

KARYA AKHIR

EKSPRESI HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR-1 ALPHA (HIF-1 α) PADA NEOPLASMA PROSTAT
EXPRESSION OF HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR-1 ALPHA (HIF1 α) IN PROSTATIC NEOPLASM



DISUSUN OLEH

ASMIRANI SUDIN
C075191002

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2023

**EKSPRESI HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR-1
ALPHA (HIF-1 α) PADA NEOPLASMA
PROSTAT**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
Spesialis
Patologi Anatomi

Disusun dan Diajukan Oleh

**ASMIRANI SUDIN
C075191002**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2023**

KARYA AKHIR

EKSPRESI HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR-1 ALPHA (HIF-1 α) PADA NEOPLASMA PROSTAT

Disusun dan diajukan oleh :

ASMIRANI SUDIN

C075191002

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis
Program Studi Ilmu Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 18 November 2023
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA
NIP. 19770409 200212 1 002

Pembimbing Pendamping



dr. Tarsisia Truh-Diimahit, Sp.PA(K)
NIP. 19531120 198301 2 001

**Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Anatomi**



dr. Upik A Miskad, Ph.D, Sp.PA(K)
NIP. 19740330 200501 2 001

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



Prof.Dr.dr.Haerani Rasjid, M.Kes, Sp.PD.K-GH, FINASIM, Sp.GK
NIP. 19680830 199903 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

NAMA : ASMIRANI SUDIN

NIM : C075191002

PROGRAM STUDI : PPDS ILMU PATOLOGI ANATOMIK

FAKULTAS KEDEKTERAN UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya, bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 13 November 2023

Yang menyatakan,



ASMIRANI SUDIN

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alamin, kami panjatkan puji dan Syukur kehadirat Allah SWT, karena atas berkah dan Rahmat-Nya, sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu syarat penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Dalam penelitian dan penulisan karya akhir ini, penulis mendapatkan sangat banyak bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Orang tua saya, Hi. Kasim Sudin dan Hj. Haeda Hi. Ahmad, anak saya Adeeva Afsheen Alesha, kakak-kakak saya Arismawati, Muhammad Azis, Rahima, beserta seluruh keluarga dan sahabat yang telah menjadi pemberi semangat terbesar bagi penulis selama menjalani Pendidikan.
2. dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA sebagai pembimbing pertama dan Ketua Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas segala bantuan bimbingan, dan dorongannya dalam menyelesaikan penyusunan karya akhir ini dengan baik.
3. dr. Tarsisia Truly Djimahit, Sp.PA(K) sebagai pembimbing kedua dalam penelitian ini, atas segala bantuan bimbingan, dan dorongannya dalam menyelesaikan penyusunan karya akhir ini dengan baik.
4. Dr. dr. Suryani Tawali, MPH sebagai pembimbing statistik dalam penelitian ini, yang membantu membimbing dan membantu penulis dalam metodologi penelitian dan analisis statistik karya akhir ini.
5. dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA(K) sebagai Ketua Program Studi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas segala bantuan bimbingan, dan dorongannya dalam menyelesaikan penyusunan karya akhir ini dengan baik.
6. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

7. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran Pendidikan penulis.
8. Seluruh staf pengajar di bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tanpa kecuali (khususnya Prof. dr. Syarifuddin Wahid, Ph.D, Sp.PA (K); dr. Djumadi Achmad, Sp.PA(K); dr. Gunawan Arsyadi, Sp.PA(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K); dr. Mahmud Ghaznawie, Ph.D, Sp.PA(K); Dr. dr. Berti Julian Nelwan, M.Kes, Sp.PA(K); dr. Ni Ketut Sungowati, Sp.PA(K), Dr. dr. Gatot S. Lawrence, Sp.PA(K), FESC; dr. Rina Masadah, M.Phil, Sp.PA(K),DFM; dr. Amalia Yamin, M.Kes, Sp.PA; dr. Haslindah Dahlan, Sp.PA)
9. dr. Jeni Poniman, M.Kes, Sp.PA dan teman-teman sejawat residen Patologi Anatomi atas semua bantuan, dukungan, doa, dan persaudaraan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan hingga menyelesaikan karya akhir ini.
10. Seluruh teknisi dan pegawai laboratorium Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
11. Semua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu patologi anatomi di masa yang akan datang. Akhir kata, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala khilaf mulai dari awal penelitian sampai akhir penulisan tesis ini.

Wassalam.

Makassar, 13 November 2023

ASMIRANI SUDIN

ABSTRAK

**Asmirani Sudin, Muhammad Husni Cangara, Tarsisia Truly Djimahit,
Upik A. Miskad, Djumadi Achmad, Suryani Tawali**

Ekspresi *Hypoxia Inducible Factor – 1 Alpha* (HIF-1 α) pada Neoplasma Prostat

Penelitian ini bertujuan untuk menilai perbedaan ekspresi HIF-1 α pada neoplasma prostat yang dibagi dalam 4 kelompok yaitu *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH), *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN), *Low Grade Prostatic Adenocarcinoma* (LGPAC) dan *High Grade Prostatic Adenocarcinoma* (HGPAC). Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasi analitik dengan desain *cross sectional* yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar mulai bulan April 2023 sampai Agustus 2023. Kami mengumpulkan dan mengelompokkan seluruh sampel yang memenuhi syarat berdasarkan pemeriksaan histopatologi HGPAC, LGPAC, PIN, BPH dan kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk menilai protein HIF 1 α . Hasil penelitian ini adalah protein HIF 1 α terekspresi kuat pada HGPAC, LGPAC, PIN dan terekspresi negatif sampai lemah pada BPH. Dapat disimpulkan ada perbedaan bermakna ekspresi HIF-1 α pada adenokarsinoma prostat, PIN dan BPH, dimana semakin ganas neoplasma prostat maka semakin tinggi ekspresi HIF-1 α . Data ini menyokong peranan HIF-1 α sebagai penanda prognostik pada neoplasma prostat.

