

Hubungan Polimorfisme Gen CYP1A1 (*Ile462Val*) dengan Kejadian Karsinoma Epitel Ovarium

Anita Tursia¹, Irsan Saleh², Sri Nita³

¹Program Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

³Departemen Biologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

anitaabdullah39@yahoo.com

ABSTRAK

Karsinoma epitel ovarium adalah salah satu kanker ovarium yang menyumbang 90% dari kasus kanker ovarium dan selalu menjadi penyebab utama kematian di antara keganasan ginekologi. Salah satu faktor resiko yang dapat menimbulkan kanker ovarium adalah genetik. CYP1A1 (*Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A member 1*) adalah gen penyandi protein yang menyandi sejumlah enzim sitokrom P450 yang berperan dalam metabolisme obat dan bahan-bahan asing (*xenobiotic*) yang masuk ke dalam tubuh, juga berperan penting pada karsinogenesis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen CYP1A1 (*Ile462Val*) dengan kejadian karsinoma epitel ovarium. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional, rancangan penelitian *case control* yang dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada bulan Maret-April 2017. Sampel adalah koleksi sampel darah pasien di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang yang didiagnosis kanker ovarium yang dibuktikan dengan gambaran histopatologi sebanyak 30 subjek kelompok karsinoma epitel ovarium dan 30 subjek kelompok bukan karsinoma epitel ovarium. Pemeriksaan polimorfisme gen CYP1A1 (*Ile462Val*) menggunakan metode PCR-RFLP. Hasil penelitian menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara polimorfisme gen CYP1A1 (*Ile462Val*) dengan kejadian kanker epitel ovarium ($p=0,020$).

Kata kunci : Karsinoma epitel ovarium, Polimorfisme, Gen CYP1A1 (*Ile462Val*)

ABSTRACT

Association of CYP1A1 (*Ile462Val*) Gene Polymorphism with Events of Ovarian Epithelial Carcinoma on Patient in Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang. Ovarian epithelial carcinoma is one of ovarian cancer that contributed 90% of cases of cancer the ovary and always has been the main cause of death among fierceness gynecology. One of risk factors which could cause ovarian cancer is genetic. CYP1A1 (*Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A member 1*) is a gene encoding proteins codes for some enzyme cytochrome P450 that have a role in drug metabolism and foreign substances (*xenobiotic*) who entered the body, and also have an important function in carcinogenesis. This research aims to know association of CYP1A1 (*Ile462Val*) gene polymorphism with events of ovarian epithelial carcinoma. The research is observational research analytic, research design case control has been done in laboratory of molecular biology the faculty of medicine of University Sriwijaya for the month of March-April 2017. The sample is a collection of blood samples of patients at the Molecular Biology Laboratory of the Faculty of Medicine, Sriwijaya University of Palembang, who diagnosed with ovarian cancer as evidenced by histopathologic features of 30 subjects of ovarian epithelial carcinoma groups and 30 subjects of non-ovarian epithelial carcinoma groups. The results of the study there was a correlation between polymorphism genes CYP1A1 (*Ile462Val*) with the genesis epithelial cancer the ovary ($p=0,020$)

Keywords: Carcinoma epithelial ovary, Polymorphism, Genes CYP1A1 (*Ile462Val*)

