



HUBUNGAN POLIMORFISME GEN CYP19A1 DENGAN KEJADIAN *POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME*

Elis Desmawati

Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Jl. Masjid Al Gazali, Bukit Lama, Iir Bar. I, Palembang, Sumatera Selatan 30128, Indonesia
elis.adis0408@gmail.com

ABSTRAK

Polycystic Ovarian Syndrome ialah interaksi dari faktor genetik dan faktor lingkungan yang berhubungan dengan sistem reproduksi sehingga dapat meningkatkan infertilitas dan gangguan metabolisme pada wanita reproduktif. Maka dari itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen CYP19A1 dengan Kejadian PCOS pada wanita usia reproduktif di Sumatera Selatan. Jenis penelitian secara statistic observasional analitik dengan desain case control, sampel DNA pada pasien PCOS Kasus dan Kontrol diambil secara total sampling masing-masing sebanyak 36 sampel dilakukan dengan tehnik PCR-RFLP. Hasil uji statistic Chi Square didapatkan gen CYP19A1 rs700519 (C/T) nilai P value 1,000 OR : 1,122, nilai OR > 1 sehingga dapat disimpulkan bahwa Gen CYP19A1 rs700519 mempunyai faktor risiko terjadinya polimorfisme dengan kejadian PCOS, frekuensi polimorfisme genotip dari gen CYP19A1 rs700519 tidak mempunyai hubungan akan tetapi pada kedua kelompok kasus dan kontrol PCOS menunjukkan perbedaan signifikan, terlihat bahwa pada kelompok kasus ditemukan adanya mutasi gen heterozigot.

Kata kunci: gen cyp19a1; pcos; polimorfisme

RELATIONSHIP BETWEEN CYP19A1 GENE POLYMORPHISM AND POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

ABSTRACT

Polycystic Ovarian Syndrome is an interaction of genetic factors and environmental factors related to the reproductive system so that it can increase infertility and metabolic disorders in reproductive women. Therefore, this study was conducted to determine the relationship between the CYP19A1 gene polymorphism and the incidence of PCOS in women of reproductive age in South Sumatra. This type of research was statistical observational analytic with a case control design, DNA samples in Case and Control PCOS patients were taken by total sampling of 36 samples each using the PCR-RFLP technique. The results of the Chi Square statistical test showed that the CYP19A1 rs700519 gene (C/T) had a P value of 1.000 OR: 1.122, OR > 1. So it can be concluded that the CYP19A1 rs700519 gene has a risk factor for polymorphism with PCOS events, the genotypic polymorphism frequency of the CYP19A1 rs700519 gene is not had a relationship but in both the PCOS case and control groups showed significant differences, it can be seen that in the case group there was a heterozygous gene mutation.

Keywords: gencyp19a1; pco; polymorphism

PENDAHULUAN

Sindrom ovarium polikistik (PCOS) adalah penyakit multifactorial interaksi lebih dari satu faktor yang mempengaruhi adalah faktor genetik dan faktor lingkungan yang dapat menyebabkan kemandulan dan gangguan metabolisme pada wanita usia subur. Menurut WHO sebanyak 116 juta (3,6%) wanita usia subur menderita PCOS . Berdasarkan Prevalensi PCOS di Amerika Serikat berjumlah 2,2% sampai 2,6%. Angka kejadian PCOS dinegara-negara maju mengalami peningkatan, di Amerika, Eropa, Asia dan Australia sebanyak 5 sampai 9% bahkan 4 sampai 21% terjadi pada wanita usia reproduksi sedangkan di India diperkirakan prevalensi