Kata Kunci: HIF-1 α , BPH, PIN, Adenokarsinoma Prostat, Neoplasma Prostat

ABSTRACT

**Asmirani Sudin, Muhammad Husni Cangara, Tarsisia Truly Djimahit,
Upik A. Miskad, Djumadi Achmad, Suryani Tawali**

Expression of Hypoxia Inducible Factor – 1 Alpha (HIF-1 α) in Prostate Neoplasms

This study aims to assess differences in HIF-1 α expression in prostate neoplasms which are divided into 4 groups, namely Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN), Low Grade Prostatic Adenocarcinoma (LGPAC) and High Grade Prostatic Adenocarcinoma (HGPAC). This research is an analytical observational study with a cross sectional design conducted at the Anatomic Pathology Laboratory of Hasanuddin University Hospital, Makassar from April 2023 to August 2023. We collected and grouped all samples that met the requirements based on histopathological examination of HGPAC, LGPAC, PIN, BPH and then immunohistochemical examination was carried out to assess the HIF 1 α protein. The results of this study were that the HIF 1 α protein was strongly expressed in HGPAC, LGPAC, PIN and negatively to weakly expressed in BPH. It can be concluded that there is a significant difference in HIF-1 α expression in prostate adenocarcinoma, PIN and BPH, where the more malignant the prostate neoplasm, the higher the HIF-1 α expression. These data support a role for HIF-1 α as a prognostic marker in prostate neoplasms.

Keywords: HIF-1 α , BPH, PIN, Prostate Adenocarcinoma, Prostate Neoplasms

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBARAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACTS.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GRAFIK.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan Umum.....	3
I.4 Tujuan Khusus.....	3
I.5 Hipotesis.....	4
I.6 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II.1 Pendahuluan.....	5
II.2 Neoplasma Prostat.....	7
II.2.1 Benign Prostatic Neoplasm.....	7
II.2.2 Prostatic Hyperplasia Neoplasm.....	9
II.2.3 Adenokarsinoma Prostat.....	11
II.3 HIF-1 α 16.....	
II.4 Kerangka Teori.....	20
BAB III KERANGKA KONSEP.....	21
III.1 Konsep Penelitian.....	21
III.2 Definisi Operasional.....	22

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....	25
IV.1 Desain Penelitian	25
IV.2 Waktu dan Tempat Penelitian	25
IV.3 Populasi.....	25
IV.4 Sampel Penelitian	26
IV.5 Besaran Sampel.....	26
IV.6 Kriteria Sampel.....	27
IV.6.1 Kriteria Inklusi	27
IV.6.2 Kriteria Eksklusi	27
IV.6.3 Kriteria <i>Drop Out</i>	28
IV.7 Prosedur Penelitian	28
IV.7.1 Pewarnaan Haematoxilin Eosin	28
IV.7.2 Pewarnaan Imunohistokimia	29
IV.7.3 Interpretasi Hasil Pewarnaan Imunohistokimia	29
IV.8 Pengolahan dan Analisis Data	29
IV.9 Alur Penelitian	31
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	32
V.1 Hasil.....	34
V.1.1 Karakteristik Sampel.....	34
V.1.2 Ekspresi HIF-1 α pada Neoplasma Prostat	35
V.2 Pembahasan.....	42
V.2.1 Karakteristik Sampel.....	42
V.2.2 Ekspresi HIF-1 α pada Neoplasma Prostat	43
BAB VI PENUTUP	50
I.7 Kesimpulan	50
I.8 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA.....	51
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Karakteristik Subjek	35
Tabel 2	Perbandingan antara kelompok neoplasma prostat dengan usia, intensitas, proporsi dan IR score HIF-1 α .	36
Tabel 3	Nilai Intensitas Sel Tumor yang Terwarnai HIF-1 α berdasarkan Kelompok Neoplasma Prostat	38
Tabel 4	Nilai Proporsi Area Terwarnai HIF-1 α berdasarkan Kelompok Neoplasma Prostat	40
Tabel 5	Nilai IR Score HIF-1 α berdasarkan Kelompok Neoplasma Prostat	41

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1	Perbandingan Nilai Intensitas Sel Tumor yang terwarnai HIF-1 α berdasarkan Kelompok Neoplasma Prostat Karakteristik Subjek	35
Grafik 2	Perbandingan Nilai Proporsi area yang terwarnai HIF-1 α berdasarkan Kelompok Neoplasma Prostat	41
Grafik 3	Perbandingan Nilai IR Score HIF-1 α berdasarkan Kelompok Neoplasma Prostat	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Topografi dan suplai darah kelenjar prostat.	5
Gambar 2	Kelenjar prostat	7
Gambar 3	Skema patogenesis BPH	8
Gambar 4	<i>Benign prostatic hyperplasia</i> (BPH)	9
Gambar 5	<i>Prostatic Intraepithelial Neoplasia</i> (PIN)	10
Gambar 6	Adenokarsinoma prostat	13
Gambar 7	Diagram skematik penilaian Gleason	14
Gambar 8	Struktur HIF-1 α	16
Gambar 9	Jalur pensinyalan HIF-1	17
Gambar 10	Gen target HIF-1	18
Gambar 11	Ekspresi HIF-1 α pada Neoplasma Prostat. (A) BPH, HIF-1 α terekspresi negatif. (B) BPH, HIF-1 α terekspresi positif lemah. (C) PIN, HIF-1 α terekspresi positif kat. (D) LGPAC, HIF-1 α terekspresi positif kuat. (E) HGPAC, HIF-1 α terekspresi positif kuat.	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Keterangan Kelaikan Etik	57
Lampiran 2	Data Sampel Penelitian	58
Lampiran 3	Hasil Olah SPSS	62

DAFTAR SINGKATAN

GF	<i>Growth factor</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
AKT	<i>Serine/threonine kinase AKT</i>
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
RAS	<i>Rat sarcoma</i>
RAF	<i>Rapidly accelerated fibrosarcoma</i>
MEK	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase</i>
HIF1	<i>Hypoxia Inducible factor 1</i>
HIF1 α	<i>Hypoxia Inducible factor 1 alpha</i>
HIF1 β	<i>Hypoxia Inducible factor 1 beta</i>
PHD	<i>Prolyl hidroksilase domain</i>
OH	<i>Hydroxyl prolyl</i>
VHL	<i>Von Hippel-Lindau tumor suppressor</i>
Ub	<i>Ubiquitinated</i>
HRE	<i>Hypoxia response element</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>
TGF β	<i>Transforming growth factor beta</i>
BPH	<i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>
PIN	<i>Prostatic Intraepithelial Neoplasia</i>
LGPAC	<i>Low Grade Prostatic Adenocarcinoma</i>
HGPAC	<i>High Grade Prostatic Adenocarcinoma</i>
AR	<i>Androgen Receptor</i>
AR-V7	<i>Androgen Receptor Splice Variant 7</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kanker prostat merupakan kanker terbanyak ke empat di dunia dan kanker terbanyak ke dua pada laki-laki.(Globocan, 2020; Humphrey et al., 2016). Penyebab kematian paling utama pada pria di negara Barat, menyebabkan 94.000 kematian di Eropa pada 2008 dan lebih dari 28.000 kematian di Amerika Serikat pada 2012. Di Asia, insiden kanker prostat rata-rata adalah 7,2 per 100.000 pria pertahun. Di Indonesia, jumlah penderita kanker prostat di tiga RS pusat pendidikan (Jakarta, Surabaya dan Bandung) selama 8 tahun terakhir adalah 1.102 pasien dengan rerata usia 67,18 tahun. (Kementrian Kesehatan Republik, 2018).