PENDAHULUAN

Karsinoma epitel ovarium adalah salah satu kanker ovarium yang menyumbang 90% dari kasus kanker ovarium dan selalu menjadi penyebab utama kematian di antara keganasan ginekologi.¹ Sebagian besar kanker ovarium adalah kanker epitel yang muncul dari epitel permukaan ovarium manusia (*Human Ovarian Surface Epithelium/HOSE*) yaitu mesotelium kuboid skuamosa sederhana yang melapisi ovarium.² Di Amerika Serikat pada tahun 2016 kanker ovarium merupakan penyebab kematian nomor lima dan diperkirakan angka kematian karena kanker ini sebesar 5% dengan 22.280 kasus baru, dengan angka kematian 14.240. Kanker ini terutama terjadi pada wanita usia lanjut, lebih dari separuh wanita yang terdiagnosis kanker ovarium berusia lebih dari 63 tahun.^{3,4} Berdasarkan data dari Rumah Sakit Kanker Dharmas dari tahun 2010-2013 kanker ovarium menduduki peringkat ke empat setelah kanker payudara, serviks, paru, dengan jumlah kasus baru tahun 2013 sebanyak 134 dan jumlah kematian sebanyak 34.⁵ Seperti halnya kebanyakan karsinoma, kanker ovarium adalah penyakit multifactor.⁶ Banyak faktor resiko yang dapat menimbulkan kanker ovarium diantaranya usia, kegemukan, penggunaan kontrasepsi hormonal, riwayat reproduksi, terapi hormon/terapi estrogen dan genetic.⁷ Studi epidemiologi menunjukkan bahwa faktor makanan/lingkungan, seperti konsumsi daging yang tinggi, kafein, dan merokok juga merupakan faktor resiko kanker ovarium.²

CYP1A1 (*Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A member 1*) adalah gen penyandi protein, gen ini menyandi sejumlah enzim sitokrom P450 yang merupakan salah satu enzim yang berperan dalam metabolisme obat dan bahan-bahan asing (*xenobiotic*) yang masuk ke dalam tubuh. CYP1A1 juga

berperan penting pada karsinogenesis pada manusia, protein CYP1A1 yang memetabolisme beberapa prokarsinogen menjadi metabolit karsinogen aktif dan mempunyai kapasitas untuk mengaktifkan senyawa yang bersifat karsinogenik.⁸ CYP1A1 memainkan peran kunci dalam mediasi karsinogenesis bahan kimia spesifik endogen dan eksogen pada epitel permukaan ovarium.² CYP1A1 berpartisipasi pada metabolisme sejumlah besar xenobiotik serta sejumlah kecil substrat endogen. CYP1A1 bertanggung jawab untuk metabolisme berbagai macam obat, komponen makanan, dan kontaminan lingkungan.⁹ CYP1A1 memainkan peranan penting dalam detoksifikasi karsinogen lingkungan, serta dalam aktivasi metabolik senyawa makanan dengan aktivitas pencegahan kanker.⁷ *Polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH) yang dihasilkan dari pembakaran tidak sempurna dan pirolisis bahan bakar fosil dan bahan organik seperti tembakau adalah karsinogen langsung sel HOSE. Polutan lingkungan lainnya seperti halogenasi *aryl hydrocarbon 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin* (TCDD), yang dihasilkan dari beberapa herbisida, berpotensi menginduksi enzim dan dapat memperburuk aktivasi metabolik prokarsinogen menjadi karsinogen.²

Faktor endogen, terutama estrogen seperti *17 β -estradiol* (E₂) dan *estrone* (E₁) dapat dikonversi menjadi estrogen katekol 4-OH yang karsinogen dan metabolit genotoksik lain melalui aksi CYP1A1. Metabolit reaktif ini diketahui karsinogen pada sel mammae dan bisa juga terlibat pada transformasi neoplastik sel HOSE yang terpapar oleh estrogen folikuler tingkat tinggi terkait dengan ovulasi. Dalam kasus ini, wanita yang membawa sifat varian polimorfisme yang memberi aktifitas enzim CYP1A1 lebih tinggi, seperti polimorfisme *Ile/Val* atau *Val/Val* pada ekson 7 kodon 462

