Carcinoma

A. Pendahuluan

Sekitar 90% dari tumor ganas ovarium berasal dari epitel solum atau mesotelium sisanya adalah tumor sel germinal (Elmasry, Gayther. 2006).

Berdasarkan data dari Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang (RSMH) didapatkan bahwainsiden terjadinya karsinoma ovarium semakin meningkat. Pada tahun 2002 dilaporkan kasus karsinoma sebesar 27,9%, kemudian meningkat menjadi 36,6% pada tahun 2003 dan pada tahun 2004 menjadi sebesar 32,9%. Menurut data instalasi patologi anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan RSMH Palembang, periode tahun 2006 sampai dengan 2008 karsinoma ovarium menduduki urutan ke tiga dari seluruh karsinoma pada wanita yaitu mencapai 10%.

Estrogen mempengaruhi berbagai proses fisiologis pada manusia, mulai dari proses reproduksi, sistem kardiovaskuler, tulang, kognitif dan perilaku. Estrogen juga berperan dalam timbulnya penyakit keganasan yaitukarsinoma mamea, karsinoma ovarium, kanker kolorektal, kanker prostate, karsinoma endometrium, penyakit *neurodegenerative*, penyakit jantung, osteoporosis, resistensi insulin, endometriosis dan obesitas. Efek dari reseptor estrogen sebagian besar yaitu karsinoma ovarium epitel yang berkembang dari epitel permukaan ovarium (*ovarian surface epithelial*), yang mana pada epitel permukaan sel terdapat reseptor-reseptor estrogen sehingga meningkatkan respon akibat pacuan estrogen (Deroo, 2006).

Estrogen memiliki dua reseptor yaitu reseptor

estrogen α dan β . Reseptor estrogen α merupakan reseptor estrogen yang terdapat pada permukaan sel epitel ovarium. Reseptor estrogen α terletak pada kromosom 6q24-q27. Adanya suatu mutasi yang terjadi pada gen ini dapat mempengaruhi struktur dan fungsi reseptor estrogen α (Disaia, Creasman, 2002).

Sampai saat ini telah diketahui terdapat 14 situs polimorfisme gen yang menyandi reseptor estrogen α . Salah satu situs polimorfisme yang banyak diteliti pada intron 1 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) *PvuII*rs2234693 (-T397C). Polimorfisme *PvuII* telah dihubungkan dengan berbagai kondisi patologis antara lain ada hubungan antara polimorfisme *PvuII* gen reseptor estrogen α dengan risiko untuk endometriosis, adenomiosis, dan leiomyomata (Kitawaki, *et al*, 2001). Menurut kanker payudara dan kanker prostat, osteoporosis, penyakit Alzheimer, dan penyakit kardiovaskuler.

Berdasarkan uraian diatas dimana banyaknya penelitian tentang polimorfisme *PvuII* reseptor estrogen α sebagai penyebab berbagai kondisi patologis salah satunya kejadian karsinoma, dan belum adanya data tentang hubungan polimorfisme *PvuII* reseptor estrogen α pada penderita karsinoma ovarium epitel di Indonesia, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

B. Metode dan Materi

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik dalam bentuk studi kasus kontrol.

Penelitian ini dilakukan di Balai Besar

Laboratorium Kesehatan (BBLK) Palembang Propinsi Sumatera Selatan dan bekerjasama dengan Departemen Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Waktu penelitian dari Bulan Februari sampai dengan Juni 2011.

Pengambilan sample dengan kriteria inklusi **kelompok kasus:** Pasien yang datang ke Poliklinik Ginekologi dan yang dirawat di Instalasi Rawat Inap Obstetri dan Ginekologi RSMH Palembang yang didiagnosis karsinoma ovarium epitel sesuai dengan gambaran histopatologi, bersedia melakukan pengambilan sampel darah, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani formulir *informed Consent*. Pada kelompok kontrol : Pasien Poliklinik Ginekologi dan Instalasi Rawat Inap Obstetri dan Ginekologi RSMH Palembang dengan diagnosis bukan Neoplasma, bersedia melakukan pengambilan sampel darah setelah kelompok kasus terdiagnosa karsinoma ovarium epitel, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani formulir *informed Consent*. Kriteria Eksklusi pada kelompok kasus dan kontrol dalam penelitian ini adalah; Pasien yang terdiagnosa lebih dari satu neoplasma / keganasan, Pasien yang tidak bersedia atau penolakan dalam penelitian ini.

