

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang telah menjadi masalah kesehatan di dunia, termasuk di Indonesia. Data Badan Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2010 menunjukkan kanker merupakan penyebab kematian nomor 2 setelah penyakit kardiovaskuler. Sedangkan berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007, kanker menempati urutan ke 6 penyebab kematian terbesar di Indonesia. Kanker dapat menyerang semua kelompok umur, masyarakat miskin, kaya dan semua strata pendidikan, dari tidak sekolah sampai perguruan tinggi (DEPKES RI, 2012).

Data dari Statistik kejadian dan kematian kanker di seluruh dunia yang diambil dari Badan Internasional untuk Penelitian Kanker GLOBOCAN database (versi 1.2), menyajikan perkiraan untuk tahun 2008. Setiap tahunnya, 12,7 juta orang di seluruh dunia menderita kanker dan 7,6 juta di antaranya meninggal dunia. Jika tidak segera dikendalikan, diperkirakan 26 juta orang akan menderita kanker dan 17 juta meninggal dunia pada tahun 2030. Kejadian tersebut akan berkali lipat lebih buruk pada negara berkembang (DEPKES RI, 2010). Indonesia merupakan salah satu negara berkembang dengan prevalensi tumor/kanker sebesar 4,3 per 1.000 penduduk (DEPKES RI, 2010). Prevalensi tumor/kanker tertinggi di

Indonesia dilaporkan di Provinsi DIY, yaitu 9,6 per 1000 penduduk, terendah di Provinsi Maluku, yaitu 1,5 per 1000 penduduk (Oemiati,*et al.*, 2011).

Kanker kolorektal menduduki peringkat ketiga jenis kanker yang paling sering terjadi di dunia, dengan insidensi sebanyak 1.234.000 jiwa dengan angka mortalitas sebesar 608.000 jiwa [DEPKES RI, 2006; *International Agency for Research and Cancer (IARC)*, 2008]. Sedangkan di Indonesia, kanker kolorektal merupakan jenis keganasan saluran cerna kedua terbanyak setelah keganasan hepatoseluler (Puspongoro, 2004). Dewasa ini, berdasarkan data dari 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 mortalitasnya sebesar 25.253 jiwa [*International Agency for Research and Cancer (IARC)*, 2008].

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 hadist berikut ini.

مِّن مِّن رَّحْمَةِ وَهُدًى الصُّدُورِ لِمَا وَشَفَاءٍ لِّرَبِّكُمْ مِّن مَّوْعِظَةٍ جَاءَتْكُمْ قَدْ آتَى النَّاسُ بِهَا

﴿الْمُرُ﴾

“Hai manusia, sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Tuhanmu dan penyembuh bagi penyakit-penyakit (yang berada) dalam dada dan petunjuk serta rahmat bagi orang-orang yang beriman.” (QS. Yunus: 57)

الْمَعِدَةُ بَيْتُ الدَّاءِ وَالْحَمِيَةُ رَأْسُ كُلِّ دَوَاءٍ. (رواد الديلمي)
 “Lambung manusia itu tempatnya segala penyakit. Sedangkan pencegahan itu pokok dari segala pengobatan.” (HR. Ad-Dailami).

Gambaran histologi merupakan faktor penting dalam hal penanganan dan prognosis dari kanker (Stewart, S.L.*et al.*, 2006). Pertumbuhan tumor pada kanker kolorektal ditemukan pada bagian epitel kolon dan rektum, sedangkan tumor yang telah melalui mukosa muskularis ke submucosa, dianggap sebagai tumor maligna (Hamilton,*et al.*, 2000). WHO (2000) telah mengklasifikasikan jenis tumor pada kanker kolorektal yang terbagi menjadi *Epithelial tumor* dan *Non- Epithelial Tumor*. *Epithelial Tumor* terbagi lagi menjadi beberapa tipe, sebagai berikut:

1. Adenocarcinoma
2. Mucinous adenocarcinoma
3. Signet-ring cell carcinoma
4. Small cell carcinoma
5. Squamous cell carcinoma
6. Adenosquamous carcinoma
7. Medullary carcinoma
8. Undifferentiated carcinoma

Gambaran histopatologis yang paling sering dijumpai adalah tipe *Adenocarcinoma* (90-95%), *Adenocarcinoma Mucinous* (17%), *Signet Ring Cell Carcinoma* (2-4%), dan sarcoma (0,1-3%) (Stewart,*et al.*, 2006). Insidensi *Mucinous Adenokarsinoma* di Barat berkisar antara 9,6% sampai 25,4%, sedangkan kejadian dalam populasi Asia berkisar dari 3,9% menjadi

11,7%, berbeda dengan angka kejadian *Signet Ring Cell Carcinoma* pada colon dan rektum sangat rendah, yaitu berkisar dari 0,4% menjadi 2,6% (Hamilton, *et al.*, 2000). Menurut Sung *et al* (2008) *Mucinous* dan *Signet Ring cell* berhubungan dengan peningkatan stadium T (ukuran tumor) dan prognosis yang diikuti dengan peningkatan frekuensi ketidak stabilan microsatellite pada kanker kolorektal.