mempunyai resiko tinggi untuk terkena kanker ovarium. Interaksi positif ditunjukkan antara asap tembakau dan polimorfisme CYP1A1 (*MspI*) serta antara konsumsi kafein yang tinggi dan polimorfisme *Ile/Val* pada pasien kanker ovarium.² Gen CYP1A1 memiliki beberapa polimorfisme, yang paling umum adalah transisi T6235C pada daerah yang mengapit 3' *non-coding* (polimorfisme *MspI*) dan satu lagi translasi pada ekson 7 A4889G (polimorfisme *Ile/Val*) yang menghasilkan penggantian isoleusin (*Ile*) oleh valin (*Val*). Polimorfisme *Ile/Val* berpengaruh pada metabolisme estrogen dan berkontribusi pada peningkatan kerentanan terhadap transformasi neoplastik sel-sel ovarium. Estrogen memainkan dua peranan dalam karsinogenesis, yaitu sebagai hormon merangsang proliferasi sel dan sebagai prokarsinogen yang menginduksi perubahan genetik melalui aksi radikal bebas.^{10,11}

Penelitian polimorfisme gen CYP1A1 yang dikaitkan dengan kanker ovarium telah banyak dilakukan pada beberapa etnis di dunia. Dalam sebuah penelitian meta analisis ditemukan pada subkelompok etnis Kaukasia (Turki, Perancis, Amerika Serikat, Jerman, Polandia) bahwa resiko kanker ovarium meningkat secara signifikan pada pembawa genotif homozigot (*Val/Val* vs. *Ile/Ile*) dengan OR = 4,91; 95% CI: 2,07-11,66 dan resesif (*Val/Val* vs. *Ile/Ile* dan *Ile/Val*) dengan OR = 3,26; 95% CI: 1,41-7,50. Sedangkan pada sub kelompok etnis Asia (China dan Jepang), resiko kanker ovarium bertambah secara signifikan pada pembawa genotif homozigot (*Val/Val* vs. *Ile/Ile*) dengan OR = 3,06; 95% CI: 1,48-6,33, model resesif (*Val/Val* vs. *Ile/Ile* dan *Ile/Val*) dengan OR = 2,75; 95% CI: 1,40-5,41) and alel *Val* vs. *Ile* dengan OR = 1,67; 95% CI: 1,19-2,35).¹² Meskipun telah banyak dilakukan penelitian pada etnis di dunia yang menghubungkan polimorfisme gen CYP1A1 dengan kejadian karsinoma epitel ovarium, penelitian tentang polimorfisme CYP1A1 ini

masih menarik untuk dilakukan khususnya di Sumatera Selatan yang belum pernah dilakukan penelitian tentang hubungan polimorfisme gen CYP1A1 (*Ile462Val*) dengan kejadian karsinoma epitel ovarium. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mendapatkan data yang akan memperkuat hasil penelitian sebelumnya.

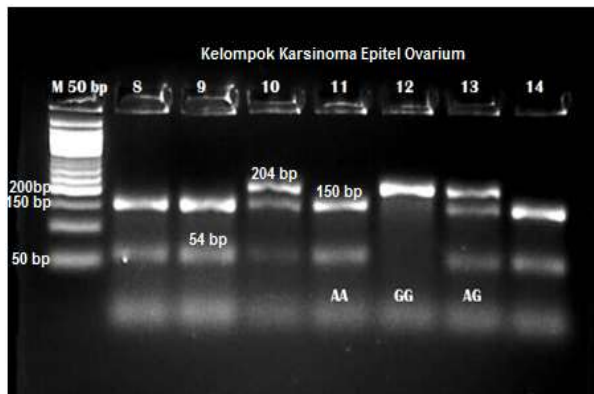
METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian *Case Control* untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen CYP1A1 (*Ile462Val*) dengan kejadian karsinoma epitel ovarium. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dari bulan Maret-April 2017. Sampel adalah koleksi sampel darah pasien di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang yang didiagnosis kanker ovarium yang dibuktikan dengan gambaran histopatologi sebanyak 30 subjek kelompok karsinoma epitel ovarium dan 30 subjek kelompok bukan karsinoma epitel ovarium.