Diagnosis tumor prostat secara histopatologi ditegakkan dengan mengevaluasi gambaran arsitektur, inti, sitoplasma dan komponen luminal kelenjar. Namun, arsitektur adenokarsinoma prostat, prostatic intraepithelial neoplasm (PIN) yang multifokal, adanya fokus kecil kelenjar dengan keganasan yang dapat ditemukan di antara kelenjar-kelenjar jinak, keterbatasan sampel, evaluasi sel basal, serta variasi morfologik ganas yang menyerupai lesi jinak dapat menyulitkan penentuan diagnosis. (Baig et al., 2015; Egevad et al., 2021; Garg et al., 2013; Magers et al., 2015; Murgod et al., 2021; Sehn, 2018)

Hypoxia inducible factor (HIF-1) adalah faktor transkripsi heterodimerik yang terdiri dari subunit α dan β (Du et al., 2003; Weidemann & Johnson, 2008). HIF-1 α sebagai faktor kritikal HIF-1 α yang memediasi

respon seluler hipoksia. Di bawah kondisi hipoksia, HIF-1 α distabilkan dan mengatur ekspresi gen pengkodean protein yang terlibat dalam angiogenesis, eritropoiesis, metabolisme energi, pertumbuhan sel dan kelangsungan hidup sel. Ekspresi HIF-1 α meningkat pada beberapa kanker manusia. (Chen et al., 2019; Du et al., 2003; Lee et al., 2021; Zhong et al., 2004)

Ekspresi HIF-1 α lebih tinggi pada kanker prostat primer dibandingkan pada epitel normal prostat. Overexpression HIF-1 α diamati juga pada metastasis tulang dari kanker prostat. Daerah hipoksia pada kanker prostat dan peningkatan kadar hipoksia berhubungan dengan stadium klinis yang lebih tinggi. (Kimbrow & Simons, 2006; Zhong et al., 1999, 2004)

Beberapa penelitian HIF-1 α pada *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH) (Chen et al., 2019), *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN) (Abu el Maaty et al., 2022) dan adenokarsinoma prostat (Zhong et al., 2001), sudah dilakukan pada beberapa negara, tetapi di Indonesia, khususnya di Makassar belum pernah dilakukan penelitian ini.

Dengan demikian, penelitian ini dilakukan untuk melihat ekspresi HIF-1 α pada neoplasma prostat asal sel epitel kelenjar prostat dengan menggunakan sampel di Makassar. Dengan mengetahui pola ekspresi HIF-1 α pada neoplasma prostat, maka diharapkan dapat membantu menegakkan dalam menentukan prognostik dan pendekatan terapi pada pasien neoplasma prostat.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Bagaimanakah pola ekspresi HIF-1 α pada neoplasma prostat *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH), *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN), *Low Grade Prostatic Adenocarcinoma* (LGPAC) dan *High Grade Prostatic Adenocarcinoma* (HGPAC).

I.3 Tujuan Umum

Untuk menilai perbedaan ekspresi HIF-1 α pada *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH), *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN), *Low Grade Prostatic Adenocarcinoma* (LGPAC) dan *High Grade Prostatic Adenocarcinoma* (HGPAC).

I.4 Tujuan Khusus

1. Menentukan diagnosis *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH), *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN), *Low Grade Prostatic Adenocarcinoma* (LGPAC) dan *High Grade Prostatic Adenocarcinoma* (HGPAC) dengan pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE).
2. Menentukan ekspresi HIF-1 α pada sediaan *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH), *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN), *Low Grade Prostatic Adenocarcinoma* (LGPAC) dan *High Grade Prostatic Adenocarcinoma* (HGPAC).

3. Membandingkan ekspresi HIF-1 α pada sediaan *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH), *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN), *Low Grade Prostatic Adenocarcinoma* (LGPAC) dan *High Grade Prostatic Adenocarcinoma* (HGPAC).

I.5 Hipotesis

1. Skor ekspresi HIF-1 α lebih tinggi pada sediaan *High Grade Prostat Adenocarcinoma* (HGPAC) dibandingkan pada *Low Grade Prostatic Adenocarcinoma* (LGPAC), *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN), *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH).
2. Skor ekspresi HIF-1 α lebih tinggi pada sediaan *Low Grade Adenocarcinoma Prostatic* (LGPAC) dibandingkan pada *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN), *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH).
3. Skor ekspresi HIF-1 α lebih tinggi pada sediaan *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN) dibandingkan pada *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH).

I.6 Manfaat Penelitian

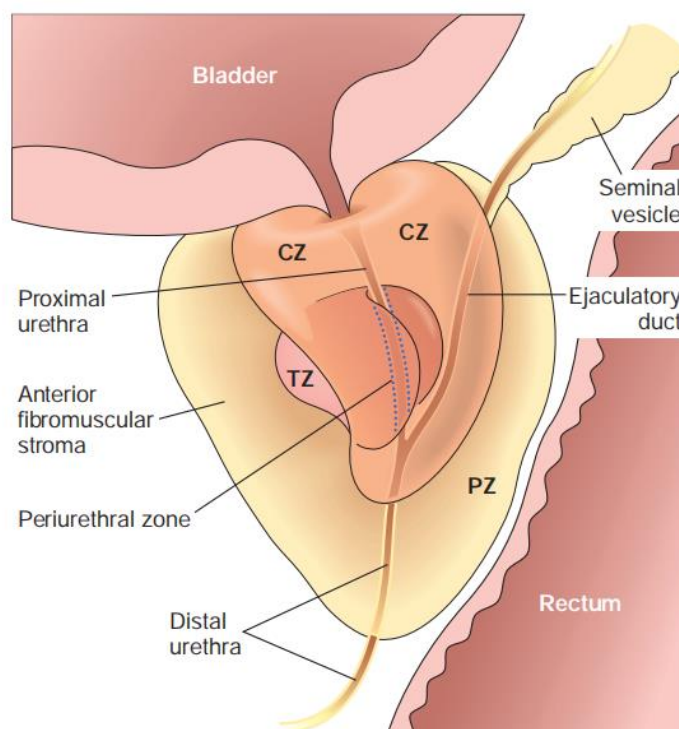
1. Menambah informasi ilmiah tentang pola ekspresi HIF-1 α pada neoplasma prostat.
2. Memberikan landasan ilmiah kepada klinisi membantu dalam menentukan prognostik dan pendekatan terapi pada pasien neoplasma prostat.
3. Data penelitian ini dapat dipakai sebagai bahan rujukan bagi penelitian-penelitian lebih lanjut di bidang target terapi pada kanker prostat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Pendahuluan