Pertumbuhan kanker dipengaruhi oleh kemampuan tumor untuk membentuk pembuluh darah baru (angiogenesis) (*National Cancer Institute*, 2012). HIF 1- α sebagai upregulator Glut-1 dan VEGF, VEGF165 yang merupakan faktor angiogenik utama pada kanker (Bos, *et al.*, 2002). Proliferasi sel tumor yang cepat dan tidak terkendali menyebabkan kurangnya oksigenasi pada tingkat seluler yang dikenal sebagai keadaan hipoksia pada sel kanker, oleh karena itu sel kanker akan merespon dengan mengekspresikan *Hypoxia Inducible Factor* (HIF) (Cao, *et al.*, 2009). Dalam keadaan hipoksia, HIF akan masuk dan terakumulasi dalam nukleus (inti sel), dimana HIF ini merupakan transduksi sinyal ekspresi gen beberapa protein, di antaranya adalah beberapa protein penting bagi sel kanker dalam menginduksi peristiwa angiogenesis sel endotel (Maxwell, 2005). Sementara itu, delesi kromosom 5, 17, dan 18 dapat menyebabkan transisi sel-sel normal pada jaringan kolon dan rektum menjadi sel-sel ganas (Aragane, 2001). Oleh karena itu, pentingnya peran biomolekular dan gambaran histopatologi (jenis tumor kanker kolorektal) dalam penilaian progresivitas sel kanker, menyebabkan pentingnya penelitian ini untuk

mengetahui ada atau tidaknya hubungan ekspresi HIF 1- α terhadap jenis tumor kanker kolorektal sebagai salah satu faktor prognosis terhadap perkembangan kanker tersebut.

Jumlah penderita kanker kolorektal yang semakin meningkat sebenarnya tidak terlepas dari kebiasaan hidup yang tidak baik. Faktor nutrisi merupakan salah satu aspek yang sangat penting, kompleks dan sangat dikaitkan dengan proses patologis kanker (Oemiati, *et al.*, 2011). Kondisi ini diperburuk dengan kurangnya aktivitas fisik yang akan mengakibatkan menurunnya motilitas usus, sehingga akan memperpanjang waktu singgah zat-zat mutagen berbahaya di usus besar (Virshup DM & McCance KL, 2006). Beberapa faktor resiko lain yang memicu terjadinya kanker kolorektal adalah usia (Sander, 2008). Umumnya, kanker kolorektal jarang ditemukan sebelum umur 40 tahun kecuali hal tersebut merupakan komplikasi dari penyakit kolitis ulseratif, kolitis granulomatosa, poliposis multipel familial, sindrom Gardner, dan sindrom Turcot (Sander, 2008). Perkembangan kanker kolorektal merupakan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik (Robbins, 2005). Kanker terjadi melalui proses pembelahan sel-sel (proliferasi) yang tidak mengikuti jalur normal proliferasi yang terdapat dalam tubuh (proliferasi abnormal) (Siregar, 2007).

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah “Bagaimana Hubungan Ekspresi *Hypoxia Inducible Factor 1- α* (HIF 1- α) Terhadap Jenis Tumor Kanker Kolorektal ?”

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Mengetahui peran *Hypoxia Inducible Factor 1- α* (HIF 1- α) terhadap progresivitas kanker kolorektal.

2. Tujuan Khusus

Mengetahui hubungan ekspresi *Hypoxia Inducible Factor 1- α* (HIF 1- α) terhadap jenis tumor kanker kolorektal :

- a. *Not Otherwise Significant* (NOS)
- b. *Mucinous Adenocarcinoma* dan *Signet Ring Cell Carcinoma*

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

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

2. Manfaat bagi peneliti

Menambah wawasan peneliti tentang pertumbuhan sel kanker kolorektal.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai hubungan hubungan ekspresi HIF 1- α terhadap jenis tumor kanker kolorektal yang pernah dilakukan, antara lain:

No	Orisinalitas	Metode Penelitian	Isi
1.	<i>Clinicopathological Significance Of Hypoxia-Inducible Factor 1-α (HIF 1-α) Expression In Gastric Cancer</i> oleh Isobe., et al. (2012).	Penelitian ini dilakukan antara tahun 2004 dan 2005 dengan menggunakan 128 sampel pasien yang mengalami <i>gasterektomi</i> , ekspresi HIF 1- α dinilai dengan cara analisis imunohistokimia.	Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui <i>clinicopathological</i> signifikan ekspresi <i>Hipoxia Inducible Factor 1-α</i> pada jenis tumor lambung. Hasil: Hasil dari penelitian ini yaitu didapatkan peningkatan ekspresi HIF 1- α yang signifikan ($p = < 0.0016$) pada jenis tumor <i>Mucinous</i> atau pun <i>Signet Ring Cell</i> dibandingkan dengan jenis tumor adenokarsinoma (<i>Not Otherwise Significant</i>). Peningkatan ekspresi HIF 1- α menjadi salah satu indikator penetapan prognosis yang buruk pada pasien dengan kanker lambung dan secara signifikan berkorelasi dengan jenis tumor.
2.	<i>Clinicopathological Differences between Mucinous Adenocarcinoma and Signet-Ring Cell</i>	Metode penelitian yang digunakan, dengan mengkaji catatan medis antara Januari 2000 dan Desember 2007, dan mengidentifikasi 19	Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi perbedaan <i>clinicopathological</i> antara <i>Signet Ring Carcinoma Cell</i> dan <i>Mucinous Adenokarsinoma</i> kolon

<p><i>Carcinoma in the Colorectum</i> oleh Lin., et al.(2012).</p>	<p>pasien dengan <i>Signet Ring cell Carsinoma</i> dan 192 pasien dengan <i>Mucinous Adenokarsinoma</i>.</p>	<p>dan rektum. Hasil: Hasil dari penelitian ini yaitu tingkat kelangsungan hidup pasien dengan <i>Signet Ring cell Carsinoma</i> selama 5 tahun lebih buruk dibandingkan pasien dengan <i>Mucinous Adenokarsinoma</i> (29,5% vs 57,8%, $p < 0,001$). Pasien dengan <i>Signet Ring Cell Carsinoma</i> (17,6%) secara signifikan memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan <i>Mucinous Adenokarsinoma</i> (51,1%; $p < 0,001$).</p>
<p>3. <i>Hypoxia suppresses E-cadherin and enhances matrix metalloproteinase-2 expression favoring esophageal carcinoma migration and invasion via hypoxia inducible factor 1-α activation</i> oleh Jing., et al.(2013).</p>	<p>Penelitian ini menggunakan kobalt klorida (CoCl₂) untuk meniru mikro hipoksia tumor dan menganalisis ekspresi <i>E-cadherin</i>, matriks metalloproteinase – 2 (MMP - 2), dan HIF 1-α dalam sel karsinoma esofagus.</p>	<p>Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana mekanisme molekuler dari HIF 1-α pada migrasi dan invasi carcinoma esophageal. Hasil : Hasil penelitian ini didapatkan bahwa pemblokiran HIF 1-α dapat memulihkan luka dan jumlah sel yang menyerang mengalami penurunan ($p < 0.05$). Keadaan hipoksia menekan ekspresi <i>E-Cadherin</i> dan meningkatkan ekspresi MMP - 2 yang mendukung migrasi dan invasi karsinoma esofagos melalui aktivasi HIF 1-α .</p>

4. <i>Signet ring cell differentiation in mucinous colorectal Carcinoma</i> Oleh Borger, et al. (2007).	Penelitian ini menggunakan sampel jenis tumor <i>non-Mucinous</i> , <i>Mucinous</i> dan <i>Signet Ring Cell Carcinoma</i> , kemudian dari sampel tersebut diamati ekspresi <i>E-cadherin</i> , β - <i>catenin</i> , ITF (faktor trefoil usus) dan MUC 2 dengan metode <i>imunohistokimia</i> . Hasil tersebut kemudian divalidasi menggunakan uji <i>kohort</i> .	Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jalur genetik dari jenis tumor <i>Signet Ring cell Carcinoma</i> Hasil: Pada jenis tumor mucinous terjadi penurunan molekul adhesi (<i>E-cadherin</i> , β - <i>catenin</i>). Selain itu, penelitian ini juga menyebutkan bahwa pada jenis tumor <i>Mucinous (MC)</i> dan <i>Signet Ring Cell Carcinoma</i> , ditemukan amplifikasi spesifik dari <i>bcl-2</i> , namun tidak pada jenis tumor non – mucinous.
---	---	---
