

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker merupakan salah satu penyakit yang paling ditakuti dan dipandang sebagai penyebab utama kematian diseluruh dunia. Berdasarkan data *World Health Organization (WHO)*, diperkirakan 700.000 jiwa meninggal disebabkan oleh kanker kolorektal tiap tahun. Data tersebut menunjukkan bahwa sekitar 2.000 jiwa meninggal setiap hari. Kanker kolorektal merupakan kanker yang dapat menyerang pria ataupun wanita dengan frekuensi kejadian yang hampir sama, yaitu 9,5% pada pria dan 9,3% pada wanita dengan perkiraan kasus baru di dunia sebanyak 401.000 pada pria per tahun dan 381.000 pada wanita per tahun. Sejak tahun 1975, jumlah kasus baru di dunia cenderung meningkat secara cepat (Amaliafitri, 2010).

National Cancer Institute memperkirakan bahwa lebih dari 143.000 jiwa di Amerika Serikat terdiagnosis kanker kolorektal dengan angka mortalitas 51.500 jiwa pada tahun 2012. Kanker kolorektal adalah kanker yang paling umum keempat pada pria, setelah non-melanoma, prostat kulit dan kanker paru-paru. Ini juga merupakan kanker yang paling umum keempat pada wanita, setelah non-melanoma, payudara, kulit dan kanker paru-paru (*National Cancer Institute*, 2012).

Insidensi kanker kolorektal di Indonesia cenderung meningkat, begitu juga angka mortalitasnya. Data dari *Badan Penyelidik Anatomi Rumah Sakit Cipto*

Mangunkusumo Jakarta, menunjukkan bahwa pada tahun 1986-1990 penderita kanker kolorektal berjumlah 275 jiwa, meningkat menjadi 368 jiwa pada tahun 1991-1995, dan antara tahun 1999-2003 mencapai 584 jiwa (Krisnuhoni, 2004). Dewasa ini, berdasarkan Globocan tahun 2008, insidensi kanker kolorektal di Indonesia pada tahun 2008 sebanyak 33.379 jiwa dan menduduki jumlah terbanyak ketiga dari jumlah insidensi penyakit kanker dengan angka mortalitas sebesar 25.253 jiwa (*International Agency for Research and Cancer (IARC), 2008*).

Diketahui ada 2 faktor yang dapat meningkatkan atau mengurangi risiko kanker kolorektal. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (*nonmodifiable*) adalah riwayat pribadi atau riwayat keluarga dengan kanker kolorektal atau polip adenomatosa, dan riwayat pribadi penyakit usus inflamasi kronis. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal dalam studi epidemiologi meliputi aktivitas fisik, obesitas, konsumsi daging merah atau olahan yang tinggi, merokok, dan konsumsi alkohol (*The American Cancer Society, 2011*).

Studi menunjukkan bahwa mengikuti rekomendasi diet dari *The Society's dietary* dengan mengonsumsi diet sehat pada penekanan pada sumber tanaman dan mengonsumsi tinggi kalsium akan membantu mengurangi risiko terjadinya kanker kolorektal (Kushi, *et al.*, 2006; Miller, *et al.*, 2010; *American Institute for Cancer Research, 2007*). Kurangnya aktivitas fisik akan memperburuk kondisi karena akan terjadi ketidakseimbangan antara asupan energi dan penggunaan

aktifitas fisik, sehingga akan memperpanjang waktu transit zat-zat mutagen yang terdapat di *colon* dan dapat meningkatkan risiko kanker kolorektal (Krisnuhoni, 2004; Slaterry, 1999).

Orang-orang dengan riwayat keluarga kanker kolorektal relatif memiliki 2 sampai 3 kali risiko kanker kolorektal dibandingkan dengan orang yang tidak memiliki riwayat keluarga. Jika terdiagnosis pada usia muda atau jika terdapat lebih dari satu kerabat yang terkena kanker kolorektal, peningkatan risiko 3 sampai 6 kali dari populasi umum (Butterworth, *et al.*, 2006; Johns, *et al.*, 2001). Sekitar 20% dari semua pasien kanker kolorektal memiliki kerabat dekat terdiagnosis kanker kolorektal (Lynch, *et al.*, 2003).

Kanker merupakan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol diikuti dengan proses invasi ke jaringan sekitar dan penyebaran (metastasis) ke bagian tubuh yang lain ditandai dengan hilangnya kontrol pertumbuhan dan perkembangan sel kanker (King, 2000). Kanker termasuk penyakit multifaktorial. Faktor genetik dan lingkungan memberi kontribusi penting untuk menginduksi pertumbuhan sel-sel kanker. Faktor genetik antara lain peningkatan aktivitas protoonkogen, penurunan aktivitas *tumor suppressor gen*, dan gen apoptosis. Faktor lingkungan yang berperan adalah induksi mutagenesis sel-sel tubuh yang normal karena bahan kimia, virus, atau radiasi. Pertumbuhan kanker dipengaruhi oleh kemampuan tumor untuk angiogenesis (*National Cancer Institute*, 2012).