kasus PCOS sebanyak 10% yang didapatkan dari data statistic (Chaudhary *et al.*, 2021). Wanita dengan ovulasi normal sel teka, pada folikel ovarium dan zona fasciculata dari korteks adrenal berperan penting dalam sekresi dan osteondione, sel granulosa mempengaruhi transisi dari osteondione ke estradiol di bawah pengaruh aromatase. Patofisiologi PCOS terganggunya sinyal antara hipotalamus-hipofisis, ovarium yang menyebabkan kadar estrogen selalu meningkat dan tidak pernah ada peningkatan kadar FSH yang cukup. Pada kondisi normal, kadar estrogen mencapai titik terendah saat menstruasi, sementara kadar LH dan FSH mengalami peningkatan sehingga merangsang pembentukan folikel ovarium yang mengandung ovum (Rosenfield, Ehrmann and Biochemical, 2016). Kadar estrogen dan LH meningkat sehingga dapat merangsang ovum lepas dari folikel dan terjadi ovulasi (Carroll, Saxena and Welt, 2012).

Gen aromatase CYP19A1 mengubah androgen menjadi estrogen (Hestiantoro *et al.*, 2016). Diekspresikan di didalam plasenta, kulit, tulang, gonad dan jaringan adiposa, dimana secara abnormalitas CYP19A1 dapat mengganggu fungsi hormon androgen dan hormon estrogen berhenti. Polimorfisme Gen CYP19A1 terjadi di daerah ekson rs700519 (C/T) (Liu, Xu dan Qian, 2022). Polimorfisme basa nukleotida rs700519 yang seharusnya menempati urutan Cytosin (S) akan tetapi mengalami mutasi menjadi Timin (T). Mutasi dari CYP19A1 dapat menyebabkan terjadinya kanker payudara dan endometriosis (Emami *et al.*, 2021). Hasil riset yang telah dilakukan tentang faktor penyebab Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) menunjukkan bahwa ada peranan polimorfisme terhadap penyakit ginekologi tersebut, sehingga penelitian ini dilakukan untuk melihat kemungkinan adanya peranan polimorfisme rs700519(C/T) Gen CYP19A1 terhadap Kejadian Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) Pada Wanita Usia Reproduksi di Palembang Sumatera Selatan. Mutasi dari CYP19A1 telah dihubungkan dengan berbagai defisiensi aromatase yang ditandai dengan tingkat hormon estrogen rendah dan hormon Androgen tinggi. Aktivasi promotor yang tidak teratur dapat menyebabkan gangguan stimulasi estrogen sehingga menyebabkan terjadinya kanker payudara dan endometriosis (Emami *et al.*, 2021). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan polimorfisme rs700519 gen CYP19A1 dengan kejadian PCOS.

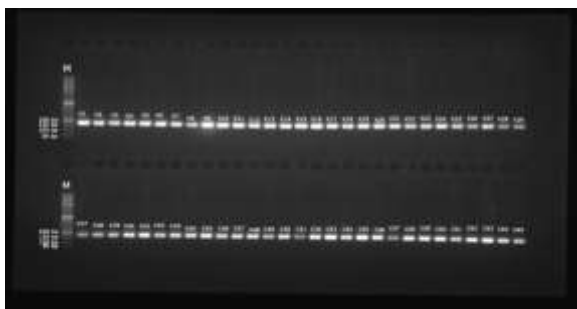
METODE

Penelitian ini menggunakan analisis *observasional analitik* dengan desain *case control*. Di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang tanggal 31 Maret 2023 s.d 18 April 2023. Kriteria Inklusi pasien wanita berusia 22-35 tahun. Kriteria Eksklusi pasien dengan penyakit kronis penyerta seperti penyakit hati atau ginjal, diabetes mellitus, hipotiroidisme, hiperplasia adrenal kongenital, dan/atau sindrom Cushing. Cara pengambilan sampel menggunakan metode *Total Sampling* yaitu seluruh unit populasi diambil sebagai unit sampel sebanyak 36 sampel dari masing-masing kasus dan kontrol. Kemudian dianalisis data dengan menggunakan *regresi logistik biner* untuk melihat ada hubungan secara signifikan antara variabel.

