

Original Research Paper

HUBUNGAN EKSPRESI HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR-1 ALFA (HIF-1 α) DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI PADA KARSINOMA PAYUDARA INVASIF

Agnes Dyah Christinahadi¹, Berti Julian Nelwan^{1,2*}, Muhammad Husni Cangara^{1,2}, Upik Anderiani Miskad^{1,2}, Gunawan Arsyadi¹, Mardiaty², Suryani Tawali³

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin

²Laboratorium Patologi Anatomi, Rumah Sakit Universitas Hasanuddin

³Departemen Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin

*Email Corresponding:

nelwanb@gmail.com

Page : 256-263

Kata Kunci :

Karsinoma,
payudara,
invasif,
derajat histopatologi,
hif-1 α

Keywords:

Carcinoma,
mammaria,
invasive,
histological grading,
hif-1 α

Published by:

Tadulako University,
Managed by Faculty of Medicine.
Email: healthytadulako@gmail.com
Phone (WA): +6285242303103
Address:
Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of
Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Karsinoma payudara merupakan salah satu penyakit keganasan terbanyak pada wanita di seluruh dunia. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan ekspresi HIF-1 α dengan derajat histopatologi pada karsinoma payudara invasif. Penelitian ini merupakan suatu penelitian *cross sectional* dengan menilai ekspresi HIF-1 α pada karsinoma payudara invasif derajat 1, 2 dan 3 yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit UNHAS Makassar mulai bulan April sampai Agustus 2023. Kami mengumpulkan dan mengelompokkan seluruh sampel yang memenuhi syarat berdasarkan pemeriksaan histopatologi sebagai karsinoma payudara invasif derajat 1, 2 dan 3. Kemudian mengumpulkan seluruh sampel yang memenuhi syarat untuk diambil blok parafinnya sesuai urutan berdasarkan nomor registrasi dan dilakukan pewarnaan imunohistokimia, kemudian mengelompokkan setiap kelompok tersebut berdasarkan skor ekspresi HIF-1 α . Hasil penelitian yang didapatkan, disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HIF-1 α dengan derajat histopatologi pada karsinoma payudara invasif, yaitu HIF-1 α terekspresi lebih kuat pada karsinoma payudara invasif derajat 3 daripada derajat 1 dan derajat 2.

ABSTRACT

Breast carcinoma is one of the most common malignancies in women throughout the world. The aim of this study was to determine the relationship between HIF-1 α expression and histopathological grade in invasive breast carcinoma. This study is a cross-sectional study assessing HIF-1 α expression in grade 1, 2 and 3 invasive breast carcinoma conducted at the Anatomical Pathology Laboratory at UNHAS Makassar Hospital from April to August 2023. We collected and grouped all eligible samples based on examination. histopathology as invasive breast carcinoma grades 1, 2 and 3. Then collect all samples that meet the requirements to have paraffin blocks taken in order based on registration number and carry out immunohistochemical staining, then group each group based on the HIF-1 α expression score. The research results obtained concluded that there was a significant difference in HIF-1 α expression with histopathological grade, namely that HIF-1 α was expressed more strongly in grade 3 invasive breast carcinoma than grade 1 and grade 2.

PENDAHULUAN

Payudara merupakan kelenjar aksesoris kulit yang terbentuk dari kelenjar keringat yang termodifikasi yang dapat mensekresikan susu pada masa laktasi.¹ Kanker adalah suatu kondisi dimana terjadi pertumbuhan sel yang tidak normal dan tidak terkendali yang dapat

menyerang dan menyebar ke struktur jaringan di sekitarnya. Kanker dapat terjadi di hampir seluruh bagian tubuh manusia. Dalam keadaan normal, sel-sel pada tubuh manusia dapat tumbuh dan membelah untuk membentuk sel-sel yang baru sesuai dengan kebutuhan yang diperlukan oleh tubuh.^{2,3}

Karsinoma payudara merupakan salah satu penyakit keganasan terbanyak pada wanita di seluruh dunia. Berdasarkan data *The Global Cancer Observatory 2020* menunjukkan ada 2.261.419 (11,7%) kasus baru yang terdeteksi dengan 684.999 (6,9%) kasus kematian setiap tahunnya. Di Indonesia karsinoma payudara berada di urutan pertama dengan insiden 68,8 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 22,4 per 100.000 penduduk berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2020. Data jumlah pasien dengan kasus karsinoma payudara pada Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada tahun 2022 sebanyak 136 kasus.