Tumor tidak akan tumbuh lebih besar dari 2mm^3 tanpa adanya angiogenesis karena saat kekurangan oksigen di pusat tumor menghasilkan apoptosis sel dan nekrosis. Pertumbuhan tumor melalui angiogenesis (hipoksia) merupakan sinyal penting

untuk menginduksi angiogenesis (Chao, *et al.*, 2009). Jika h
berkepanjangan akan menyebabkan kematian sel. Sel-sel tumor ganas
mengalami perubahan genetik dan adaptif yang memungkinkan mereka
melarikan diri dari kematian akibat kekurangan oksigen. Perubahan ini
dengan fenotipe ganas yang lebih agresif dan resistens terhadap kemoterapi
radioterapi, yang mengakibatkan prognosis buruk (Hockel, *et al.*, 2001; H
al., 2002).

Hipoksia di lingkungan mikro merupakan salah satu h
perkembangan tumor. Kondisi tersebut disebabkan penurunan suplai darah
disorganisasi vaskular di sekitar sel-sel tumor yang berproliferasi. M
hipoksia memiliki efek negatif terhadap proliferasi seluler (Graeber, 1994
penyesuaian terhadap penurunan konsentrasi oksigen mengaktifasi tra
banyak gen lain yang terlibat dalam invasi sel, angiogenesis, meta
anaerobik dan siklus sel, dan aktivasi *hypoxia inducible factor-1 α* (
(Semenza, 2003).

HIF-1 merupakan faktor transkripsi bHLH - PAS yang berperan
dalam homeostasis oksigen, yang merupakan heterodimer terdiri dari subu
1 α dan HIF-1 α . Kedua faktor transkripsi mengandung domain basic he
helix (bHLH) dan per-ARNT-sim (PAS) yang diperlukan untuk dimeri
pengikatan DNA, dan domain ini mengendalikan berbagai aktivitas
embriogenik dan patogen. HIF-1 α merupakan *an aryl hydrocarbon*

Aktivitas HIF-1 α juga dipengaruhi oleh hidroksilasi asparaginil. Aktifnya agen molekular ini adalah akibat serangkaian mekanisme yang menyebabkan hilangnya fungsi dari tumor supressor gen seperti p53, PTEN, dan VHL (Von Hippel-Lindau) dan meningkatnya aktivitas dari onkogen yang mengaktivasi phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K), SRC, *Mitogen-Activated Protein (MAP)*, *kinase signal transduction pathways*. Suatu penelitian meyebutkan bahwa aktifitas HIF-1 α juga dipengaruhi oleh HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor 2*). HER2 adalah suatu protein yang diproduksi oleh gen ERBB pada kromosom 17(17q21-q22) yang merupakan suatu protoonkogen yang potensial menyebabkan kanker. Overekspresi HER-2 pada kanker menyebabkan aktifitas berlebih dari *PI3K-AKP-FRAP pathway* dan kemudian menstimulasi HIF-1 α (Laughner, *et al.*, 2001).

Dalam kondisi non-hipoksia, HIF-1 α meregulasi rapid ubiquitination dan mendegradasikan proteasome. Degradasi ini disebabkan oleh protein the Von Hippel-Lindau (VHL). HIF-1 α telah diakui sebagai protein regulator penting dalam transkripsi dari sejumlah besar gen yang berhubungan dengan glukosa transportasi, glikolisis, eritropoiesis, proliferasi sel, dan angiogenesis. Pada tumor, overexpression HIF-1 α mengaktifkan metabolisme dan jalur patogen yang terkait dengan angiogenesis tumor, pertumbuhan, invasi dan metastasis (Ding, *et al.*, 2009).

Gambaran histopatologi yang didapatkan dari hasil pemeriksaan patologi anatomi (PA), selain sebagai penentu prognosis juga merupakan salah satu faktor

al., 2006). Dalam penanganan kanker kolorektal khususnya, pemeriksaan PA untuk menentukan histopatologi kanker kolorektal merupakan hal yang wajib dilakukan. Sebab, histopatologi penting dalam menentukan penanganan kanker kolorektal selanjutnya. Beberapa hal yang dinilai dalam pemeriksaan histopatologi antara lain jenis dan derajat diferensiasi (Deviany, 2004).

Kemiripan bentuk sel tumor dengan sel asal dan jumlah mitosis menjadi poin utama dari sistem derajat diferensiasi ini, di mana sel dianggap semakin ganas jika perubahan bentuk yang terjadi semakin tidak terkendali dan tidak mirip dengan sel asalnya sehingga penentuan derajat diferensiasi ini berfungsi untuk menentukan keagresifan atau sifat biologis dari sel kankernya (E Article, 2009) .