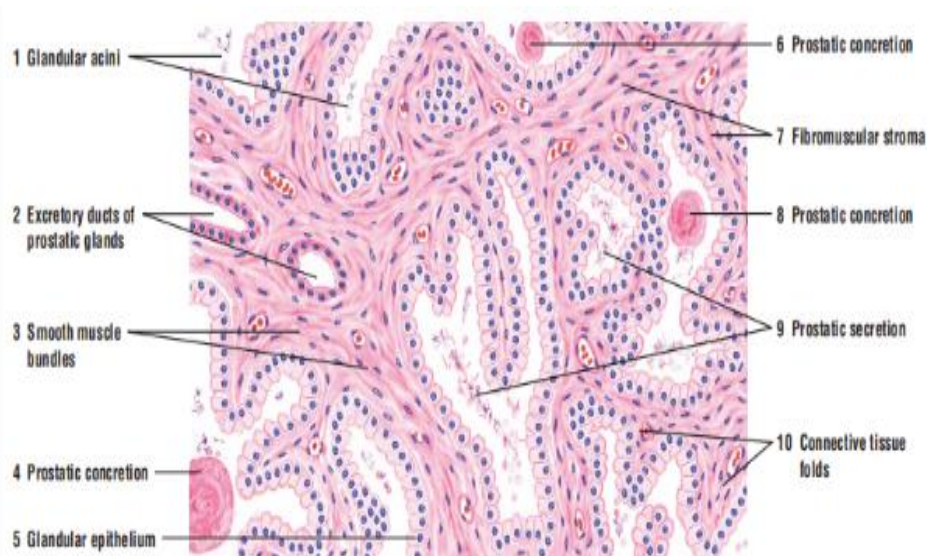
Pada bulan ke 3 usia kehamilan, kelenjar prostat berkembang dari invaginasi epitelial dari sinus urogenital posterior. Selama periode prepubertas, prostat manusia belum begitu terlihat tetapi mulai mengalami perubahan morfologik ke fenotif dewasa pada masa awal pubertas. Kelenjar prostat terus membesar sampai mencapai berat rata-rata 20 gram pada usia 25-30 tahun. (Hammerich et al., 2008)



Gambar 1. Topografi dan suplai darah kelenjar prostat. (Kumar et al., 2021)

Prostat merupakan organ retroperitoneal yang mengelilingi leher kandung kemih dan uretra, bagian inferior bergabung dengan otot . Uretra dari leher kandung kemih menembus prostat hingga ke apex prostat. Duktus ejakulatori dan vesika seminalis menembus prostat dari posterior dan bermuara ke uretra pars prostatika. Kelenjar prostat Bersama kelenjar bulbouretralis dan vesika seminalis merupakan kelenjar asesoris pada sistem reproduksi pria yang menghasilkan produk sekretorik, bercampur dengan sperma membentuk semen. (Amin & Tickoo, 2016; Erosschenko, 2013)

Pada prostat orang dewasa parenkim prostat dibagi menjadi 4 bagian, yaitu zona perifer, zona sentral, zona transisional dan zona periuretral (Kumar et al., 2021). Zona perifer yang mengandung sekitar 70% komponen kelenjar dan stroma yang longgar, pada zona ini sering terjadi inflamasi dan karsinoma prostat. Zona sentral yang terdiri dari 25% komponen kelenjar dengan stroma yang padat dan zona ini resisten terhadap karsinoma ataupun inflamasi. Zona transisional, terdiri dari komponen kelenjar yang lebih sedikit dari zona perifer dengan stroma yang lebih padat dan serabut otot yang tersusun interlacing. Pada zona ini sering terjadi hiperplasia sel parenkim yang dikenal sebagai Benign Prostat Hiperplasia (BPH). Zona Periuretral, terdiri dari mukosa kelenjar dan submukosa. (Amin & Tickoo, 2016; Hammerich et al., 2008; Rosai, 2018)



Gambar 2. Kelenjar prostat.(Erosschenko, 2013)

Secara histologi, prostat terdiri dari kelenjar-kelenjar yang dipisahkan oleh stroma fibromuskular yang melimpah. Kelenjar dilapisi oleh dua lapis sel yaitu sel luminal dan sel basal. Sel-sel luminal sekretorik berbentuk kuboid hingga kolumnar, dengan inti kecil, bulat, nukleoli tidak mencolok, kromatin granular halus, sitoplasma pucat hingga jernih, yang mengisi sebagian besar (73%) dari volume epitel. Sel-sel basal prostat berbentuk pipih, memanjang di pinggiran kelenjar, di atas membran basal. (Amin & Tickoo, 2016; Hammerich et al., 2008)

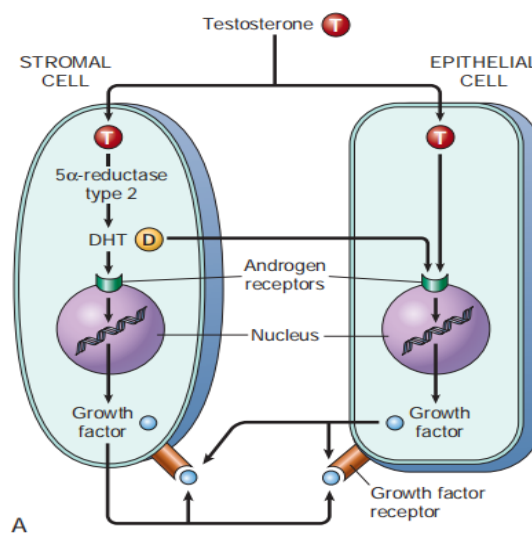
II.2 Neoplasma Prostat

II.2.1 *Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*

Benign prostatic hyperplasia (BPH) merupakan proliferasi epitel dan jaringan stroma fibromuskular yang menyebabkan pembesaran kelenjar prostat. Umumnya terjadi pada usia 50 tahun dan meningkat

seiring bertambahnya usia. Gejalanya berupa urgensi, frekuensi, nocturia, berkurangnya kekuatan aliran urin, sulit untuk memulai dan menghentikan urinasi yang dikenal sebagai lower urinary tract symptoms (Amin & Tickoo, 2016; Cheng et al., 2020; Kumar et al., 2021; Rahman, 2016)