Dilakukan isolasi DNA pada sampel darah pasien, sampel DNA dilakukan PCR dengan agarose 1% dengan suhu denaturasi awal 95° selama 1 menit, denaturasi 95° selama 1 menit, aneling 62° selama 1 menit, elongasi 72° selama 1 menit 30 detik ekstensi 72° selama 7 menit kemudian dilakukan RFLP agarose 2% dengan enzim restriksi HpyCH4V (New England Biolabs) dilakukan elektroforesis dan di visualisasi menggunakan UV. Didapatkan hasil pada Gambar 1. Hasil amplifikasi di 173bp. Produk yang dihasilkan pada genotip CC menunjukkan pita 173bp, CT menunjukkan pita 173bp, 118bp, dan 55bp, untuk TT menunjukkan pita 118bp dan 55bp. Primer yang digunakan 5'-GGC AAA TAA ATC TGT TTC GCT AGA-3' / 5'-CAA CTC AGT GGC AAA GTC CA-3'

HASIL

Distribusi sampel berdasarkan polimorfisme gen CYP19A1 rs700519, produk hasil PCR kelompok pasien PCOS dan tidak PCOS menggunakan Marker 50 bp,



Gambar 1. Hasil Elektroforesis dari isolasi DNA dan PCR gen CYP19A1 rs700519 terlihat pada posisi pita 173 bp.

Tabel 1.
 Distribusi Frekuensi Faktor Risiko PCOS (n=72)

Faktor Resiko	PCOS	Tidak PCOS
	%	%
Menarche	11,1	2,8
Siklus Haid	75,0	0
IMT	41,7	16,7
Hirsutisme	38,9	100

Tabel 1 faktor resiko sebanyak 72 pasien kelompok kasus dan kontrol pada PCOS didapatkan pasien pcos lebih banyak mengalami menarche yaitu 11,1% dibandingkan dengan pasien yang tidak pcos yaitu 2,8%. Perbandinga itu terlihat jelas dengan kelompok PCOS mengalami siklus haid yang tidak teratur sebanyak 75%, kenaikan berat badan akan mengakibatkan terganggunya fungsi hormon sehingga dilihat dari kelompok PCOS sebanyak 41,7% lebih banyak mengalami obesitas dibandingkan dengan yang tidak PCOS dan tidak mengalami obesitas yakni 16,7%. Hirsutisme pada kelompok PCOS yakni 38,9% lebih sedikit dibandingkan dengan yang tidak PCOS sebanyak 100%.

Tabel 2.
 Analisa Genotif Gen CYP19A1 rs700519 (n=72)

Genotip	PCOS	Tidak PCOS	OR	p.Value
CT/TT	51,7	48,3	1,112	0,810
CC	48,8	51,2		

Tabel 3.
 Analisa Alel Gen CYP19A1 rs700519 (n=72)

Alel	PCOS	Tidak PCOS	OR	p.Value
C	49,1	50,9	1,184	0,682
T	53,3	46,7		

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini didapatkan data sebanyak 36 responden dengan Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) diklasifikasikan sebagai kelompok kasus dan 36 responden tanpa menderita Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) yang diklasifikasikan sebagai kelompok kontrol. Hasil uji chi-square menunjukkan bahwa *P-value* genotipe CYP19A1 rs700519 (C/T) adalah 0,810

OR:1,122, CI 95% 0,437 -2,880 dan alel gen CYP19A1 rs700519 (C/T) memiliki nilai P sebesar 0,682 ATAU: 1,184, CI 95%:0,529-2,650, nilai OR>1, faktor risiko polimorfisme gen CYP19A1 rs700519 pada kejadian PCOS, frekuensi genotype CYP19A1 rs700519 dan polimorfisme alel pada kasus PCOS dan kelompok kontrol menunjukkan perbedaan signifikan, terlihat bahwa pada kelompok kasus ditemukan adanya mutasi genotip CT (Heterozigot)gen CYP19A1 rs700519.