Analisa data yang digunakan pada penelitian ini adalah uji *chi square* (χ^2), *Odds Ratio* (OR) dengan derajat kepercayaan 95% dan $\alpha = 0,05$.

1. Persiapan Subjek

- Sampel diseleksi sesuai dengan kriteria inklusi di poliklinik dan bangsal kebidanan dan kandungan RSMH Palembang
- Subjek sesuai dengan kriteria diberikan penjelasan mengenai prosedur dan manfaat penelitian. Subjek yang setuju menandatangani *informed consent*.

2. Prosedur pengambilan sampel darah

- Lakukan tindakan antiseptic pada tempat yang akan dilakukan vena punksi dengan menggunakan alkohol 70%.
- Lakukan pengambilan sampel darah melalui tindakan punksi vena antecubiti sebanyak 3 cc.
- Masukkan sampel darah kedalam tabung steril yang mengandung *Ethylene Diamine Tetraacetic (EDTA)* lalu simpan pada suhu maksimal 4°C sampai dilakukan pemeriksaan PCR.

3. Ekstraksi DNA

Ekstraksi DNA dilakukan dengan menggunakan metode ekstraksi DNA Chelex-100.

Bahan- bahan yang dipergunakan antara lain:

- Phosphate Buffer Saline (PBS)* pH 7,4
- Safonin 0,5% dalam PBS;
- Chelex* 20% dalam dd H₂O pH 10,5.

Cara Kerja:

- Ambil 200 μ l darah dimasukkan kedalam tabung 1,5 ml steril.

- Cuci dengan pbs ph 7,4 sebanyak 1 ml kemudian lakukan sentrifugedengan kecepatan 5.000 rpm selama 5 menit, lalu ulangi 2 – 3 kali.
- Buang supernatan
- Tambahkan 500 μ l safolin 0,5% dalam pbs dicampur dengan baik menggunakan vortex kemudian diinkubasi dalam es selama 5 menit. Selanjutnya dilakukan sentrifuge dengan kecepatan 12.000 rpm selama 10 menit.
- Buang supernatant
- Ditambah 50 μ l chelex 20% dalam dd h₂o ph 10,5% dan tambahkan 100 μ l ddH₂O.
- Inkubasi dalam air mendidih selama 10 menit. Selanjutnya disentrifuge dengan kecepatan 12.000 rpm selama 10 menit.
- DNA akan berada pada bagian supernatant (DNA containing water) lalu bagian ini akan dipindahkan kedalam tabung steril dan disimpan pada suhu -20°C.

4. Analisa Genotipe

Untuk menilai polimorfisme reseptor estrogen alpha dilakukan analisa alel dengan metode PCR (*Polymerase Chain Reaction*).Prinsip kerja PCR melalui tiga tahap denaturasi, aneling, dan ekstensi. Pada penelitian ini, penilaian adanya polimorfisme gen reseptor estrogen α pada lokus kromosom 6 q24-q27 di intron 1 PvuII (rs2234693) menggunakan sepasang oligonukleotida primer forward 5'-CTGCCACCCTATCTGTATCTTTTCCTATTC TCC-3' dan reverse 5'-TCTTTCTCTGCCACCCTGGCGTCGATTAT CTGA-3' menghasilkan fragmen sepanjang 1300bp.

Amplifikasi dengan menggunakan metode PCR dilakukan pada DNA *Thermal Cycle* merk ICycler BIO-RAD Laboratories GB yang diprogram untuk siklus dua langkah berdasarkan metode Yaich yang dimodifikasi yaitu denaturasi awal pada suhu 95° celcius selama 5 menit, diikuti siklus *annealing* 30 siklus amplifikasi pada denaturasi suhu 94° celcius selama 1 menit, *annealing* pada suhu 62°C dan extension pada suhu 72° celcius selama 1 menit dan extension tambahan pada suhu 72° celcius selama 6 menit. Reaksi dilakukan dalam volume 25 μ l buffer PCR dengan komposisi PCR *mix* 12,5 μ l *Go Taq* (Promega, USA) 5,5 μ l ddH₂O, dan 5 μ l DNA cetakan (*template*), 10 μ l *template* DNA, serta primer oligonukleotida *reverse* (R) dan *forward* (F) masing-masing 1 μ l.

RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*).

Untuk menentukan adanya polimorfisme gen reseptor estrogen α pada intron 1 (rs2234693) diretriksi oleh enzim *PvuII* pada suhu 37° celcius selama 60 menit. Proses tersebut menggunakan campuran reaksi sebanyak 30 μ l yang terdiri dari buffer

3 µl, aplificon 10 µl, enzim 0,5 µl dan ddH₂O 16,5 µl. Semua produk PCR-RFLP kemudian divisualisasi setelah dilakukan elektroforesa pada gel agarose 4% dengan pewarnaan *ethidium bromide*.

5. Elektroforesis dan Visualisasi

- sebanyak 2 gram agarose dimasukkan dalam gelas ukur erlenmayer.
- tambahkan 40ml buffer TAE
- campurkan dan dipanaskan dalam microwave sampai mendidih kemudian ditambah 4 µl *ethidium bromide*, lalu didinginkan didalam cetakan selama 30 menit.
- 5 µl produk PCR dicampur dengan *long buffer* dan dimasukkan kedalam alat elektroforesa. Kemudian alat di atur pada voltase 75 mV, 350 amper selama 30 menit.
- Dilakukan visualisasi dengan menggunakan penyinaran ultraviolet dengan memakai peralatan Gel-Doc buatan *BIO-RAD Laboratories USA* yang dihubungkan dengan komputer,

A. Hasil dan Pembahasan

A. Variabel Sosiodemografi

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Katagori Karakteristik	Kasus n=30		Kontrol n=30		Pvalue
	F(%)	F(%)	F(%)	F(%)	
1. Umur					
a. < 45 tahun	11	36,7	16	53,3	0,417
b. 45 -52 tahun	10	33,3	8	26,7	
c. > 52 tahun	9	30	6	20	
2. Status Pernikahan					
a. Ya	22	73,3	27	90	0,181
b. Tidak	8	26,7	3	10	
3. Status Menopause					
a. PreMenopause	17	56,7	7	23,3	0,085
b. Postmenopause	13	43,3	23	76,7	
4. Riwayat Keluarga dengan Kanker					
a. Ada	5	16,7	1	3,3	0,195
b. Tidak ada	25	83,3	29	96,7	
5. Riwayat KB Hormon					
a. Hormonal	14	46,7	12	40	0,602
b. Non hormonal	16	53,3	18	60	

Berdasarkan uji *chi square* untuk variabel sosiodemografi didapatkan bahwa pada tiap karakteristi tidak berbeda bermakna dengan kata lain setiap karakteristik pada kelompok kasus dan kontrol adalah homogen.

1. Umur

Pada penelitian ini pada kelompok kasus karsinoma ovarium epitel terbanyak pada kelompok usia umur <45 tahun hal tersebut sesuai dengan penelitian Mare dan rekan pada penelitian serupa di Hawaii dimana usia terbanyak pada kejadian karsinoma ovarium terjadi pada usia ≤ 45 tahun sebanyak 27%, 45-52 tahun sebanyak 25%, 53-65 tahun sebanyak 22% dan >65 tahun sebanyak 26%.

Akan tetapi penelitian ini tidak didukung oleh penelitian Issa dan rekan yang menyatakan usia 62 tahun adalah usia dimana karsinoma ovarium epitel paling sering ditemui. Karsinoma ovarium epitel ini jarang ditemukan pada usia kurang dari 45 tahun. Pada usia 21 tahun karsinoma ovarium epitel ini sangat jarang ditemukan, sedangkan karsinoma ovarium sel germinal lebih sering di temukan yaitu pada lebih dari dua pertiga kasus (Issa, *et al*, 2009).

Elmasry, 2005 mengatakan bahwa ada peningkatan yang progresif pada insiden karsinoma ovarium epitel, pada usia 30 hingga 50 tahun kejadian kanker ovarium naik secara linier sampai pada tingkat maksimum di usia 60,5 tahun, hal ini diamati pada 100.000 wanita.