Karsinoma payudara bisa meningkat cepat pada usia lebih dari 30 tahun. Sekitar 75% karsinoma payudara ditemukan pada usia lebih dari 50 tahun dan 5% pada usia 40 tahun. Namun, karsinoma payudara dapat berkembang pada usia berapa pun, dari anak-anak hingga usia tua. Karsinoma payudara pada pria hanya terdapat 1% dibandingkan pada wanita.^{4,5}

Pada karsinoma payudara ditemukan mayoritas sekitar 90% bersifat unifokal dan 3% dapat menyebar masif atau multifokal. Karsinoma payudara dapat terjadi pada kuadran payudara manapun dengan frekuensi yang lebih tinggi yaitu 50% terjadi pada kuadran luar atas. Sekitar 0,1% karsinoma payudara ditemukan sebagai tumor metastasis aksila tanpa tumor primer payudara yang jelas.^{4,6}

Invasive Breast Carcinoma (IBC) adalah neoplasma maligna yang berasal dari sel epitel kelenjar payudara sedangkan *Invasive Breast Carcinoma (IBC) of No Special Type (NST)* adalah kelompok karsinoma payudara invasif yang tidak dapat diklasifikasikan secara morfologis dalam tipe histologi tertentu. Sebagian besar karsinoma payudara merupakan IBC-NST, dimana karakteristik prognostik serta penatalaksanaannya sama atau sedikit lebih buruk. Penyebab karsinoma

payudara adalah multifaktorial. Sebagian besar penelitian menunjukkan faktor resiko seperti genetik (BRCA1 dan BRCA2), hormonal (estrogen dan progesteron), faktor reproduksi, dan diet tinggi lemak disertai kurangnya aktivitas fisik atau obesitas.^{6,7}

Prognosis karsinoma payudara dapat dipengaruhi beberapa faktor, antara lain derajat histologi tumor, invasi pembuluh darah, dan status metastasis pada kelenjar getah bening. Skoring derajat histologi tumor payudara invasif, dihitung dengan berdasarkan 3 komponen diantaranya bentuk kelenjar, pleomorfisme inti dan jumlah aktivitas mitosis (yang ditemukan dalam 10 lapang pandang besar dengan lensa objektif 40x).⁷

Sebagian besar tumor solid terjadi pada manusia, mekanisme adaptasi terhadap kondisi kekurangan oksigen jaringan adalah melalui aktivitas hypoxia-inducible factors (HIF-1 and HIF-2). Ekspresi berlebih dari HIF-1 telah terkonfirmasi pada kebanyakan tumor solid, seperti tumor ovarium, kandung kemih, uterus, payudara, usus besar, otak, pankreas, ginjal, dan prostat.^{8,9}

Hipoksia adalah suatu keadaan di mana oksigenasi tidak tersedia dalam jumlah yang cukup pada jaringan untuk mempertahankan homeostasis yang memadai.¹⁰ Jenis-jenis hipoksia yang dapat dibedakan menjadi 4, yaitu sebagai berikut: hipoksia hipoksemik, hipoksia anemia, hipoksia stagnan, hipoksia histotoksik.¹¹

Berbagai jenis hipoksia dapat mempengaruhi HIF-1 dengan cara yang berbeda. Sebagai contoh, hipoksia hipoksemik dapat menyebabkan peningkatan ekspresi HIF-1, sedangkan hipoksia anemik dapat menyebabkan penurunan ekspresi HIF-1.¹² Selain itu, respons berbagai jenis sel terhadap hipoksia dapat bervariasi tergantung pada tingkat ekspresi dan aktivitas HIF-1.¹³

HIF-1 merupakan suatu faktor transkripsi heterodimer yang terdiri dari subunit HIF-1 β yang diekspresikan secara konstitutif (yang

dikenal juga sebagai translocator nuklir reseptor hidrokarbon aril (ARNT) dan subunit HIF-1 α yang dikontrol secara ketat. HIF-1 α digunakan sebagai penanda jaringan hipoksia yang stabilitas dan aktivitasnya dapat meningkat pada kondisi hipoksia dan dapat terdeteksi pada kebanyakan jenis kanker. Pada kanker payudara invasif, ekspresi HIF-1 α dapat meningkat sekitar 24 hingga 56% yang berhubungan dengan peningkatan ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), angiogenesis dan metastasis ke kelenjar getah bening.^{8,14}