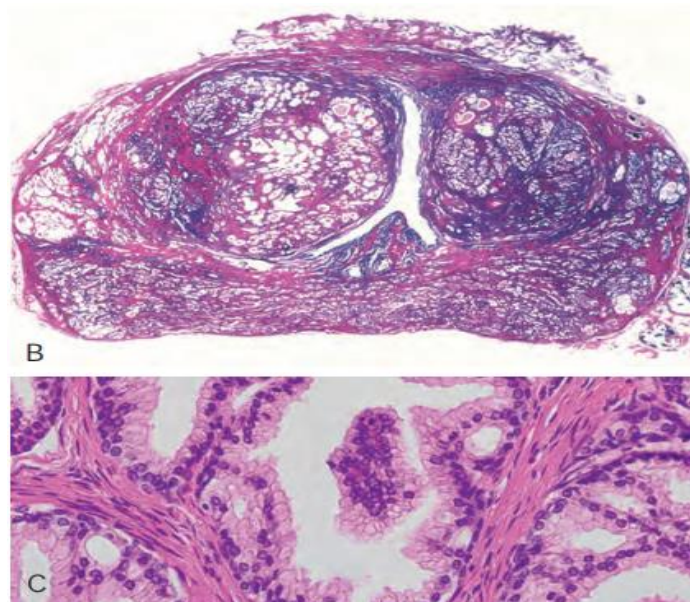
Perkembangan BPH mencakup tiga perubahan patologik, yaitu pembentukan nodul, pembesaran difus jaringan terutama pada zona transisi, periuretral, serta pembesaran nodul. (Cheng et al., 2020)



Gambar 3. Skema patogenesis BPH. (Kumar et al., 2021)

Androgen (*dihydrotestosterone/DHT*) dibentuk di prostat dari testosterone melalui aktivitas enzim yang hampir seluruhnya berada pada stroma prostat, yaitu 2 *5α-reductase*. DHT memiliki afinitas kuat pada reseptornya (androgen receptor/AR) di inti sel stromal dan epitel prostat.

Kompleks yang terbentuk kemudian menstimulasi transkripsi gen androgen-dependent, termasuk juga beberapa faktor pertumbuhan dan reseptornya. Sel stromal memproduksi *fibroblast growth factor* (FGF) yang menstimulasi perkembangan epitel selama perkembangan embrionik prostat. *Transforming growth factor* (TGF)- β menghambat proliferasi epitel. (Kumar et al., 2021; Rahman, 2016)



Gambar 4. *Benign prostatic hyperplasia* (BPH). (Kumar et al., 2021)

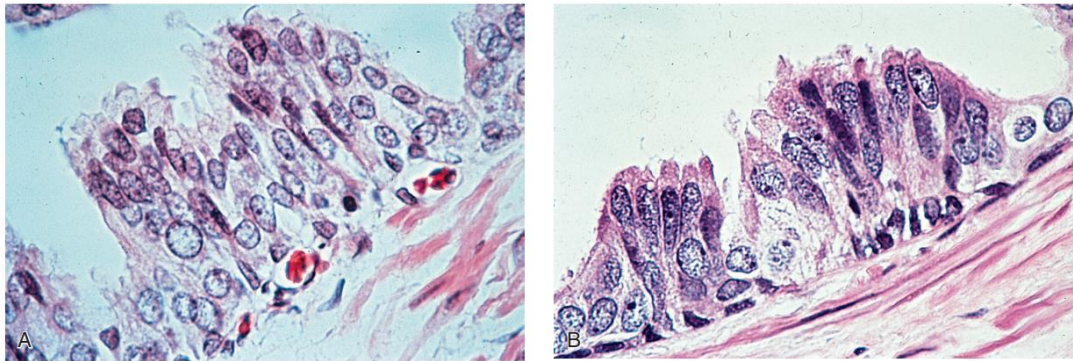
Secara mikroskopis BPH umumnya diawali di area zona transisional dan periuretra dengan komponen stromal yang lebih dominan. Awalnya lebih banyak otot polos pada area periductal, jaringan elastis berkurang, sel-sel spindel stromal dengan sitoplasma sedikit, banyak kapiler kecil di antara stroma dan sel-sel spindel yang mengelilinginya, diikuti hiperplasia kelenjar. Kelenjar berdilatasi kistik, kadang mengandung corpora amylacea pada lumen, epitel bervariasi dari kuboid rendah hingga kolumnar,

sitoplasma pucat, inti regular, sel basal intak tersusun di atas membrane basalis. (Amin & Tickoo, 2016; Kumar et al., 2021; Rosai, 2018)

II.2.2 Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN)

Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN) merupakan bentuk transformasi neoplastic noninvasif dari epitel luminal yang melapisi ductus dan asini kelenjar prostat. Arsitektur kelenjar lebih kompleks, sel-sel epitel tampak atipik dengan nukleoli prominen, secara sitologi dapat menyerupai adenokarsinoma, namun dikelilingi sel basl yang tidak intak dan membrane basal intak. Istilah PIN disebut juga displasia prostat, umumnya mengacu pada *High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (HGPIN)*. (Amin & Tickoo, 2016; Cheng et al., 2020; Epstein, 2012)

Belum diketahui secara jelas bagaimana PIN berkembang menjadi karsinoma. Lebih banyak kasus dengan fokus PIN ditemukan bersamaan dengan fokus keganasan, mengindikasikan adanya hubungan antara PIN dan adenokarsinoma. Insiden adenokarsinoma dan PIN meningkat seiring bertambahnya usia. Keduanya secara morfologi berupa lesi multifokal yang dominan berada di zona perifer. Prostat dengan lesi karsinoma memiliki ekstensivitas PIN yang lebih tinggi. Beberapa perubahan molekular yang ditemukan pada karsinoma, juga ditemukan pada PIN, seperti gen ETS. Perubahan genetik fusi gen Tmprss2-ERG ditemukan pada 19% PIN dan adenokarsinoma. (Amin & Tickoo, 2016; Cheng et al., 2020; Humphrey et all, 2016; Rosai, 2018)