2. Status Pernikahan

Pada penelitin ini kelompok kasus yang menikah lebih banyak yang mengalami karsinoma ovarium epitel yaitu 22 orang (73,3%), sedangkan yang tidak menikah dan mengalami karsinoma ovarium epitel hanya 8 orang (26,7)

3. Status Menopause

Pada kelompok kasus lebih banyak yang mengalami premenopause dari pada yang postmenopause, hal ini sesuai dengan yang disebutkan oleh Faisal Yatim (2005) bahwa risiko kanker ovarium makin tinggi apabila melahirkan diusia tua dan terlambat datangnya menopause atau masa premenopause yang panjang. Akan tetapi penelitian ini tidak didukung oleh penelitian Issa dan rekan yang menyatakan lebih dari 80% karsinoma ovarium epitel ditemukan pada wanita pascamenopause, pada wanita menopause 7 % ovarium epitel yang ganas (Issa, *et al*, 2009).

Pengaruh pemakaian terapi sulih hormonal pada wanita menopause terhadap kejadian karsinoma ovarium masih diperdebatkan. Hildreth, *et al* (1981) tidak menjumpai peningkatan risiko karsinoma ovarium kejadian karsinoma ovarium pada pemakai terapi sulih hormonal. Rodriguez, *et al* (2001), melaporkan pemakaian terapi sulih hormonal pada wanita menopause dengan estrogen saja selama 10 tahun dapat meningkatkan risiko karsinoma ovarium relatif sebesar 2,2%.

4. Riwayat keluarga dengan kanker

Pada kelompok kasus dalam penelitian ini terdapat 16,7% yang memiliki riwayat keluarga dengan kanker. Hal ini didukung oleh Claus, et al, 1996 yang mengatakan kurang dari 10% kasus merupakan kanker ovarium herediter dengan pola klasik dominan autosomal. HBOC (*hereditary*-

breast-ovarian cancer) merupakan kelainan hereditas yang paling banyak ditemukan dan merupakan 85-90% kanker ovarium hereditas. Sebagian besar tumor berhubungan dengan mutasi lokus BRCA1. Gen lain yang berperan dalam kerentanan terhadap kanker ovarium dan payudara adalah BRCA2 pada kromosom 13q12. Wanita dengan mutasi gen BRCA 1 dan riwayat keluarga dengan kanker mempunyai risiko sebesar 90% untuk mendapat kanker payudara dan 65% untuk mendapat kanker ovarium.

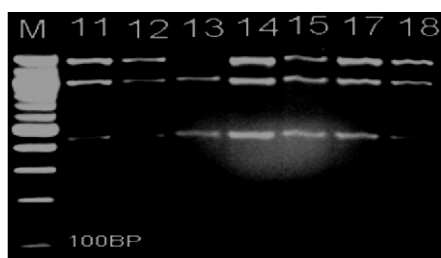
5. Riwayat kontrasepsi hormonal

Pada penelitian ini untuk kelompok kasus karsinoma ovarium epitel lebih banyak terjadi pada pasien yang riwayat kontrasepsi nonhormonal dari pada yang hormonal. Hal ini didukung oleh penelitian Whittemore, *et al.* 1992 yang mengatakan bahwa Pemakaian pil kontrasepsi juga dapat menurunkan risiko terhadap kejadian karsinoma ovarium sebanyak 30% sampai 60% dan bagi wanita yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi pil memiliki resiko relatif 1,0.