Hasil penelitiannya sebelumnya yang dilakukan oleh Nida Ajmal 2021 didapatkan wanita dengan PCOS pada populasi Quetta memiliki peningkatan genotip CT yang signifikan, sedangkan pada wanita yang tidak PCOS memiliki genotip CC (Huber and Tempfer, 2006), dapat disimpulkan bahwa genotip CT merupakan faktor risiko dalam pathogenesis pada wanita dengan PCOS pada populasi Quetta dan Balochistan (Heidarzadehpilehrood *et al.*, 2022). Gen aromatase CYP19A1 yang dapat mengubah androgen menjadi estrogen. Gen CYP19A1 diekspresikan di didalam plasenta, kulit, tulang, gonad dan jaringan adiposa, dimana secara abnormalitas CYP19A1 dapat mengganggu fungsi hormon androgen dan hormon estrogen berhenti. Polimorfisme Gen CYP19A1 terjadi di daerah ekson rs700519 (C/T) dan diwilayah intron rs2414096 (G/A) (Liu, Xu dan Qian, 2022). Adanya gangguan fungsi hormon, yang menjadi faktor pendukung PCOS adalah siklus haid yang tidak teratur (Witchel, Oberfield and Peña, 2019), obesitas, peningkatan hormon androgen sehingga terlihat gejala hirsutisme dan menarche. Usia saat menarche pada wanita dengan PCOS dapat dipengaruhi oleh Indeks Massa Tubuh yang diukur melalui berat dan tinggi badan pada masa pubertas (Maggyvin and Barliana, 2019).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Carrol, J (2012) wanita PCOS kurus dan berat badan normal usia menarche lebih dari 15 tahun akan membawa alel C sedangkan wanita yang mengalami obesitas dan usia menarche kurang dari 15 tahun maka akan membawa alel T sehingga dapat menyebabkan PCOS. Menurut Wahyuni 2015 obesitas berkaitan erat adanya resistensi insulin yang dapat menyebabkan hiperandrogenisme (Hosseini *et al.*, 2019). Hiperandrogenisme dapat dilihat berdasarkan gambaran klinis dari hirsutisme (Dadachanji, Shaikh and Mukherjee, 2018), Hirsutisme terjadi dimana adanya peningkatan hyperinsulinemia yang menyebabkan sel teka aktif memproduksi androgen dan menghambat Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) sehingga hormon androgen bebas meningkat. Hal tersebut dapat menghambat proses pematangan folikel sehingga ovarium tidak dapat memproduksi ovum dan tidak terjadi ovulasi atau menstruasi. Menurut penelitian Wahyun tahun 2015 terhadap 100 pasien PCOS, menurut WHO, 80-90% pasien PCOS menderita oligomenore dan 30% amenore (Issa *et al.*, 2009). Studi ini menemukan bahwa dari 100 wanita penderita PCOS di Quetta, Baluchistan, 10 persennya tidak subur akibat PCOS. Studi sebelumnya pada populasi wanita di Qatar mengungkapkan bahwa gambaran klinis bervariasi dari individu ke individu. Pada penelitian ini, berdasarkan kriteria diagnostik, sekitar 31,7% wanita mengalami hirsutisme, 30,8% mengalami akne berat, 63,3% menderita diabetes tipe 2, dan 30,8% mengalami oligomenore/menore (Sharif *et al.* 2021).

Penelitian ini sejalan dengan R. Kuarin *et al.* (2018) menganalisis genotipe dan alel rs700519 dengan kejadian PCOS pada 500 pasien wanita dengan potensi kehamilan di India Utara, termasuk 250 kasus dan 250 kontrol, menggunakan metode PCR-RFLP, menggunakan rasio odds (OR)Nilai . berkorespondensi hingga 95%: Dengan interval kepercayaan , tidak ada hubungan yang signifikan dengan kelompok penelitian. Distribusi genotipe gen CYP19A1 rs700519 tidak mengungkapkan hubungan yang signifikan secara statistik antara kasus dan kontrol (p=0,635 dan p=0,614). Gen CYP19A1 rs700519 tidak menunjukkan hubungan yang signifikan, dilihat dari perbedaan populasi berbeda yang diteliti, dapat disebabkan oleh etnisitas dan lokasi geografis responden. Penelitian ini tidak sebanding dengan penelitian Ajmal (2021)