Gambar 5. *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN) (Cheng et al., 2020)

Karakteristik PIN ditandai dengan perubahan morfologik dengan arsitektur dapat berupa pola flat, tufting, mikropapiler. Duktus dan asinus dilapisi sel-sel besar, cenderung monoton, rasio inti sitoplasma meningkat, nukleoli prominen, kromatin kasar, menggumpal, biasanya di membrane inti, memberikan gambaran kebiruan bila diamati dengan pembesaran lemah. (Amin & Tickoo, 2016; Cheng et al., 2020; Humphrey et all, 2016)

II.2.3 Adenokarsinoma Prostat

Adenokarsinoma prostat adalah tumor ganas epithelial prostat invasif yang terdiri dari sel-sel sekretorik. Keganasan prostat paling banyak adalah Adenokarsinoma Prostat, sekitar 95% dari seluruh keganasan prostat. Paling sering terletak di zona perifer (85%) terutama pada bagian posterior dan posterolateral atau zona transisional (15%). (DeVita et all, 2018; Epstein, 2012; Humphrey et all, 2016)

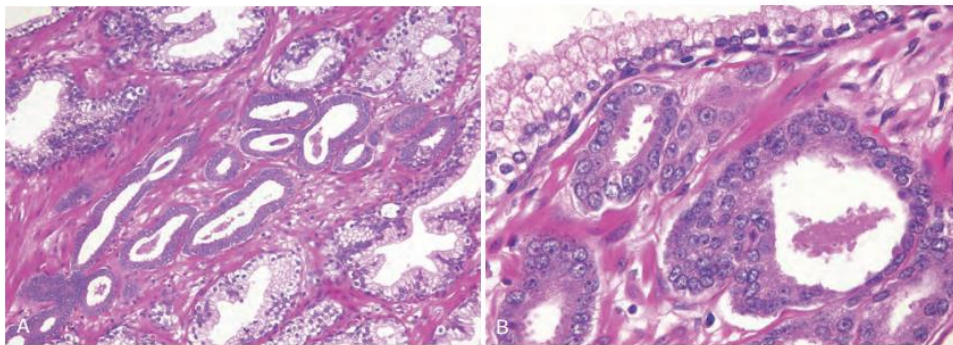
Jalur independen-AR (Androgen Receptor) termasuk faktor pertumbuhan peptida alternatif termasuk mengubah faktor pertumbuhan- β (TGF- β), faktor pertumbuhan epidermal (EGF), fibroblast faktor pertumbuhan (FGF) dan faktor pertumbuhan seperti insulin (IGF). Faktor

peptida ini membantu memfasilitasi proliferasi sel epitel prostat yang diatur oleh AR melalui sebuah proses yang disebut 'cross-talk'. Misalnya, EGF, bersama reseptor tirosin kinase EGF-1 (EGFR, HER1) terkait membrannya, terlibat dalam motilitas dan invasi sel kanker melalui peningkatan migrasi melalui penghalang matriks ekstraseluler, membran basal dan kemudian proliferasi seluler berikutnya. ErbB2 (HER2), anggota keluarga EGFR, diregulasi di CRPC dan telah dikaitkan dengan aktivasi transkripsi androgen-independen AR dan ekspresi PSA yang meningkat berikutnya. (Bott Simon RJ & Ng Keng Lim, 2021)

Salah satu yang diduga menyebabkan kanker prostat adalah mutasi pada gen reseptor androgen. Sensitivitas reseptor androgen pada tiap individu normal berbeda tergantung dari beberapa panjang pengulangan kodon CAG yang mengkode glutamine. Glutamine ini yang mempengaruhi sensitivitas reseptor androgen. Ras Asia dengan pengulangan CAG terpanjang mempunyai sensitivitas reseptor androgen. Ras Asia dengan pengulangan kodon CAG terpanjang mempunyai sensitivitas terendah terhadap hormon androgen, sedangkan ras Afro-American memiliki pengulangan kodon CAG terpendek dan sensitivitas tertinggi terhadap hormon androgen, sehingga meningkatkan resiko kanker prostat. (Epstein, 2012; Kumar et al., 2021)

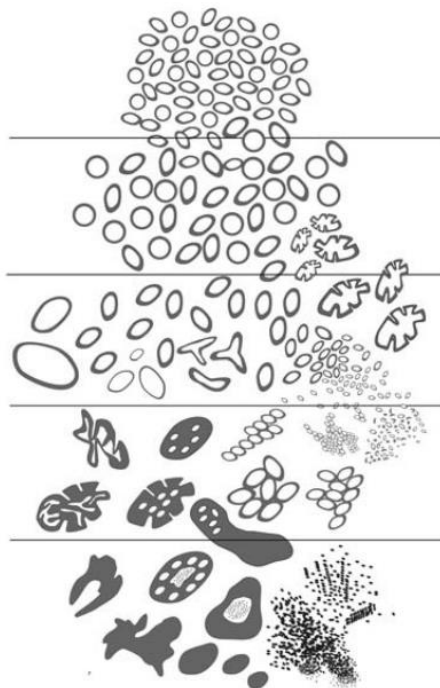
Mutasi gen somatik yang terjadi pada karsinoma prostat dapat disebabkan oleh *chromosomal loss*, amplifikasi maupun translokasi. MSR 1, NKX3 dan N33 adalah tumor adalah supresor gen yang hilang karena delesi pada kromosom 8. Mutasi atau hilangnya gen MSR1 menimbulkan gangguan fungsi makrofag sehingga organ termasuk prostat lebih rentan

terhadap oksidatif stress yang merupakan salah satu inisiator karsinoma prostat. Amplifikasi kromosom dapat terjadi pada kromosom 8q yang mengandung gen MYC (onkogen) dan pada kromosom Xq11-13 yang mengkode reseptor androgen. Salah satu contoh trans lokasi kromosom pada karsinoma prostat adalah fusi dari TMPRSS2:ERG. ERG adalah salah satu gen yang termasuk dalam keluarga gen ETS (suatu faktor transkripsi). Fusi ini menyebabkan gen ETS dikendalikan oleh promotor TMPRSS2 yang adalah promotor regulasi androgen, sehingga menyebabkan overekspresi gen ETS. Over ekspresi gen ini memuat sel epitel prostat menjadi lebih inisiatif dan hal ini diduga melalui regulasi matriks metaloprotease. Pada karsinoma prostat juga terjadi modifikasi epigenetik dan salah satu yang tersering adalah hipermetilasi dari gen glutathione S-transferase (GSTP1) yang menurunkan ekspresi GSTP1. GSTP1 adalah gen yang terdapat pada kromosom 11q13 dan merupakan bagian da jalur pencegah kerusakan yang disebabkan oleh berbagai karsinogen. Modifikasi epigenetik terhadap gen GSTP1 ini juga menyebabkan beberapa gen lain menjadi non aktif, seperti PTEN, Rb, p16/INK4a, MLH1, MSH2 dan APC sehingga mempermudah terjadi karsinoma prostat. (Epstein, 2012; Humphrey et al, 2016; Kumar et al., 2021)