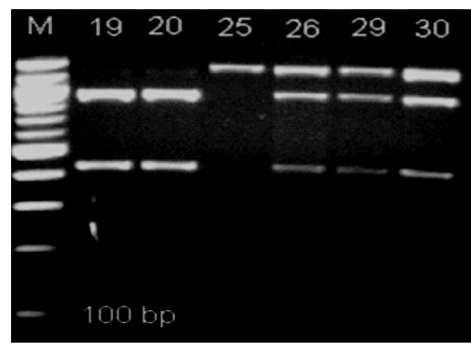
B. Hubungan Polimorfisme PvuII Gen Reseptor Estrogen α Pada Kejadian Karsinoma Ovarium Epitel

Pada penelitian ini untuk individu yang hasil penilaiannya tidak ada polimorfisme atau *wild tipe* (genotipe TT) gen reseptor estrogen α di intron 1 PvuII menghasilkan fragmen sepanjang 1300bp (1 pita/band). Untuk individu yang memiliki polimorfisme titik mutasi dapat mempunyai satu situs restriksi yang menyebabkan produk PCRnya akan terpotong, apabila individu tersebut mengalami mutasi homozigot (genotipe CC) gen PvuII akan terpotong menjadi dua pita dengan ukuran 850 bp dan 450 bp. Sedangkan pada individu yang memiliki alel *wild tipe* dan mutan (heterozigot mutan) dengan genotipe TC maka akan diperoleh hasil PCR RFLP 3 pita dengan ukuran 1300bp, 850bp, 450 bp.

Pada gambar. 3 diatas terlihat bahwa kasus nomor 11, 12, 14, 15, 16, 17,18 merupakan individu yang memiliki alel *wild tipe* dan mutan (heterozigot mutan) dimana enzim terpotong menjadi 3 pita dengan panjang fragmen masing-masing ukuran 1300bp, 850bp, 450 bp. Sedangkan pada kasus nomor 13 merupakan individu yang *wild tipe* atau normal karena hanya memiliki 1 pita yang artinya tidak terdapat polimorfisme pada individu tersebut.



Gambar 1. Hasil RFLP gen PvuII pada kelompok kasus



Gambar 2. Hasil RFLP gen PvuII pada kelompok kasus.

Berdasarkan gambar 2, pada kasus 19 dan 20 merupakan individu yang mutan (homozigot) dengan genotipe CC, dimana enzim terpotong menjadi 2 pita dengan panjang fragmen masing-masing pada ukuran 850bp, 450bp.

Tabel 2. Genotipe Polimorfisme Gen PvuII Reseptor Estrogen α pada Ca. Ovarium Epitel.

Genotipe	Kejadian ca.Ovarium Epitel		OR	95% CI	p
	Kasus F(%)	Kontrol F(%)			
TC dan CC (Mutan)	25(83,3)	23(76,7)	1,522	0,423-5,472	0,748
TT (wild tipe)	5(16,7)	7(22,3)			
Total	30(100)	30(100)			

Fisher exact test

Berdasarkan analisa statistik chi square pada $\alpha=0,05$ didapatkan nilai pvalue= 0,748, odd ratio (OR)= 1,522 dan confidence interval 95% (CI)=0,183-2,363, yang artinya ada hubungan namun tidak bermakna antara polimorfisme Polimorfisme Gen PvuII Reseptor Estrogen α dengan kejadian karsinoma ovarium. Berdasarkan nilai OR dapat diartikan bahwa genotipe genotipe TC dan CC (Mutan) merupakan faktor risiko terjadinya karsinoma ovarium epitel.

Tabel 3. Allotipe Polimorfisme Gen PvuII Reseptor Estrogen α pada Kejadian Ca. Ovarium epitel.

Allotipe Polimorfisme	Kejadian ca.Ovarium Epitel		OR	95% CI	p
	Kasus F(%)	Kontrol F(%)			
C (mutan)	35(58,3)	27(45)	1,711	0,831 - 3,524	0,201
T (Wild tipe)	25(41,7)	33(55)			
Total	60(100)	60(100)			

X2 Test

Berdasarkan uji statistic *chi square* diperoleh nilai *p value*= 0,201 yang artinya H_0 diterima dan H_1

ditolak. Nilai *odd ratio* = 1,711 dan nilai CI; 95% = 0,831-3,524. Pada nilai OR dapat diartikan bahwa alel C (Mutasi) merupakan faktor risiko untuk terjadinya karsinoma ovarium epitel pada penelitian ini.