Peningkatan ekspresi HIF-1 α ditemukan di banyak kanker pada manusia. Pada kanker payudara, peningkatan ekspresi HIF-1 α dikaitkan dengan peningkatan proliferasi dan diferensiasi buruk, yang menandakan hubungan ekspresi HIF-1 α dengan fenotipe lebih agresif (Vleugel, *et al.*, 2005).

Islam sangat menganjurkan upaya untuk mencari ilmu termasuk ilmu dalam bidang kesehatan, terutama agar kita mengetahui cara untuk mencegah penyakit sebelum ia terjadi, seperti disebutkan dalam ayat Al-Qur'an dan hadits berikut ini

يَأْتِيهَا النَّاسُ قَدْ جَاءَتْكُمْ مَوْعِظَةٌ مِنْ رَبِّكُمْ وَشِفَاءٌ لِمَا فِي
الْصُّدُورِ وَهُدًى وَرَحْمَةٌ لِلْمُؤْمِنِينَ ﴿٥٧﴾

"Hai manusia, sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Tuhanmu dan penyembuh bagi penyakit-penyakit (yang berada) dalam dada dan

الْمَعِدَةُ بَيْتُ الدَّاءِ وَالْجَمِيَّةُ رَأْسُ كُلِّ دَوَاءٍ. (رواه الديلمي)

“Lambung manusia itu tempatnya segala penyakit. Sedangkan pencegahan itu pokok dari segala pengobatan.” (HR. Ad-Dailami).

Penelitian peran molekul HIF-1 α terhadap progresivitas kanker merupakan salah satu jalan sebagai muslim untuk mencari ilmu yang Allah berikan. Pada penelitian ini untuk mengetahui ada atau tidaknya hubungan antara ekspresi HIF-1 α dengan derajat diferensiasi kanker kolorektal sebagai salah satu faktor prognosis kanker diharapkan dapat menambah khasanah dalam ilmu pengetahuan dan menjadi bagian dari upaya untuk penegakan diagnosis dan mencari jalan pengobatan.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah “Adakah hubungan ekspresi *Hypoxia Inducible Factor (HIF)-1 α* terhadap derajat diferensiasi kanker kolorektal?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

2. Tujuan Khusus

Mengetahui hubungan ekspresi HIF-1 α terhadap derajat diferensiasi kanker kolorektal.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

- a. Karya tulis ini diharapkan dapat memberikan ide dan saran untuk penelitian mengenai hubungan ekspresi *Hypoxia Inducible Factor* (HIF)-1 α terhadap derajat diferensiasi kanker kolorektal.
- b. Karya tulis ini diharapkan dapat memberikan gambaran secara ilmiah tentang mekanisme *Hypoxia Inducible Factor* (HIF)-1 α terhadap derajat diferensiasi kanker kolorektal.

2. Manfaat Bagi Peneliti

Menambah wawasan peneliti tentang mekanisme *Hypoxia Inducible Factor* (HIF)-1 α terhadap derajat diferensiasi kanker kolorektal.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian untuk mengetahui hubungan antara ekspresi HIF-1 α terhadap derajat diferensiasi kanker kolorektal pernah dilakukan antara lain:

Orisinalitas	Metode Penelitian	Hasil
<i>Hypoxia Inducible Factor-1 Modulates The Down-Regulation Of The Homeodomain Protein CDX2 In Colorectal Cancer</i> oleh Zheng, et al.(2010).	Penelitian ini dilakukan terhadap 62 pasien (laki-laki 29 dan perempuan 33) kanker kolorektal. Pada penelitian ini ekspresi HIF-1 α dan CDX2 dinilai dengan metode IHC. Dievaluasi sehubungan dengan diferensiasi (28 well, 18 moderate dan 16 poor) dan stadium tumor menurut kriteria Dukes.	Adanya hubungan antara ekspresi HIF-1 α dengan CDX2 dan hubungan kedua faktor tersebut terhadap diferensiasi tumor ($p < 0.01$).
<i>Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha In High-Risk Breast Cancer: An Independent Prognostic Parameter?</i> Oleh Gruber G., et al.(2009).	Penelitian ini dilakukan terhadap 77 pasien kanker payudara yang tersedia untuk IHC. Reaksi immuno HIF-1 α pada <i>survival end points</i> dianalisis menggunakan <i>univariate and multivariate analyses</i> dan hubungan karakteristik clinicopathological dianalisis oleh <i>cross-tabulations</i> .	Hasil penelitian membuktikan terdapat ekspresi HIF-1 α mayoritas pada pasien dengan kanker payudara node-positif. Tidak didapatkan adanya hubungan ekspresi HIF-1 α terhadap derajat diferensiasi tumor.

Masih adanya kontroversi hasil penelitian seperti disebutkan di atas maka

hasil ini merupakan penelitian hubungan ekspresi HIF-1 α terhadap derajat