Jalur HIF-1 tidak hanya diatur oleh konsentrasi oksigen, akan tetapi karena adanya stimulasi hypoxia-independent growth factor, hilangnya fungsi tumor suppresor, dan aktivasi onkogenik telah dilaporkan dapat mempengaruhi aktivitas HIF-1 α .^{8,14}

Maka dari itu perlu untuk dilakukan penelitian mengenai hubungan ekspresi HIF-1 α dengan derajat histopatologi pada karsinoma payudara invasif. Penelitian ekspresi HIF-1 α pada karsinoma payudara invasif dengan menggunakan sampel di Makassar belum pernah dilakukan.

BAHAN DAN CARA

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu penelitian *cross sectional* dengan menilai ekspresi HIF-1 α pada karsinoma payudara invasif derajat 1, 2 dan 3. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar mulai bulan April sampai Agustus 2023.

Subjek Penelitian

Populasi penelitian ini adalah sediaan blok paraffin asal jaringan reseksi mastektomi yang dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan Laboratorium Sentra Diagnostik Patologia Makassar yang didiagnosis sebagai karsinoma payudara invasif derajat 1, 2 dan 3 dengan pewarnaan

Hematoxylin-Eosin. Sampel yang ada adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi berdasarkan urutan masuk jaringan dari bulan Juni 2022 mundur ke belakang sampai jumlah sampel terpenuhi.

Kriteria inklusi adalah sampel pasien yang terdiagnosa sebagai karsinoma payudara invasif derajat 1, 2 dan 3 dan dikirimkan ke laboratorium patologi anatomi fakultas kedokteran Universitas Hasanudin dan Sentra Diagnostik Patologia Makassar. Kriteria eksklusinya adalah sampel pasien dengan blok paraffin jaringan reseksi mastektomi karsinoma payudara invasif yang habis potong dan rusak saat diproses ulang dengan pemeriksaan imunohistokimia.

Alokasi Subjek

Pertama, kami mengumpulkan dan mengelompokkan seluruh sampel yang memenuhi syarat berdasarkan pemeriksaan histopatologi sebagai karsinoma payudara invasif derajat 1, 2 dan 3. Kemudian mengumpulkan seluruh sampel yang memenuhi syarat untuk diambil blok paraffinnya sesuai urutan berdasarkan nomor registrasi dan dilakukan pewarnaan imunohistokimia, kemudian mengelompokkan setiap kelompok tersebut berdasarkan skor ekspresi HIF-1 α .

Prosedur Pewarnaan Imunohistokimia

Langkah-langkah yang dilakukan sebagai berikut: Pertama, jaringan dalam blok paraffin dipotong dengan ukuran 4-5 μ m dan direkatkan pada kaca objek poly-L-lysine dan kemudian dilakukan deparafinisasi dengan xylene dan rehidrasi menggunakan alkohol dan konsentrasinya ditingkatkan secara bertahap. Kedua, dilakukan pewarnaan imunohistokimia menggunakan metode standar *avidin-biotin peroksidase complex* (ABC). Ketiga, slide yang belum diwarnai, diinkubasi dengan *peroxidized-1* selama 5 menit dalam suhu ruang, setelah itu dilanjutkan dengan prosedur standar *avidin-biotin peroksidase complex* (ABC). Keempat,

dilakukan pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibodi poliklonal HIF-1 α *concentrated* dengan dilusi 1:200. Selanjutnya langkah kelima, hasil pewarnaan imunohistokimia dievaluasi untuk dilakukan skoring dengan menggunakan mikroskop cahaya oleh dua orang ahli patologi dan peneliti.

Definisi

Derajat histopatologi karsinoma payudara invasif adalah suatu derajat histopatologi pada jaringan lesi ganas sel epitel asini dan duktuli kelenjar mamma dengan inti yang atipik, pleomorfik, nukleoli prominen, yang tumbuh infiltratif ke stroma dan jaringan sekitar, yang ditentukan berdasarkan total skor dari bentuk tubular, pleomorfisme inti dan jumlah aktivitas mitosis dengan menggunakan metode semikuantitatif “*Elston and Ellis modification of the Scarff-Bloom- Richardson*” diperoleh melalui pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE) yang dilihat dengan mikroskop cahaya.