Sampel darah diekstraksi kemudian dianalisis menggunakan metode PCR-RFLP (*polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphisms*). Proses amplifikasi menggunakan dua pasang primer 5'-CTGTCTCCCTCTGGTTACAGGAAGC-3' (*Forward*) dan 5'-TTCCACCCGTTGCAGCAGGATAGCC-3' (*Reverse*).^{13,14,15,16} Amplifikasi menggunakan *Thermal Cycler T 100 BIO RAD*. Kondisi amplifikasi denaturasi awal 94 °C selama 5 menit siklus awal, selanjutnya 37 siklus 94 °C selama 30 detik, 61,2 °C selama 30 detik, 72 °C selama 30 detik, dan siklus terakhir 72 °C selama 10 menit.^{13,14,15,16} Setelah amplifikasi, dilakukan pemotongan dengan enzim restriksi yaitu BsrDI (Produk *New England Bio Labs, Inc.*),^{13,14,15,16} selanjutnya produk RFLP

di elektroforesis menggunakan gel agarosa 2%, 100 V, 400 mA, selama 25 menit, kemudian divisualisasi dengan menggunakan UV *transilluminator* (*Gel Doc* produk *BIO-RAD Laboratories USA*). Data diolah dan dianalisa dengan uji χ^2 (*Chi Square*) dengan menggunakan program *SPSS versi 24*.

HASIL



Gambar 1. Hasil pemeriksaan PCR-RFLP Gen CYP1A1 (*Ile462Val*) pada kelompok karsinoma epitel ovarium, gel agarosa 2%, marker 50 bp, genotif AA (*Wild Type/normal*) 2 pita (150 bp dan 54 bp), genotif AG (Heterozigot) 3 pita (204 bp, 150 bp dan 54 bp), genotif GG (Mutan-Homozigot) 1 pita (204 bp).

Dari hasil pemeriksaan dengan metode PCR-RFLP didapatkan polimorfisme pada kelompok karsinoma epitel ovarium yang memiliki genotif AA (*wild type/normal*) sebanyak 10 (33,3%), genotif AG (heterozigot) sebanyak 18 (60,0%) dan genotif GG (mutan-homozigot) sebanyak 2 (6,7%) dari 30 sampel yang diperiksa, sedangkan pada kelompok bukan karsinoma epitel ovarium yang memiliki genotif AA (*wild type/normal*) sebanyak 19 (63,3%), genotif AG (heterozigot) sebanyak 7 (23,3%) dan genotif GG (mutan-homozigot) sebanyak 4 (13,3%) dari 30 sampel yang diperiksa (Tabel 1.).

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Genotif Gen CYP1A1 (*Ile462Val*)

Genotif Gen CYP1A1 (<i>Ile462Val</i>)	Kelompok			
	Karsinoma Epitel Ovarium		Bukan Karsinoma Epitel Ovarium	
	n	%	n	%
AA (<i>Wild type/Normal</i>)	10	33,3	19	63,3
AG (Heterozigot)	18	60,0	7	23,3
GG (Mutan-Homozigot)	2	6,7	4	13,3
Total	30	100,0	30	100,0

Hubungan Polimorfisme Gen CYP1A1 (*Ile462Val*) dengan Kejadian Karsinoma Epitel Ovarium

Polimorfisme gen CYP1A1 (*Ile462Val*) pada kelompok karsinoma epitel ovarium genotif AG/GG sebesar 66,7%. Pada kelompok bukan karsinoma epitel ovarium genotif AG/GG sebesar 36,7% (Tabel 2.), maka secara statistik terdapat hubungan bermakna antara polimorfisme gen CYP1A1 (*Ile462Val*) dengan kejadian karsinoma epitel ovarium ($p=0,020$, OR 3,46) dengan demikian adanya polimorfisme pada gen CYP1A1 mempunyai kemungkinan 3,46 kali mengalami karsinoma epitel ovarium dibandingkan dengan yang tidak ada polimorfisme gen CYP1A1.