Dari analisa *chi square* dilihat dari nilai OR dan *pvalue* pada genotipe dan allotipe polimorfisme gen PvuII reseptor estrogen α didapatkan ada hubungan namun tidak bermakna antara polimorfisme gen PvuII reseptor estrogen α pada kejadian karsinoma ovarium epitel di Rumah Sakit Dr. Moh. Hoesin Palembang. Hal ini didukung penelitian Kitawaki, *et al* (2001) yang mengatakan ada hubungan antara polimorfisme PvuII gen reseptor estrogen dengan risiko untuk endometriosis, adenomiosis, dan leiomyomata. Menurut Lauren, *et al* (1992) yang mengatakan tidak ada korelasi antara gen PvuII reseptor estrogen α dengan kejadian kanker payudara.

Berdasarkan nilai *odd ratio* pada genotipe dan allotipe polimorfisme gen PvuII reseptor estrogen α didapatkan bahwa genotipe dan allotipe mutasi merupakan faktor risiko untuk terjadinya karsinoma ovarium epitel, dengan kata lain apabila terjadi mutasi alel T menjadi alel C pada individu maka kemungkinan untuk terjadinya karsinoma ovarium epitel akan lebih besar dari pada yang tidak terjadi mutasi yaitu 1,522 kali lebih besar pada genotip mutasi dan 1,711 kali lebih besar pada allotip mutasi.

Hal ini didukung oleh Disaia dan Creasman (2002) yang mengatakan bahwa Reseptor estrogen α merupakan reseptor estrogen yang terdapat pada permukaan sel epitel ovarium dan terletak pada kromosom 6q24-q27. ER α ditemukan pada endometrium, sel kanker payudara, hepar, adipose, otot skeletal dan di hipotalamus (Nott, *et al*, 2008). Mutasi yang terjadi pada gen ini dapat mempengaruhi struktur dan fungsi reseptor estrogen α .

Fungsi utama reseptor adalah sebagai faktor transkripsi ikatan DNA (*DNA binding*) yang meregulasi ekspresi gen. Bagaimanapun juga reseptor estrogen mempunyai fungsi tambahan yaitu sebagai *independent of DNA binding* (Weiderpass, *et al*, 2000).

Polimorfisme pada gen reseptor α dapat menginduksi epitel ovarium melalui induksi proliferasi dan antiapoptosis sel sehingga hal ini dapat mempengaruhi kerentanan seorang untuk terjadinya karsinoma ovarium (Weiderpass, *et al*. 2000). Bilamana ada kelainan mutasi satu atau lebih dari gen-gen tersebut, protein yang dihasilkan dapat meningkat misalnya proto-onkogen bermutasi menjadi onkogen. Ada juga gen lain yang berperan dalam mempertahankan sel tetap normal yaitu gen *mismatch*. Gen ini berfungsi memulihkan gen rusak sehingga gen menjadi normal kembali. Seandainya sel yang mengandung gen yang rusak tadi tidak mengalami proses apoptosis dan lolos dari mekanisme kontrol di dalam proses siklus sel, maka

sel-sel yang dihasilkan sesuai dengan induknya dan bila ada proses lain yang bekerja berulang-ulang pada sel tersebut, maka sel bertumbuh tak terkendali dan pada akhirnya menjadi sel ganas (Lurie, *et al*, 2009).

Bardin, *et al* (2004) menjelaskan bahwa peningkatan rasio mRNA ESR1 atau ESR2 yang diobservasi pada karsinoma ovarium menunjukkan penurunan yang selektif ekspresi mRNA pada ESR2 dan tidak ada perubahan pada kadar ESR1 yang signifikan yang artinya ekspresi ESR1 tetap tinggi. Hal ini menjelaskan bahwa tidak terjadi perubahan ESR1 pada karsinoma ovarium.

Mekanisme molekuler PvuII mempengaruhi polimorfisme pada kejadian karsinoma ovarium epitel masih belum jelas, adanya polimorfisme dapat menyebabkan perubahan dalam struktur lipatan mRNA. Selain itu SNP berada di intron dapat mengakibatkan *alternative splicing* sehingga menghasilkan isoform protein yang berbeda atau dapat juga mempengaruhi interaksi dengan molekul seperti faktor transkripsi yang mengendalikan aktifitas transkripsi (Phipps, *et al*, 2007)

Ada keterbatasan dalam penelitian ini yang perlu diakui diantaranya adalah belum ditemukannya penelitian yang membahas secara khusus hubungan polimorfisme gen pvuII reseptor estrogen α dengan kejadian karsinoma ovarium epitel, dan penelitian ini hanya memeriksa pada 1 situs saja yaitu gen pvuII dikarenakan keterbatasan biaya.