Ekspresi HIF-1 α adalah akumulasi protein pada inti sel tumor akan berwarna coklat yang dideteksi dengan metode pewarnaan imunohistokimia. Imunoekspresi dihitung dengan menggunakan sistem skoring berdasarkan intensitas warna yang terwarnai pada inti sel tumor dan proporsi area yang terwarnai, terdiri dari negatif (skor 0-2) dan positif (skor 3-9).

Analisis Data

Kami menggunakan software statistics SPSS versi 26.0 untuk analisis data. Analisis univariat disajikan berupa jumlah dan persentase. Analisis bivariat yaitu pola ekspresi HIF-1 α pada pasien karsinoma payudara invasif derajat 1, 2 dan 3 yang dinilai menggunakan uji chi-square.

HASIL

Jumlah seluruh sampel yang didapatkan adalah sebanyak 80 sampel, terdiri dari pasien

karsinoma payudara invasif derajat 1, 2 dan 3. Karakteristik subjek dapat dilihat pada tabel 1.

Dari total 80 sampel, usia <50 tahun didapatkan 37 orang (46,3%) dan usia \geq 50 tahun 43 orang (53,8%). Dari hasil evaluasi histopatologi didapatkan 24 sampel (30%) yang didiagnosis sebagai derajat 1, 26 sampel (32,5%) derajat 2 dan sebanyak 30 sampel (37,5%) derajat 3. Berdasarkan hasil dari ekspresi imunohistokimia HIF-1 α diperoleh ada sebanyak 51 sampel (63,7%) yang mengekspresikan HIF-1 α positif, dan sebanyak 29 sampel (36,3%) yang mengekspresikan HIF-1 α negatif.

Tabel 1. Karakteristik Subjek

| Karakteristik | Jumlah | Persentase |
|--|--------|------------|
| Usia | | |
| <50 tahun | 37 | 46.3% |
| \geq 50 tahun | 43 | 53.8% |
| Derajat Histopatologi | | |
| Derajat 1 | 24 | 30.0% |
| Derajat 2 | 26 | 32.5% |
| Derajat 3 | 30 | 37.5% |
| Ekspresi HIF-1α | | |
| Positif | 51 | 63.7% |
| Negatif | 29 | 36.3% |

Sumber: Data Primer

Berdasarkan Tabel 2, telah dilakukan uji *chi-square* untuk menilai hubungan antara ekspresi HIF-1 α dengan derajat histopatologi pada karsinoma payudara invasif, dengan hasil $p=0.002$ ($p<0.05$) yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi HIF-1 α dengan derajat histopatologi pada karsinoma payudara invasif. Selain itu, pada uji tabel silang, kami menemukan terdapat kelompok sampel dengan derajat histopatologi 3 paling banyak memiliki ekspresi HIF-1 α yang positif (51%) pada kasus ini.

Pada kelompok karsinoma payudara invasif derajat 1 sebanyak 24 sampel, ditemukan ada 10 sampel (19,6%) menunjukkan ekspresi HIF-1 α positif, dan 14 sampel (48,3%) menunjukkan ekspresi HIF-1 α negatif.

Tabel 2. Hubungan Ekspresi HIF-1 α dengan Derajat Histopatologi pada Karsinoma Payudara Invasif

| Ekspresi HIF-1 α | Derajat Histopatologi | | | Total n (%) | Nilai p |
|-------------------------|-----------------------|------------------|------------------|-----------------|---------|
| | Derajat 1 | Derajat 2 | Derajat 3 | | |
| Positif | 10 (19.6) | 15 (29.4) | 26 (51.0) | 51 (100) | 0.002* |
| Negatif | 14 (48.3) | 11 (37.9) | 4 (13.8) | 29 (100) | |
| Total, n (%) | 24 (30) | 26 (32.5) | 30 (37.5) | 80 (100) | |

Sumber: Data Primer

Pada kelompok karsinoma payudara invasif derajat 2 sebanyak 26 sampel, ditemukan 15 sampel (29,4%) menunjukkan ekspresi HIF-1 α positif, dan 11 sampel (37,9%) menunjukkan ekspresi HIF-1 α negatif. Sedangkan pada kelompok karsinoma payudara invasif derajat 3 sebanyak 30 sampel, ditemukan 26 sampel (51,0%) yang menunjukkan ekspresi HIF-1 α positif, dan terdapat 4 sampel (13,8%) yang menunjukkan ekspresi HIF-1 α negatif.