Tabel 2. Hubungan Polimorfisme Gen CYP1A1 (*Ile462Val*) dengan Kejadian Karsinoma Epitel Ovarium

	Kelompok				OR	pvalue
	Karsinoma Epitel Ovarium		Bukan Karsinoma Epitel Ovarium			
	n	%	n	%		
Polimorfis (AG/GG)	20	66,7	11	36,7	3,46	0,020
me Tidak Ada (AA)	10	33,3	19	63,3	(CI 95%)	1,195-9,990
Total	30	100,0	30	100,0		

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini frekuensi individu yang membawa genotif AG (heterozigot) lebih tinggi pada kelompok karsinoma epitel ovarium yaitu sebesar 60% dibanding dengan kelompok yang bukan karsinoma epitel ovarium yaitu sebesar 23,3% (Tabel 1.). Dari hasil penelitian Masson *et al.* (2005) bahwa frekuensi alel orang Asia untuk genotif *Ile/Val* (heterozigot) adalah 31%, orang kulit putih 8% dan orang kulit hitam 5%.¹⁷ Pada penelitian yang dilakukan oleh Aktas *et al.* (2002) pada wanita Turki didapatkan frekuensi genotif heterozigot sebesar 47,1%,¹⁸ sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Sugawara *et al.* (2003) di Jepang frekuensi genotif heterozigot adalah 33,3%.¹⁹ Di Indonesia, penelitian yang dilakukan oleh Paramita dkk. (2010) pada wanita di Kalimantan Timur didapatkan 37,9% pasien dengan heterozigot/*Ile-Val*.¹⁴ Dari kawasan Asia penelitian ini menunjukkan frekuensi yang paling tinggi sebesar 60%.

Frekuensi genotif GG (mutan-homozigot) pada kelompok bukan karsinoma epitel ovarium justru lebih tinggi yaitu 13,3% dibandingkan dengan kelompok karsinoma epitel ovarium yaitu sebesar 6,7%. Hasil penelitian ini juga menunjukkan sedikit lebih tinggi diatas hasil penelitian polimorfisme gen CYP1A1 (*Ile462Val*) pada ras Asia. Menurut Masson *et al.* (2005) frekuensi alel orang Asia untuk genotif *Val/Val* (mutan-homozigot) adalah 5%, sementara untuk orang kulit putih 0,7% dan kulit hitam 0%.¹⁷ Pada penelitian wanita di Turki frekuensi genotif mutan homozigot sebesar 15,8% (Aktas *et al.*, 2002),¹⁸ di Jepang hanya 2,2% (Sugawara *et al.*, 2003)¹⁹ dan pada wanita di Kalimantan Timur (Paramita dkk., 2010) frekuensi genotif mutan homozigot sebesar 5,2%.¹⁴

Pada penelitian ini kelompok yang memiliki polimorfisme gen CYP1A1 (*Ile462Val*) dari kelompok karsinoma epitel ovarium dengan genotif AG/GG sebanyak 20 (66,7%) dari 30 subjek yang diperiksa. Sedangkan pada kelompok bukan karsinoma epitel ovarium ternyata ada juga yang memiliki polimorfisme dengan genotif AG/GG sebanyak 11 (36,7%) dari 30 subjek yang diperiksa. Menurut Yousef *et al.* (2012) distribusi polimorfisme genotif gen CYP1A1 pada beberapa etnis telah diteliti dengan polimorfisme *m1* dan *m2* yang jauh lebih banyak terjadi di Asia dibandingkan dengan Kaukasia dan Afrika-Amerika.¹⁵ Menurut Kisselev *et al.* (2005) perbedaan etnis dalam frekuensi alel CYP1A1 cukup besar, alel CYP1A1 (*Ile462Val*) terjadi dengan frekuensi yang jauh lebih tinggi di Asia (18-33%) daripada pada di Kaukasia (2-10%).²⁰ *m1* (CYP1A1*2A) perubahan T (Timin) menjadi C (Sitosin) pada titik 6235 (T6235C) di wilayah mengapit 3'; rs4646903. *m2* (CYP1A1*2C) perubahan A (Adenin) menjadi G (Guanin) pada titik 4889 (A4889G) atau mengubah isoleusin menjadi valin pada kodon 462 (*Ile462Val*); rs1048943.^{21,15}