D. Kesimpulan

Ada hubungan namun tidak bermakna antara polimorfisme gen PvuII reseptor estrogen α dengan kejadian karsinoma ovarium epitel pada populasi di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang dengan nilai OR (Genotipe=1,522 dan Allotipe=1,711) dan nilai p (Genotipe=0,78 dan Allotipe=0,201).

DAFTAR PUSTAKA

- Anne W, Allison G. 2004. Ross and Wilson Anatomy and Physiologi in Health and Illness. United Kingdom; 437-443.
- Antonarakis SE, Krawczak M, Cooper DN. Mutation In Human Disease: Nature And Consequences. In: Emery And Rimoiris. Principles And Practice Of Medical Genetics. 4th ed. London: Churchill Livingstone: 2002.
- Auersperg N, Wong A, Choi KC, Kang SK, Leung P. 2002. Ovarian Surface Epithelium: Biology, Endocrinology, and Pathology. Endocrine Riviews. P:288-255.
- Bardin A, Hoffman P, Boulee N, *et al*. Involvement of Estrogen Receptor β in Ovarian Carcinogenesis, Cancer Research Agust 2004.(64): 5861-5869.
- Britt KL, Findlay JK. Estrogen Actions In The Ovary Revisited. J of Endocrinology 2002; 175:269-276.

