

KARYA TULIS ILMIAH

**HUBUNGAN EKSPRESI *HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR* (HIF) - 1 α
TERHADAP DERAJAT DIFERENSIASI KANKER KOLOREKTAL**

Disusun untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Derajat
Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta



Disusun oleh
DWI YULIANNISA AMRI
20100310133

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER,
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA**

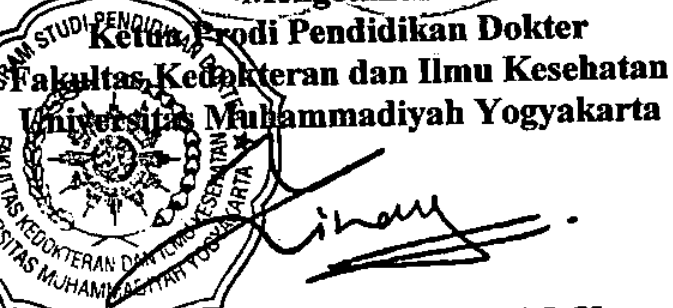
2014

HALAMAN PENGESAHAN KTI

**EKSPRESI *HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR* (HIF) - 1 α
DERAJAT DIFERENSIASI KANKER KOLOREKTAL**

elah diseminarkan dan diuji pada tanggal

Januari 2014



PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dwi Yuliannisa Amri

NIM : 20100310133

Program Studi :S1 – Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Karya Tulis Ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri dan belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir Karya Tulis Ilmiah ini.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan Karya Tulis Ilmiah

HALAMAN PERSEMBAHAN

Karya Tulis Ilmiah ini saya persembahkan untuk:

Allah SWT

Rasulullah SAW

Orang tuaku,

Amri dan Ibunda Nurhasanah

Kakakku,

Rian Aditya Amri

Dosen pembimbing kami,

dr. Indrayanti Sp. PA,

Almamaterku,

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

MOTTO

Menuntut ilmu wajib atas tiap muslim (baik muslimin maupun muslimah).

(HR. Ibnu Majah)

Barangsiapa yang menghendaki dunia, maka hendaknya dia berilmu. Dan barangsiapa yang menghendaki akherat, maka hendaknya dia berilmu. Dan barangsiapa yang menghendaki dunia akherat, maka hendaknya dia berilmu.

(HR. Imam Syafi'i)

“Jadilah engkau orang yang berilmu (pandai), atau orang yang belajar, atau orang yang mau mendengarkan ilmu, atau orang yang menyukai ilmu. Dan janganlah engkau menjadi orang yang kelima maka kamu akan celaka.

(H.R. Baehaqi)

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

Untaian rasa syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT Tuhan yang Maha Sempurna, yang telah memberikan hidayah dan kekuatan sehingga penulis mampu menyelesaikan karya tulis dengan judul "*Hubungan Ekspresi Hypoxia Inducible Factor (HIF)-1 α Terhadap Derajat Diferensiasi Kanker Kolorektal*". Shalawat dan salam selalu dihaturkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga serta para sahabat, tabiin, tabi'ut, dan pengikutnya hingga akhir zaman. Pada kesempatan ini, ijinilah penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah berperan serta dalam membantu penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini. Ucapan terima kasih diberikan kepada:

1. Allah SWT, yang telah melimpahkan berkah, rahmat serta karunia Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini,
2. dr. H. Ardi Pramono, Sp.An. selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta,
3. dr. Alfaina Wahyuni, Sp. OG., M. Kes selaku Ketua Prodi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta,
4. dr. Siti Aminah, Sp.KK. M.Kes. selaku penanggung jawab blok Biostatistik dan Metopen,

5. dr. Indrayanti, Sp.PA, selaku pembimbing KTI kami yang telah bersedia membagi waktu, ilmu, bimbingan dan pengalamannya yang sangat bermanfaat untuk penulis sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan,
 6. Ayahanda Amri dan Ibunda Nurhasanah, selaku orang tua penulis yang telah memberikan dukungan, pengorbanan dan doa yang tiada pernah putus untuk penulis,
 7. Untuk sahabat dan partner KTI Khairunisa, Nungky Kescandra dan Raditya Priambodo,
 8. Untuk sahabat Dita Anisa F., Ghinna Septiana Pratiwi, Shintia Wulandari, Wa Ode Kasriyanti Munifa dan Widarti Pujiasih terima kasih untuk semua bantuan, dukungan dan doanya,
 9. Untuk teman seperjuangan prodi Pendidikan Dokter angkatan 2010,
 10. Seluruh staf dan karyawan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta,
 11. Semua pihak yang tidak mungkin disebutkan namanya satu persatu.
- Penulis sadar bahwa karya ini masih jauh dari sempurna, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan. Semoga Karya Tulis ini dapat bermanfaat.
- Amin.