Individu yang membawa genotif heterozigot/mutan homozigot memiliki resiko untuk terkena kanker ovarium. Walaupun mungkin faktor gen ini bukan faktor utama untuk terjadi kanker ovarium namun dari beberapa penelitian menunjukkan gen CYP1A1 berperan penting pada metabolisme estrogen yang dihasilkan oleh ovarium pada wanita. Polimorfisme yang terjadi pada gen CYP1A1 (*Ile462Val*) menyebabkan terjadinya perubahan struktur pada enzim yang mengganggu metabolisme estrogen. Salah satu ciri khas enzim yaitu bekerja secara spesifik. Artinya, enzim hanya dapat bekerja pada substrat tertentu. Salah satu teori kerja enzim adalah *Lock and Key Theory* (Teori Gembok dan Kunci). Teori ini dikemukakan oleh Fischer (1898). Enzim

diumpamakan sebagai gembok yang mempunyai bagian kecil dan dapat mengikat substrat. Bagian enzim yang dapat berikatan dengan substrat disebut sisi aktif. Substrat diumpamakan kunci yang dapat berikatan dengan sisi aktif enzim. Perubahan struktur enzim yang disebabkan oleh polimorfisme menyebabkan enzim tidak dapat mengikat estrogen sebagai substrat, sehingga estrogen tidak bisa dimetabolisme.

Menurut Przemyslaw *et al.* (2011) dibandingkan dengan *wild type (CYP1A1*1)*, pada *m1* dan *m2* terjadi peningkatan aktivitas katalitik dan kemampuan induksi yang lebih tinggi.²¹ Polimorfisme *Ile/Val* pada wilayah pengikat heme mengatur aktivitas enzim CYP1A1. Polimorfisme dapat menambah aktivitas enzimatis hidrosilasi steroid.²² Polimorfisme ini berpengaruh pada metabolisme estrogen dan berkontribusi pada peningkatan kerentanan terhadap transformasi neoplastik sel-sel ovarium. Estrogen memainkan dua peranan dalam karsinogenesis, yaitu sebagai hormon merangsang proliferasi sel dan sebagai prokarsinogen yang menginduksi perubahan genetik melalui aksi radikal bebas.^{10,11}

Dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa polimorfisme CYP1A1 mungkin merupakan faktor risiko pada beberapa keganasan, tetapi juga berperan dalam detoksifikasi karsinogen lingkungan dan aktivasi metabolik senyawa yang melindungi dari kanker.²⁴ Beberapa studi epidemiologi menunjukkan hubungan genotip CYP1A1 dengan penambahan resiko kanker pada beberapa tipe. Disamping kanker paru, juga termasuk kanker yang berhubungan dengan aktivasi estrogen seperti pada kanker payudara, kanker prostat dan kanker ovarium.²⁰

Gen CYP1A1 pada manusia mengkode protein CYP1A1 terletak pada kromosom

15q22-q24. Gen ini mengandung tujuh ekson dan enam intron dengan panjang 5810 bp. Ketika kerangka koreksi cetakan terbuka (*ORF*) dimulai dari ekson kedua, protein dengan 512 asam amino yang dikodekan. *CYP1A1 mRNA* diekspresikan pada jaringan tubuh manusia seperti paru-paru, kerongkongan, lambung, usus kecil, usus besar, prostat dan payudara.¹⁶

CYP1A1 berperan penting dalam aktivasi metabolisme prokarsinogen menjadi karsinogen yang berasal dari faktor dari dalam tubuh yaitu CYP1A1 bertanggung jawab pada katabolisme estrogen (*17- β -estradiol/E₂ dan estron/E₁*) menjadi produk intermediat estrogen katekol yaitu 2- atau 4-hidroksiestradiol (2-hidroksi-E₂/2-OH-E₂) dan 2-atau4-hidroksiestron (2-hidroksi-E₁/2-OH-E₁).²¹