Gambar 6. Adenokarsinoma prostat. (Kumar et al., 2021)

Diagnosis histopatologi adenokarsinoma prostat selama ini berdasarkan arsitektur, sitologinya (atipia inti, hiperkromatik, nukleoli prominen, sitoplasma amphopilik), komponen intraluminal, glomerulasi, mikronodul kolagenous, invasi neural dan pertumbuhan ke jaringan adiposa. Gambaran Histopatologi di atas berbeda-beda pada berbagai tingkatan grading. (Amin & Tickoo, 2016; Humphrey et all, 2016; Rosai, 2018)



Gambar 7. Diagram skematik penilaian Gleason. (Humphrey, 2017)

Sistem penilaian Gleason saat ini banyak digunakan sebagai sistem penilaian untuk evaluasi adenokarsinoma prostat. Gleason grade groups memainkan peran penting dalam menentukan prognosis dari adenokarsinoma prostat. Pola ini dibagi dalam lima pola arsitektur. Pola 1 jarang ditemui, menggambarkan nodul yang berbatas tegas, terdiri dari kelenjar-kelenjar yang tersusun padat, ukuran dan bentuk relatif seragam. Pola 2 nodul berbatas tegas dengan infiltrasi minimal, bentuk dan ukuran kelenjar mulai bervariasi, menggambarkan kelenjar berukuran lebih besar, bentuk bulat dan oval, tersusun lebih longgar dibanding pola 1. Pola 3 yang paling sering ditemui, menggambarkan kelenjar yang lebih infiltratif, ukuran dan bentuk makin bervariasi, umumnya kecil-kecil, bentuk angular, ireguler, jarak antar kelenjar bervariasi. Sama halnya dengan pola 2, dapat ditemukan kelenjar infiltratif di antara jaringan yang non neoplastik. Kadang ditemui gambaran kelenjar maligna yang bercabang membentuk huruf U dan Y, dikategorikan sebagai fusi dan tetap dimasukkan dalam pola 3. Pola 4 menggambarkan kelenjar yang sulit dikenali, lumen *poorly-formed*, berfusi, atau pola kelenjar *cribriform* (termasuk pola glomeruloid) dan hipernefromatoid. Pola 5 terdiri dari sarang solid, ditemukan sel-sel individual, sel-sel tersusun *cords*, atau dijumpai sarang solid maupun bentukan *cribriform* yang disertai nekrosis. Bentukan *rossette*, komedo nekrosis juga dikelompokkan dalam pola 5. (Humphrey et al, 2016; Sehn, 2018)

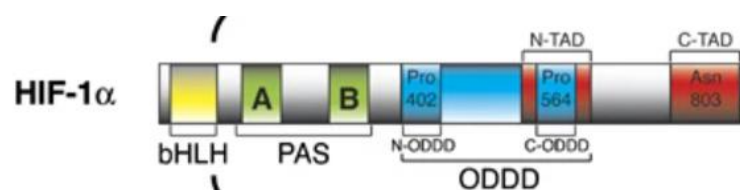
Dapat ditemukan lebih dari satu pola pada tumor, namun hanya dua pola paling dominan yang dilaporkan dalam skor *Gleason*. Skor *Gleason* diperoleh dari penjumlahan pola yang paling dominan pertama (primer) dan pola terburuk (sekunder). Hasil penjumlahan ini kemudian dikelompokkan dalam lima *Grade* (Epstein, 2018; Humphrey et al, 2016; Kryvenko & Epstein, 2016) :

- a. *Grade Group 1* (Skor *Gleason* ≤ 6): Kelenjar individual, *well-formed* (semua gambaran dengan pola primer dan sekunder, pola 1, 2 atau 3).
- b. *Grade Group 2* (Skor *Gleason* $3 + 4 = 7$): Dominan kelenjar *well-formed*, sedikit komponen kelenjar yang berfusi/*cribriform/poorly-formed*.
- c. *Grade Group 3* (Skor *Gleason* $4 + 3 = 7$): Dominan kelenjar yang berfusi/*cribriform/poorly-formed* dengan sedikit kelenjar *well-formed* (untuk kasus dengan lebih dari 95% kelenjar yang berfusi/*cribriform/poorly-formed* atau tanpa bentukan kelenjar pada *core needle* atau Prostatiktomi radikal, komponen kelenjar *well-formed* yang kurang dari 5% tidak dijumlahkan dalam skor).
- d. *Grade Group 4* (Skor *Gleason* 8): Hanya terdapat kelenjar yang berfusi/*cribriform/poorly-formed* (pola 4 + 4) atau dominan kelenjar *well-formed* dengan sedikit komponen yang tidak memiliki kelenjar (pola 3 + 5), atau dominan area tanpa kelenjar disertai sedikit komponen kelenjar *well-formed* (pola 5 + 3).
- e. *Grade Group 5* (Skor *Gleason* 9-10): Sedikit bentukan kelenjar atau nekrosis dengan atau tanpa kelenjar berfusi/*cribriform/poorly-formed* (pola 5 + 4 atau pola 5 + 5).