terhadap 200 responden yang dilakukan dengan menggunakan uji chi-square, terdiri dari 100 kontrol dan 100 partisipan dengan kasus SOPK. Nilai P adalah 0,031 dan rasio odds (OR):1,95%, CI: 0,038-0,046 menemukan hubungan yang signifikan antara polimorfisme genotipe heterozigot resesif gen CYP19A1 rs700519 dan prevalensi PCOS.

SIMPULAN

Penelitian ini baru pertama kali dilakukan untuk gen CYP19A1 rs700519 (C/T) di Palembang Sumatera Selatan. Polimorfisme gen CY19A1 dengan kejadian PCOS pada wanita usia reproduktif, yang mungkin hanya sebagai penanda untuk menentukan faktor genetic terhadap pathogenesis PCOS yang menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan, akan tetapi mempunyai faktor risiko terjadinya polimorfisme gen CYP19A1 rs700519 di kelompok kasus dan kontrol pada PCOS menunjukkan perbedaan signifikan, terlihat bahwa pada kelompok kasus ditemukan adanya mutasi genotip CT (Heterozigot).

DAFTAR PUSTAKA

- Ajmal, N., Khan, S. Z. and Shaikh, R. (2021) 'Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article', *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*: X, 3, p. 100060. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100060.
- Ashraf, S. *et al.* (2021) 'Impact of rs2414096 polymorphism of CYP19 gene on susceptibility of polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism in Kashmiri women', *Scientific Reports*, 11(1), pp. 1–10. doi: 10.1038/s41598-021-92265-1.
- Chaudhary, H. *et al.* (2021) 'The role of polymorphism in various potential genes on polycystic ovary syndrome susceptibility and pathogenesis', *Journal of Ovarian Research*, 14(1), pp. 1–21. doi: 10.1186/s13048-021-00879-w.
- Chaudhary, H., Patel, J. and Jain, N. K. (2021) 'Peran polimorfisme dalam berbagai gen potensial pada kerentanan dan patogenesis sindrom ovarium polikistik', pp. 1–21. doi: 10.1186/s13048-021-00879-w.
- Dadachanji, R., Shaikh, N. and Mukherjee, S. (2018) 'Genetic Variants Associated with Hyperandrogenemia in PCOS Pathophysiology', *Genetics Research International*, 2018. doi: 10.1155/2018/7624932.
- Di, P. *et al.* (2017) 'Update Konsorsium Internasional: Patofisiologi, Diagnosis, dan Pengobatan Sindrom Ovarium Polikistik pada Masa Remaja', 17033. doi: 159/000479371.
- Dou, Q. *et al.* (2017) 'The relationship between the CYP19 alleles rs727479A/C, rs700518A/G, and rs700519C/T and pregnancy outcome after assisted reproductive technology in patients with polycystic ovary syndrome in a Chinese population: A population-based study', *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 33(11), pp. 558–566. doi: 10.1016/j.kjms.2017.06.008.
- Emami, N. *et al.* (2021) 'Differences in expression of genes related to steroidogenesis in abdominal subcutaneous adipose tissue of pregnant women with and without PCOS; a case control study', *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s12884-021-03957-5.