Dalam ovarium, enzim CYP1A1 adalah katalis utama untuk jalur 2-OH, sedangkan enzim CYP1B1 adalah katalis utama untuk 4-OH. Estrogen katekol ini tidak aktif oleh tiga cara konjugasi yaitu (1) metilasi oleh katekol-o-metiltransferase (COMT), (2) glukuronidasi oleh UDP-glukuronosiltransferase (UGT), (3) dan sulfonasi oleh sulfotransferase (SULT). Jika estrogen katekol tidak dieliminasi oleh konjugasi, mereka akan membentuk semiquinon, yang dapat teroksidasi menjadi quinon. Dalam keadaan normal, estrogen katekol memiliki waktu paruh pendek karena mereka dengan cepat dimetilasi-O oleh katekol-O-metiltransferase (COMT) menjadi metabolitnya, 2-Methoxyestradiol (2-MeO-E₂) dan 4-Methoxyestradiol (4-MeO-E₂).²⁴ Metilasi produk 2-metoksiestradiol (2-MeO-E₂) menunjukkan efek antitumorigenik dan antiangiogenik dan secara endogen dapat melawan kanker yang diinduksi estrogen pada organ target dan menunjukkan aktivitas melindungi sistem kardiovaskuler dan renal.²⁰

Estrogen katekol, terutama yang dari jalur 4-OH, dapat menimbulkan efek mutagenik langsung dan tidak langsung. Kuinon membuat kedua *adduct* yang stabil, yang tetap terikat secara kovalen dengan DNA sampai hilang oleh mekanisme perbaikan, dan depurinasi adisi, yang secara spontan dilepaskan dari DNA melalui destabilisasi ikatan glikosidik. Jalur 4-OH jalur mendukung pembentukan depurinasi *adduct*, sedangkan 2-OH mendukung pembentukan *adduct* stabil. Oksidasi semiquinon menjadi quinon membentuk radikal bebas, yang dapat memodifikasi DNA melalui oksidasi dasar, mengoksidasi protein yang mempengaruhi fungsi sel, dan memulai peroksidasi lipid. 4-OH menghasilkan tingkat radikal bebas yang jauh lebih tinggi kemungkinan besar karena COMT secara khusus mengkatalisis metilasi dari estrogen katekol 2-OH.²⁴ Quinon berasal dari 4-hidroksilasi estrogen menyebabkan depurinasi *adduct* yang dapat memulai karsinogenesis.²⁰

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian didapatkan ada hubungan bermakna antara polimorfisme gen CYP1A1 (*Ile462Val*) dengan kejadian karsinoma epitel ovarium pada pasien di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang ($p=0,020$, OR 3,46).