PEMBAHASAN

Studi ini menilai bagaimana hubungan ekspresi HIF-1 α dengan derajat histopatologi karsinoma payudara invasif. Terdapat total sampel sebanyak 80 sampel yang berasal dari sampel jaringan reseksi mastektomi dengan diagnosis karsinoma payudara invasif derajat 1, 2 dan 3 dengan pewarnaan Hematoksilin Eosin yang dikumpulkan dalam penelitian ini. Karakteristik usia pasien dalam penelitian ini dibagi dalam 2 kelompok berdasarkan prevalensi karsinoma payudara, yaitu usia <50 tahun dan \geq 50 tahun. Pada hasil ditemukan sampel terbanyak pada kelompok usia \geq 50 tahun. Hasil ini sejalan dengan prevalensi

yang dilaporkan pada Lukasiewicz et al., 2021 bahwa sekitar 80% pasien kanker payudara berusia \geq 50 tahun dan lebih dari 40% di antaranya berusia lebih dari 65 tahun. Sebagian besar kasus karsinoma payudara yang terdiagnosis terjadi pada wanita berusia 50 tahun dan risikonya dapat meningkat seiring bertambahnya usia. Risiko karsinoma payudara meningkat 1,5% pada usia 40 tahun, 3% pada usia 50 tahun, dan lebih dari 4% pada usia 70 tahun. Hal ini dikaitkan dengan adanya peningkatan karsinogenesis dan akumulasi modifikasi sel sepanjang waktu.^{15,16}

Analisis bivariat korelasi berupa uji *chi-square* dilakukan pada penelitian ini untuk menilai hubungan antara ekspresi HIF-1 α dengan derajat histopatologi pada karsinoma payudara invasif. Dari hasil analisis didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi HIF-1 α dengan derajat histopatologi pada karsinoma payudara invasif dengan nilai p=0,002. Dari hasil penelitian ditemukan adanya ekspresi HIF-1 α pada 26 dari 30 sampel karsinoma payudara derajat 3 (86,6%), 15 dari 26 sampel karsinoma payudara derajat 2 (57,6%), dan 10 dari 24 sampel karsinoma payudara derajat 1 (41,6%). Hasil tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi derajat histopatologi pada karsinoma payudara, maka semakin tinggi kemungkinan ditemukan adanya ekspresi HIF-1 α .

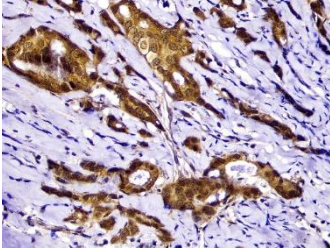
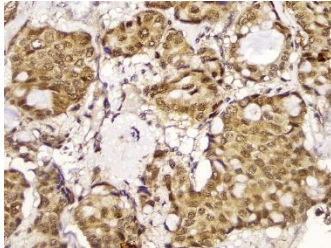
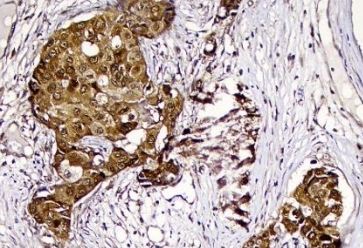
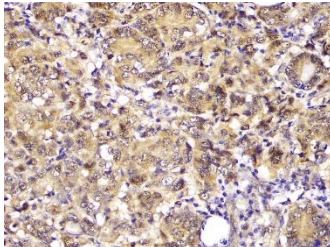
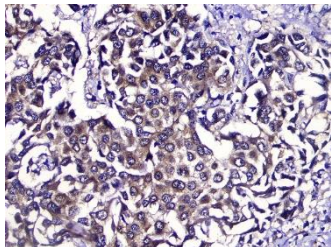
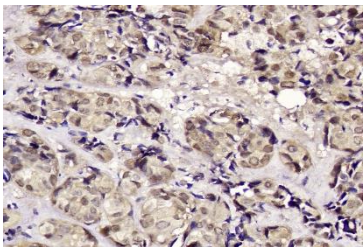
Peningkatan ekspresi HIF-1 α pada karsinoma payudara dikaitkan dengan peran HIF-1 α dalam adaptasi sel-sel tumor di daerah yang mengalami hipoksia. Pada penyakit kanker, keseimbangan oksigen sel sangat terganggu dan sel menjadi hipoksia. Selain itu, pada kasus tumor yang berkembang dengan cepat dan membentuk massa tumor padat yang besar, dapat terjadi penyumbatan dan kompresi pada pembuluh darah di sekitar massa tersebut. Pada kondisi tersebut, sel tumor akan mulai beradaptasi dengan tekanan oksigen yang rendah dengan mengaktifkan