- Fauser, B. C. J. M. *et al.* (2012) 'Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group', *Fertility and Sterility*, 97(1), pp. 28-38.e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
- Heidarzadehpilehrood, R. *et al.* (2022) 'A Review on CYP11A1, CYP17A1, and CYP19A1 Polymorphism Studies: Candidate Susceptibility Genes for Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Infertility', *Genes*, 13(2). doi: 10.3390/genes13020302.
- Hestiantoro, A. *et al.* (2016) 'Konsensus Tata Laksana Sindrom Ovarium Polikistik', *Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI) Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI)*, p. 79.
- Hosseini, E. *et al.* (2019) 'Role of epigenetic modifications in the aberrant CYP19A1 gene expression in polycystic ovary syndrome', *Archives of Medical Science*, 15(4), pp. 887–895. doi: 10.5114/aoms.2019.86060.
- Huber, J. C. and Tempfer, C. B. (2006) 'Single nucleotide polymorphisms in gynecological endocrinology', *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 1(2), pp. 151–152. doi: 10.1586/17446651.1.2.151.
- Issa, R. M. *et al.* (2009) 'Estrogen receptor gene amplification occurs rarely in ovarian cancer', *Modern Pathology*, 22(2), pp. 191–196. doi: 10.1038/modpathol.2008.130.
- Jadi, M. (2021) 'Sindrom Ovarium Polikistik; Sebuah Kajian Pustaka', *Midwifery Health Journal*, 6(2), pp.1–10.at:
<http://ojs.stikeskeluargabunda.ac.id/index.php/jurnalkebidananjambi/article/view/68>.
- Kaur, R., Kaur, T. and Kaur, A. (2018) 'Genetic association study from North India to analyze association of CYP19A1 and CYP17A1 with polycystic ovary syndrome', *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35(6), pp. 1123–1129. doi: 10.1007/s10815-018-1162-0.
- Liu, X., Xu, M. and Qian, M. (2022) 'Polimorfisme gen CYP17 T / C (rs74357) berkontribusi terhadap kerentanan sindrom ovarium polikistik : bukti dari meta-analisis', 1(12).
- Lizneva, D. *et al.* (2016) 'Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome', *Fertility and Sterility*, 106(1), pp. 6–15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
- Maggyvin, E. and Barliana, M. I. (2019) 'Literature Review : Inovasi Terapi Polycystic Ovary Syndrome (Pcos) Menggunakan Targeted Drug Therapy Gen Cyp19 Rs2414096', *Farmaka*, 17(1), pp. 107–118.
- Moolhuijsen, L. M. E. *et al.* (2022) 'Association between an AMH promoter polymorphism and serum AMH levels in PCOS patients', *Human Reproduction*, 37(7), pp. 1544–1556. doi: 10.1093/humrep/deac082.
- Özay, A. C. and Özay, Ö. E. (2021) 'The importance of inflammation markers in polycystic ovary syndrome', *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 67(3), pp. 411–417. doi: 10.1590/1806-9282.20200860.

- Pædiatric, S. *et al.* (2017) 'An International Consortium Update : Pathophysiology , Diagnosis , and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence', 17033. doi: 10.1159/000479371.
- Pasquali, R. *et al.* (2011) 'PCOS Forum: Research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow', *Clinical Endocrinology*, 74(4), pp. 424–433. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03956.x.
- Rosenfield, R. L. (2016) 'Patogenesis Sindrom Ovarium Polikistik (PCOS): Hipotesis PCOS sebagai Hiperandrogenisme Ovarium Fungsional Ditinjau Kembali', 37(September 2015), pp. 467–520. doi: 10.1210/er.2015-1104.
- Rosenfield, R. L., Ehrmann, D. A. and Biochemical, A. (2016) 'The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian', 37(October), pp. 467–520. doi: 10.1210/er.2015-1104.
- Sanchez-Garrido, M. A. and Tena-Sempere, M. (2020) 'Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies', *Molecular Metabolism*, 35(November 2019), pp. 1–16. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.001.
- Vidya Bharathi, R. *et al.* (2017) 'An epidemiological survey: Effect of predisposing factors for PCOS in Indian urban and rural population', *Middle East Fertility Society Journal*, 22(4), pp. 313–316. doi: 10.1016/j.mefs.2017.05.007.
- Witchel, S. F., Oberfield, S. E. and Peña, A. S. (2019) 'Polycystic Ovary Syndrome : Pathophysiology , Presentation , and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls', 3(June), pp. 1545–1573. doi: 10.1210/js.2019-00078.