وَعَلَيْكُمْ لِسْلَامٌ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

Yogyakarta, Januari 2014

Penulis

DAFTAR ISI

KARYA TULIS ILMIAH.....	i
HALAMAN PENGESAHAN KTI.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
MOTTO	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTARTABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah	7
C. Tujuan Penelitian	7
1. Tujuan Umum.....	7
2. Tujuan Khusus.....	8
D. Manfaat Penelitian	8
E. Keaslian Penelitian.....	8
Bab II.....	10
TINJAUAN PUSTAKA	10
A. Tinjauan Pustaka	10
B. <i>Hypoxia-Inducible Factor(HIF)-1α</i>	26
B. Kerangka Konsep.....	37
C. Hipotesis.....	38
BAB III	39

METODE PENELITIAN.....	39
A. Desain Penelitian.....	39
B. Populasi dan Sampel Penelitian	39
C. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	41
D. Lokasi dan Waktu Penelitian	42
E. Variabel Penelitian.....	42
F. Definisi Operasional.....	43
G. Alat dan Bahan Penelitian.....	44
H. Jalannya Penelitian.....	45
I. Uji Validitas dan Reliabilitas	48
J. Analisis Data	49
BAB IV	50
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	51
A. Deskripsi Data Penelitian.....	51
B. Deskripsi Variabel Penelitian.....	52
C. Hasil Penelitian	54
D. Pembahasan.....	57
BAB V.....	67
KESIMPULAN DAN SARAN.....	67
A. Kesimpulan	67
B. Saran.....	67
DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN 1	74
LAMPIRAN 2	75

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor Risiko Kanker Kolorektal.....	14
Tabel 2. Penentuan Stadium Kanker Kolorektal Berdasarkan Sistem TNM.....	26
Tabel 3. Karakteristik Subjek.....	51
Tabel 4. Hubungan Karakteristik Subjek Terhadap Ekspresi HIF-1 α	52
Tabel 5. Karakteristik Tingkat Derajat Diferensiasi Kolorektal.....	53
Tabel 6. Karakteristik Ekspresi <i>Hypoxia Inducible Factor</i> (HIF) -1 α	54
Tabel 7. Hubungan HIF-1 α Terhadap Derajat Diferensiasi Tumor.....	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi <i>Colon</i> dan <i>Rectum</i>	11
Gambar 2. Karsinogenesis Kanker Kolorektal:.....	18
Gambar 3. Derajat Diferensiasi Kanker Kolorektal.....	23
Gambar 4. Domain Struktur Dari HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α , HIF-1 β	28
Gambar 5. Regulasi HIF-1 α	30
Gambar 6. Skema Alur Penelitian.....	50
Gambar 7. Mikroskopis Pulasan <i>Hematoxilin Eosin</i> Kanker Kolorektal	54
Gambar 8. Mikroskopis Kanker Kolorektal Pulasan Immunohistokimia.....	55
Gambar 9. Mekanisme Molekuler HIF-1 α Dimediasi IGF-1	62
Gambar 10. Downstream Signaling Of The IGF-1R.....	63
Gambar 11. Biologi Pertumbuhan Tumor.....	64
Gambar 12. Heterogenitas Tumor.....	65

*Hypoxia In
activate the transcr
biology. Intratum
overexpression, w
several cancer type
the world. The d
advanced Colorec
association the exp
CRC tissues.*

*The researc
sectional design. F
patients, who rece
We examined the r
hematoxylin eos
immunohistochemi*

*The result
slide's grade III.
expression is 22 sl
differentiation is
(42,5%), grade II
expression of HL
($p > 0.05$). Conclu
expression Hypox
differentiation in (*

Keyword: Immun

INTISARI

Hypoxia Inducible Factor 1 alpha (HIF-1 α) diketahui penting untuk mengaktivasi transkripsi gen yang terlibat dalam aspek penting dari biologi kanker. Hipoksia intratumoral dan perubahan genetik dapat menyebabkan ekspresi HIF-1 α berlebih, yang dihubungkan dengan peningkatan mortalitas pasien pada beberapa jenis kanker. Kanker kolorektal merupakan kanker ketiga yang paling banyak di dunia. Derajat diferensiasi tumor dapat digunakan sebagai faktor prognosis pada kanker kolorektal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi hubungan ekspresi HIF-1 α dengan derajat diferensiasi tumor pada jaringan kanker kolorektal.

Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental, berbentuk analitik komparatif dengan desain rancangan penelitian cross sectional. Sampel jaringan pada blok parafin dikumpulkan dari 30 pasien kanker kolorektal, yang melakukan operasi, antara Januari 2011 sampai Mei 2012. Kami melakukan pemeriksaan mikroskopik derajat diferensiasi tumor yang dipulas *hematoxylin eosin* dan pola ekspresi HIF - 1 α yang telah dipulas imunohistokimia.

Hasil penelitian ini didapatkan 19 preparat grade I, 7 preparat grade II, dan 4 preparat grade III. Ekspresi HIF-1 α positif pada 8 preparat dan 22 preparat negatif. Didapatkan perhitungan ekspresi HIF-1 α dan derajat diferensiasi tumor positif pada 2 preparat (10,5%) grade I, 3 preparat (42,5%) grade II, 3 preparat (75%) grade III. Hasil analisis hubungan ekspresi HIF-1 α dengan derajat diferensiasi tumor didapatkan nilai $p = 0,081$ ($p > 0,05$). Kesimpulan penelitian ini adalah tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi faktor *Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha* (HIF-1 α) dengan derajat diferensiasi tumor pada jaringan kanker kolorektal.

Kata Kunci : Imunohistokimia, Biologi Kanker, Hipoksia