- Claus EB, Schildkraut J, Thompsons WD, et al. 1996. The Genetic Attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer*; 77: 2318-2324.
- Damiao RDS, Oshima CTF, Stavele JN, Goncalves WJ. Analysis of the Expression of Estrogen Receptor, Progesteron receptor and chicken Ovalbumin Upstream Promoter-Transcription Factor I in Ovarian Epithelial Cancer and Normal Ovaries. *Oncology Reports*. 2007(18); 25-32.
- Deroo BJ, Korach KS. 2006. Estrogen Receptor and Human Disease. *The Journal Of Clinical Investigation* (116) March 2006.
- Disaia PJ, Crasman WT. 2002. Epithelial Ovarian Cancer. In: *Clinical Gynecologic Oncology*. 6th Ed. Mosby Inc. London. P. 289-300.
- Dubeau L. 2002. Ovari Cancer. In: Vogestein B, Kinzler KW. *The Genetic Basic Of Human Cancer*. 2nd ed. McGraw-Hill. New York.
- Elmasry Karim, Gayther A Simon. 2006. Ovarian cancer aetiology: facts and fiction. *J Fam Plann Reprod Health Care*. doi: 10.1783/147118906776276297. (32): 82-86
- Elrod, Stransfield, 2007. *Genetika Kedokteran*. Penerbit Buku Erlangga. Jakarta. Indonesia.
- FIGO. 2006. XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics. November, Kuala Lumpur, Malaysia.
- Gennari L, Merlotti D, Paola VD, Calabro A. 2005. Estrogen Receptor Gene Polymorphisms and Genetics of Osteoporosis: A Huge Review *Am J Epidemiology*; 161: 307-320.
- Herynk MH, Fuqua SAW. Estrogen Receptor Mutations In Human Disease. *Endocrine Riview*. 2004; 25(6): 869-898.
- Hildreth NG, Kelsay JL, LiVolsi VA, et al. Estrogen Replacement Therapy and Ovarian Carcinoma of the Ovary. *Am J Epidemiol*. 1981. 114: 398-405.
- Hiller SG, Anderson RA, Williams ARW, Tetsuka M. 1998. Expression Of Oestrogen Receptor A and B In Cultured Human Ovarian Surface Epithelium Cells. *Molecular Human Reproduction* Vol.4(8): p. 811-815.
- Issa RM, et al. Oestrogen And Progesteron Gene Amplification Occurs Rarely In Ovarian Carcinoma. Published: 02/18/2009.
- Kitawaki J, Obayashi H, et al. 2001. Oestrogen Receptor-alpha Gene Polymorphism in Associated With Endometriosis, Adenomyosis, Leiomyomata. *Human Reproduction* (1); 51-55
- Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartage P. Menopausal Hormone Replacement Therapy And Risk Of Ovarian Cancer. In: *J Endocrine-related Cancer* 1998.
- Lurie G, Wilkens LR, et al. 2009. Genetic Polymorfisms In The Estrogen Receptor Beta (ESR2) Gene And Risk of Epithelial Ovarian Carcinoma. *Cancer Cause Control*. 20: 47-55.
- Nelly Auersperg, Alice S. T. Wong, Kyung-Chul Choi, Sung Keun Kang, and Peter C. K. Leung. *Ovarian Surface Epithelium: Biology, Endocrinology, and Pathology*. Department of Obstetrics and Gynaecology, British Columbia Women's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, V6H 3V5, Canada
- Nott SL, Huang Y, Fluharty BR, Sokolov AM, Huang M, Cox C, Muyan M. 2008. Do Estrogen Receptor B Polymorfisms Play A Role In The Pharmacogenetics Of Estrogen Signaling. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. December; p. 239-259.
- Rao BR, Slotman BJ. 1991. Endocrine factors in common epithelial ovarian cancer. *Endocrin Reveiw* (12): 14-26
- Rezkini Putri, 2009. *Pustaka Histologi Karsinoma Ovarium*. Universitas Indonesia. <http://digital.125519-so9131fk.com>. diakses Mei 2011.
- Risch HA. 1998. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* (90): 1774-1786
- Rodriguez C, Patel AV, Calie, et al. Estrogen Replacement Therapy and Ovarian Cancer Mortality in Large Prospective Studi of US women. *JAMA* 2001; 285: 1460-1465.
- Scambia G, et al. 1998. Oestrogen And Progesteron Receptors In Ovarian Cancer. In: *J Endocrine-related Cancer* 1998 May; p. 302-298.
- Schilder JM, Holladay DV, Gallion HH. 2001. hereditary Ovarian Cancer: Clinical Syndomes and Management. In SC Rubin and GP Sutton (eds). *Ovarian Cancer* 2nd ed, Lippicott Williams and Wilkins, Philadelphia USA.
- Slotman BJ, Rao BR. 1988. Ovarian Cancer (review): Etiology, Diagnosis, Prognosis, Surgery, Radiotherapy, Chemotherapy and Endocrine Therapy. *Anticancer Research* (8): 417-434.
- Smeltzer & Bare, 2002. *Karsinoma Ovarium*. <http://digilib.unimus.ac.id/files/disk1/110/jtptunimus-gdl-pertiwig0a-5464-2>.
- Toppila M, Tyler JPP, Fay R, Baird PJ, Craindon AJ, Eastman CJ, Hudson CN. 1986. Steroid receptors in human ovarian malignancy. A review of four years tissue collection. *Br J Obstet Gynaecol* (93) :986-992
- Wahyu S. 2011. *Kanker Ovarium Dalam Kehamilan*. <http://drwahyusutrisna.wordpress.com/2011/02/13/kanker-ovarium-dalam-kehamilan/> diakses tg. 3 April 2011
- Weiderpass E, Persson I, Melhus H, Wedren S, Kindmark A, Baron JA. 2000. Estrogen Receptor Alpha Hene Polymorfisms And Endometrial Cancer Risk. In: *J. Carcinogenesis*. Vol 21 (4): 627-623

- Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies II. Invasive Epithelial Ovarian Cancers in White Women. Collaborative ovarian cancer group. *AmJ Epidemiol* 1992; 136: 1184-1203.
- Wooster R, Weber BL. Breast And Ovarian Cancer. 2003. *The New England Journal of Medicine*. 348:2339-47.
- Yatim, Faisal. 2005. Penyakit Kandungan, Myoma, Kanker rahim/ leher rahim dan indung telur, kista serta gangguan lainnya. Edisi 1. Cetakan 1. Pustaka Populer Obor. Jakarta. Hal : 28-38.
- Zhao C, Wright KD, Gustafsson JA. 2008. Estrogen Receptor β : an Overview and Update. *J Nuclear Receptor Signaling Atlas* Vol. 6. p. 10-11.