beberapa jalur kelangsungan hidup seperti aktivasi faktor transkripsi HIF-1 α . HIF-1 α yang teraktivasi mengatur proses biologis penting dalam membantu perkembangan tumor melalui keterlibatannya dalam metabolisme glukosa, proliferasi sel, serta angiogenesis. Terlepas dari tingkat oksigen di dalam tubuh, HIF-1 α secara konstitutif disintesis di dalam tubuh, akan tetapi mengalami degradasi yang cepat dengan waktu paruh yang sangat singkat sekitar 5 menit. Sekitar 25-40% karsinoma payudara invasif menunjukkan adanya daerah hipoksia. Sebuah penelitian yang menggunakan elektroda polarografi menunjukkan median tekanan parsial oksigen pada jaringan payudara normal adalah 65 mmHg, akan tetapi pada karsinoma payudara didapatkan median

tekanan parsial oksigen sebesar 10 mmHg. Kondisi hipoksia terbukti dapat mengendalikan stabilitas HIF-1 α dalam tubuh dan aktivitas transkripsinya. Akan tetapi, jalur transkripsi HIF-1 α tidak hanya diatur oleh tekanan oksigen, tetapi dapat dipengaruhi oleh stimulasi faktor pertumbuhan, hilangnya fungsi penekan tumor, dan aktivitas onkogenik.^{8,17}

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Cao et al., 2023 melaporkan tingkat ekspresi gen dan protein HIF-1 α meningkat pada jaringan karsinoma payudara dibandingkan dengan jaringan normal. Tingkat ekspresi tersebut dikaitkan dengan gambaran klinis karsinoma payudara dan diekspresikan secara berbeda dalam subtype molekuler dan invasi karsinoma payudara yang berbeda.

Diagnosis Histopatologi

| Ekspresi HIF-1 α | Karsinoma Payudara Invasif Derajat 1 | Karsinoma Payudara Invasif Derajat 2 | Karsinoma Payudara Invasif Derajat 3 |
|-------------------------|---|--|---|
| Positif |  |  |  |
| Negatif |  |  |  |

Gambar 1. Ekspresi Protein HIF-1 α Berdasarkan Diagnosis Histopatologi Karsinoma Payudara Invasif. Ekspresi Pada Inti Sel Tumor (Lensa Objektif 40x)

Studi Badowska-Kozakiewicz et al., 2016 menunjukkan hasil yang sejalan dengan penelitian ini. Studi tersebut melaporkan adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi HIF-1 α dengan derajat histopatologi pada karsinoma payudara yang ditunjukkan

dengan nilai $p=0,006$. Dalam penelitian tersebut didapatkan 57,14% sampel karsinoma payudara derajat 3 menunjukkan adanya ekspresi HIF-1 α , sedangkan pada kelompok sampel karsinoma payudara derajat 2 didapatkan 33,3% sampel menunjukkan

adanya ekspresi HIF-1 α . Peningkatan ekspresi HIF-1 α yang sejalan dengan peningkatan derajat histopatologi karsinoma payudara dikaitkan dengan peningkatan daerah hipoksia ataupun daerah nekrosis yang terbentuk dalam perkembangan sel-sel kanker. Tingkat ekspresi HIF-1 α dalam sel bergantung pada konsentrasi oksigen intraseluler. Sel-sel dengan peningkatan kadar HIF-1 α sering ditemukan di sekitar area nekrosis pada kanker yang invasif.¹⁸⁻²⁰