Low grade Prostatic adenocarcinoma (LGPAC) terdiri dari Gleason grade group 1 dan 2, sementara *high grade Prostatic adenocarcinoma (HGPAC)* terdiri dari Gleason group 3, 4 dan 5. (Humphrey, 2017; Sun et al., 2021)

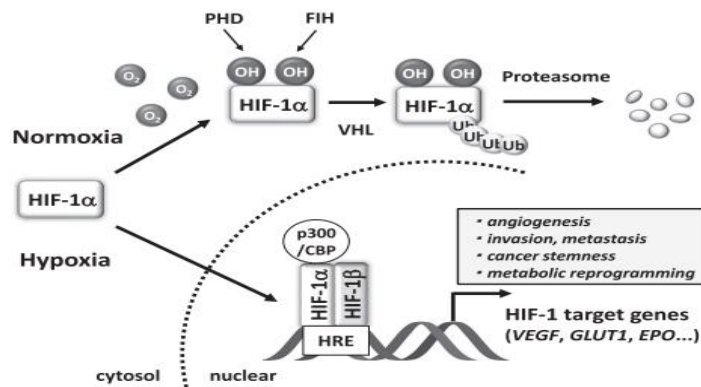
II.3 Hypoxia inducible factor 1 alpha (HIF-1 α)

Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) adalah pengatur utama respon terhadap hipoxia, terdiri dari dua sub unit yaitu HIF-1 α dan HIF-1 β (Frost et al., 2021; Weidemann & Johnson, 2008).



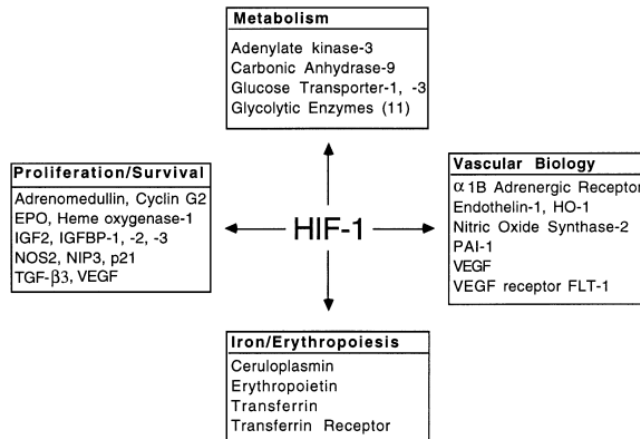
Gambar 8. Struktur HIF-1 α . (Weidemann & Johnson, 2008)

HIF-1 α termasuk dalam superfamili bHLH-PAS dari protein yang mengandung-domain basic-helix-loop-helix (bHLH) dan PER-ARNT-SIM (PAS) yang terlibat dalam pengikatan DNA dan dimerisasi. HIF-1 α juga mengandung domain oxygen-dependent degradation (ODDD) dan dua domain transaktivasi (N-TAD dan C-TAD) (Semenza, 2007). Domain ODDD berfungsi dalam regulasi stabilitas oksigen. C-TAD berinteraksi dengan koaktivator seperti CBP/p300 memodulasi transkripsi gen pada saat hipoksia. N-TAD bertanggung jawab menstabilisasi HIF-1 α terhadap degradasi. (Masoud & Li, 2015)



Gambar 9. Jalur pensinyalan HIF-1.(Ikeda & Kakeya, 2021)

Studi sebelumnya telah menunjukkan HIF-1 α di regulasi lewat jalur pensinyalan PI3K/AKT/mTOR dan PI3K/AKT/FRAP (Z. Zhang et al., 2018). Pada kondisi normoksia HIF-1 α terdegradasi dengan cepat. Pertama, protein HIF-1 α dikenali oleh protein prolyl hidroksilase (PHD), yang menghidroksilat prolin (OH) dalam domain degradasi yang bergantung pada oksigen. Prolin terhidroksilasi dikenali oleh protein von Hippel-Lindau (VHL) dan ubiquitinated (Ub) untuk didegradasi oleh proteasome (Curtis et al., 2016; Frost et al., 2021; Masoud & Lin, 2015; Q. Zhang et al., 2021). Dalam kondisi hipoksia HIF-1 α masuk ke dalam inti, kemudian berasosiasi dengan HIF-1 β di mana mereka membentuk heterodimer, berikatan dengan hipoksia elemen responsif (HRE) di DNA dan berfungsi sebagai faktor transkripsi yang dapat menginduksi ekspresi dari ratusan gen yang terkait dengan metabolisme, angiogenesis, invasi dan survival sel. (Marignol et al., 2008; Tran et al., 2020; Weidemann & Johnson, 2008)



Gambar 10. Gen target HIF-1. (Semenza, 2001)

Hipoksia menginduksi reseptor hormon steroid seperti OATP1B3 yang akan meningkatkan androgen hepatosit yang menginduksi DHT kemudian meregulasi AR lewat jalur PI3K / AKT. AR di sitoplasma kemudian masuk ke inti sel dan berikatan dengan AR-V7 dari HIF-1 α . Peningkatan HIF-1 α heterodimerization dengan AR-V7 sebagai alternatif untuk meningkatkan regulasi pensinyalan AR. (Jinna et al., 2022)

HIF-1 α telah muncul sebagai faktor transkripsi penting dalam biologi kanker payudara dan kanker prostat, dan dinyatakan dalam tahap awal karsinogenesis mammae dan prostat. Ekspresinya berkorelasi dengan diagnostik dan indikator prognostik untuk kekambuhan dini dan penyakit metastatik, sehingga membuat HIF-1 α potensial biomarker prognostik dalam penilaian proteomik kanker payudara dan prostat. Penelitian Kimbro dan Simons menemukan bahwa kanker prostat berkembang sejalan dengan peningkatan kepadatan pembuluh darah (microvessel) intraductal

sebagai fungsi grading tumor yang bisa dikoordinasikan dengan peningkatan hipoksia dan produksi VEGF (Kimbrow & Simons, 2006).

PIN merupakan lesi premaligna yang merupakan precursor adenokarsinoma prostat. Beberapa proses antara lain penuaan seluler, stres oksidatif serta perubahan lingkungan mikro terkait dengan perkembangan PIN menjadi adenokarsinoma yang bisa memakan waktu puluhan tahun. HIF-1 α telah terbukti meningkat pada beberapa kanker manusia, daerah hipoksia ditemukan pada adenokarsinoma prostat lokal. peningkatan HIF-1 α dan VEGF terlihat pada pasien dengan adenokarsinoma prostat. Meskipun telah ada penelitian sebelumnya tentang peningkatan HIF-1 α pada PIN pada hewan coba, tapi perannya belum dapat diketahui secara pasti. (Abu el Maaty et al., 2022)

Jalur pensinyalan yang diinduksi HIF-1 termasuk HIF-1 α mempromosikan angiogenesis dengan cara meningkatkan VEGF serta bFGF, dan itu berkontribusi pada perkembangan berbagai penyakit hiperplastik termasuk BPH. (Chen et al., 2019)

II.4. Kerangka Teori