DAFTAR PUSTAKA

- Djordjevic B, Stojanovic S, Conic I, Velickovic LJ, Vukomanovic P, Zivadinovic R. et al., Current approach to epithelial ovarian cancer based on the concept of cancer stem cells. *Journal of BUON* 2012; 17: 627-636.
- Leung YK, Lau KM, Mobley J, Jiang Z, Ho S-M. Overexpression of Cytochrome P450 1A1 and Its Novel Spliced Variant in Ovarian Cancer Cells: Alternative Subcellular Enzyme Compartmentation May Contribute to Carcinogenesis. *Cancer Res.* 2005; 65: (9).
- American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures*. Atlanta. 2016.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics*. *CA CANCER J CLIN* 2016; 66: 7–30.
- Infodatin. *Situasi Penyakit Kanker*. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2015.
- Yuan C, Liu X, Yan S. Analyzing Association of the XRCC3 Gene Polymorphism with Ovarian Cancer Risk. *BioMed Research International* 2014; 9 pages.
- American Cancer Society. *Ovarian Cancer*. Atlanta. 2014.
- Xia L, Jing G, Yan L, Wu K. Significant Association between CYP1A1 T3801C Polymorphism and Cervical Neoplasia Risk : A systematic Review and Meta-Analysis. 2013.
- Piotrowska H, Kucinska M, Murias M. Expression of CYP1A1, CYP1B1 and MnSOD in a panel of human cancer cell lines. *Mol Cell Biochem.* 2013; 383:95–102.
- Hayashi S-I, Watanabe J, Nakachi K, Kawajiri K. PCR detection of an A/G polymorphism within exon 7 of the CYP1A1 gene. *Nucleic Acids Research* 1991; Vol. 19.
- Oyama T, Mitsudomi T, Kawamoto T, Kawamoto T, Ogami A, Osaki T, et al., Detection of CYP1A1 gene polymorphism using designed RFLP and distributions of CYP1A1 genotypes in Japanese. *Int Arch Occup Environ Health* 1995; 67(4) : 253–256.
- Huang M, Chen Q, Xiao J, Zhao X, Liu C. CYP1A1 *Ile462Val* is a risk factor for ovarian cancer development. *Cytokine* 2012; 58 : 73–78.
- Napoli N, Villareal DT, Mumm S, Halstead L, Sheikh S, Cagaanan M, et al., Effect of CYP1A1 Gene Polymorphisms on Estrogen

- Metabolism and Bone Density. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20(2):232-239.
14. Paramita S, Soewarto S, Aris MW, Bambang SS. Polimorfisme Gen CYP1A1 (3801 T/C dan Ile462Val) pada Pasien Kanker Serviks. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 2010; Vol. 26, No. 1.
 15. Yousef AM, Bulatova NR, Newman W, Hakooz N, Ismail S, Qusa H, et al., Allele and genotype frequencies of the polymorphic cytochrome P450 genes (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C19) in the Jordanian population. *Mol Biol Rep*. 2012; 39 : 9423–9433
 16. Route MS, Fard ZT. The Correlation between CYP450 Ile462Val Polymorphism and Prostate Cancer in a Group of Iranian Men Middle East. *Journal of Cancer* 2016; 7(2):79-84.
 17. Mason LF, Sharp L, Cotton SC, Little K. Cytochrome P-450 1A1 Gene Polymorphisms and Risk of Breast Cancer: A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology*; 2005; 161(10): 901-915
 18. Aktas D, Guney I, Alikasifoglu M, Yuce K, Tuncbilek E, Ayhan A. CYP1A1 Gene Polymorphism and Risk of Epithelial Ovarian Neoplasm. *Gynecologic Oncology* 2002; 86 : 124-128.
 19. Sugawara T, Nomura E, Sagawa T, Sakuragi N, Fujimoto S. CYP1A1 Polymorphism and Risk of Gynecological Malignancy in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 785-790.
 20. Kisselev P, Schunck W-H, Roots I, Schwarz D. Association of CYP1A1 Polymorphisms with Differential Metabolic Activation of 17 β -Estradiol and Estron. *Cancer Research* 2005; 65 (7) : 2972-2978.
 21. Przemyslaw MM, Edmund G, Agnieszka SM, Anna B, Magdalena B, Andrzej S, et al., Importance of CYP1A1 Polymorphism and Its Transcriptional Regulation in Ovarian and Endometrial Cancer. *Ginekologia Polska* 2011; 82 : 925-932.
 22. Matei M C, Negura L, Liliac L, Negura A, Azoicai D. Validation of PCR-RFLP techniques for the evaluation of codon 72 of p53 and CYP1A1 gene's polymorphisms in relation with ovarian cancer in a Romanian population. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53 (1) : 47-54.
 23. Wu B, Liu K, Huang H, Yuan J, Yuan W, Wang S, et al., MspI and Ile462Val Polymorphisms in CYP1A1 and Overall Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Plos One* Volume 2013; 8 (12).
 24. Holt SK, Rossing MA, Malone KE, Schwartz SM, Weiss NS, Chen C. Ovarian Cancer Risk and Polymorphisms Involved in Estrogen Catabolism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16 (3).