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan, dapat disimpulkan bahwa terdapat adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi HIF-1 α dengan derajat histopatologi pada karsinoma payudara invasif, yaitu HIF-1 α terekspresi lebih kuat pada karsinoma payudara invasif derajat 3 daripada derajat 1 dan derajat 2. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui prognosis pasien yang menghubungkan antara ekspresi HIF-1 α pada karsinoma payudara invasif dengan status hormonal ER, PR dan Her-2 untuk dapat menentukan subtype molekulernya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah membantu dan memfasilitasi dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Purwati Y, Andiani D. Penerapan Komik Digital Pada Edukasi Kanker Payudara Terhadap Minat Pemeriksaan Payudara Sendiri. *Heal Tadulako J.* 2023;9(3):273-278. <https://doi.org/10.22487/htj.v9i3.796>
2. Hutasoit GA, Sari P, Rupawan IK, Salman M. Tumor Phyllodes dan Prognosisnya. *Heal Tadulako J.* 2022;8(3):204-213. <https://doi.org/10.22487/htj.v8i3.476>
3. Thaha R, Widajadnja IN, Hutasoit GA. Hubungan Tingkat Pengetahuan Tentang Kanker Payudara dengan Perilaku Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI) Pada Wanita Usia 20-45 Tahun di Desa Sidera Kecamatan Sigi Biromaru. *J Kesehat Tadulako Vol.* 2017;3(2):40-46. <https://doi.org/10.22487/htj.v3i2.50>
4. Rakha E, Allison K, Ellis I, Llorca FP. Invasive Breast Carcinoma: General Overview. In: *WHO Classification of Tumours: Breast Tumours.* 5th ed. ; 2019:82-101.
5. Azim HA, Partridge AH. Biology of Breast Cancer in Young Women. *Breast Cancer Res.* 2014;16(4):1-9. doi:10.1186/s13058-014-0427-5
6. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast Cancer. *Lancet.* 2021;397(10286):1750-1769. doi:10.1016/S0140-6736(20)32381-3
7. Rakha E, Allison K, Schnitt S, Llorca FP. Invasive Breast Carcinoma of No Special Type. In: *WHO Classification of Tumours: Breast Tumours Breast Tumours.* 5th ed. ; 2019:102-109.
8. Liu Z ji, Semenza GL, Zhang H feng. Hypoxia-inducible factor 1 and breast cancer metastasis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015;16(1):32-43. doi:10.1631/jzus.B1400221
9. Pezzuto A, Carico E. Role of HIF-1 in Cancer Progression: Novel Insights. A Review. *Curr Mol Med.* 2018;18(6):343-351. doi:10.2174/1566524018666181109121849
10. Bhutta BS, Alghoula F, Berim I. Hypoxia. StatPearls [Internet]. Published 2022. Accessed August 9, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482316/>
11. Britannica T. Hypoxia. Encyclopaedia Britannica [Internet]. Published 2023. Accessed June 22, 2023. <https://www.britannica.com/science/hypoxia>

12. Hypoxia-Inducible Factors. ScienceDirect [Internet]. Published 2016. Accessed August 13, 2023. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/hypoxia-inducible-factors>
13. Xia X, Kung AL. Preferential binding of HIF-1 to transcriptionally active loci determines cell-type specific response to hypoxia. *Genome Biol.* 2009;10(10):1-12. doi:10.1186/gb-2009-10-10-r113
14. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway. *Sci STKE.* 2007;2007(407):9-12. doi:10.1126/stke.4072007cm8
15. Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):1-30. doi:10.3390/cancers13174287
16. Admoun C, Mayrovitz HN. The Etiology of Breast Cancer. *Breast Cancer.* Published online 2022. doi:10.1016/S0140-6736(01)20894-0
17. Masoud GN, Li W. HIF-1 α pathway: Role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B.* 2015;5(5):378-389. doi:10.1016/j.apsb.2015.05.007
18. Cao Q, Mushajiang M, Tang C qiong, Ai X qing. Role of hypoxia-inducible factor-1 α and survivin in breast cancer recurrence and prognosis. *Heliyon.* 2023;9(3):e14132. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e14132
19. Badowska-Kozakiewicz A, Sobol M, Patera J. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α in invasive breast cancer with metastasis to lymph nodes: Correlation with steroid receptors, HER2 and EPO-R. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(4):741-750. doi:10.17219/acem/63143
20. Bos R, Van Diest PJ, De Jong JS, Van Der Groep P, Van Der Valk P, Van Der Wall E. Hypoxia-inducible factor-1 α is associated with angiogenesis, and expression of bFGF, PDGF-BB, and EGFR in invasive breast cancer. *Histopathology.* 2005;46(1):31-36. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02045.x