

Original Research Paper

EKSPRESI HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR 1 ALPHA (HIF 1 α) PADA PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA (PIN) DAN BENIGN PROSTATIC HIPERPLASIA (BPH)

Asmirani Sudin¹, Muhammad Husni Cangara^{1,2*}, Tarsisia Truly Djimahit^{1,2}, Upik Anderiani Miskad^{1,2}, Djumadi Achmad^{1,2}, 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:
drhusni1977@gmail.com

Page : 274-281

Kata Kunci :

HIF 1 α ,
BPH,
PIN,
prostat

Keywords:

HIF 1 α ,
BPH,
PIN,
prostat

Published by:

Tadulako University,

Managed by Faculty of Medicine.

Email: healthyfadulako@gmail.com

Phone (WA): +6285242303103

Address:

Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN) adalah lesi premaligna yang merupakan prekursor kanker prostat. Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) adalah salah satu penyakit kronik yang paling umum yang terjadi pada laki-laki. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pola ekspresi *Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha* (HIF 1 α) pada PIN dan BPH. Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasi analitik dengan desain *cross sectional* yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai bulan April 2023 sampai Agustus 2023. Kami mengumpulkan dan mengelompokkan seluruh sampel yang memenuhi syarat berdasarkan pemeriksaan histopatologi PIN dan BPH dan kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk menilai protein HIF 1 α . Hasil penelitian ini adalah protein HIF 1 α terekspresi kuat pada PIN dan terekspresi negatif sampai lemah pada BPH.

ABSTRACT

Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN) is a premalignant lesion that is a precursor to prostatic cancer. Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) is one of the most common chronic diseases that occurs in men. The aim of this study was to determine the expression pattern of *Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha* (HIF 1 α) in PIN and BPH. This research is an analytical observational study with a *cross sectional* design conducted at the Anatomic Pathology Laboratory of Hasanuddin University Hospital and Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar from April 2023 to August 2023. We collected and grouped all eligible samples based on histopathological examination of PIN and BPH and then carried out immunohistochemical examination to assess the HIF 1 α protein. The results of this study are that the HIF 1 α protein is strongly expressed in PIN and negatively to weakly expressed in BPH.

PENDAHULUAN

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. 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^{1,2}.

Pada prostat orang dewasa parenkim prostat dibagi menjadi 4 bagian, yaitu zona perifer, zona sentral, zona transisional dan zona periuretral. 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. 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^{3,4}.

Kanker adalah suatu kondisi dimana terjadi pertumbuhan sel yang tidak normal dan tidak terkendali yang dapat menyerang dan menyebar ke struktur jaringan di sekitarnya⁵. Kanker dapat terjadi di hampir seluruh bagian tubuh manusia⁶. Kanker prostat merupakan kanker terbanyak ke empat di dunia dan kanker terbanyak ke dua pada laki-laki⁷.

Angka kasus baru pada tahun 2018 mencapai 1.276.106 jiwa dengan angka mortalitas mencapai 358.989 jiwa (3,8% dari seluruh kematian akibat kanker pada laki-laki). 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 tahun⁸.

Selama proses transformasi keganasan, sel berevolusi secara bertahap dari tipe jinak hingga ganas. Kondisi premaligna banyak ditemui pada banyak kanker termasuk bronkus, kulit, urothelium, saluran pencernaan, payudara dan prostat⁹. *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN) adalah lesi premaligna yang merupakan prekursor kanker prostat. Ditemukan anak inti / nukleolus yang menonjol di dalam struktur adalah salah satu cara untuk mengidentifikasi kelainan tersebut. Ada empat pola utama dari PIN yang telah dijelaskan yaitu bentuk *tufting*, *micropapillary*, *cribriform* dan *flat*. Belum diketahui secara jelas bagaimana PIN berkembang menjadi karsinoma. Lebih banyak kasus dengan fokus PIN ditemukan dengan fokus keganasan, mengindikasikan adanya hubungan antara PIN dan adenokarsinoma. Insiden PIN meningkat seiring bertambahnya usia. Keduanya secara morfologi berupa lesi multifocal yang berada pada zona perifer. Beberapa perubahan molekular yang ditemukan pada karsinoma, juga ditemukan pada PIN, seperti gen ETS¹⁰.

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) adalah salah satu penyakit kronik yang paling umum yang terjadi pada laki-laki. Angka kejadiannya secara bertahap meningkat seiring bertambahnya usia, dan sekitar 50% pria berusia di atas 50 tahun. Secara histologi, jaringan BPH berubah menjadi hiperplasia epitel dan stroma karena ketidakseimbangan antara proliferasi sel dan kematian sel. Androgen (*dihydrotestosterone* / DHT)

dibentuk di prostat dari testosterone melalui aktivitas enzim yang hampir seluruhnya berada pada stroma prostat, yaitu 5 α -reductase. DHT memiliki afinitas kuat pada reseptornya (*Androgen Receptor / AR*) di inti sel stromal dan sel 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 embrionik¹¹.

Hypoxia Inducible Factor 1 (HIF 1) merupakan faktor transkripsi yang terdiri dari 2 sub unit yaitu HIF 1 α dan HIF 1 β yang berperan penting dalam respon hipoksia. HIF 1 α termasuk dalam superfamily 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). C-TAD berinteraksi dengan koaktivator seperti CBP/p300 memodulasi transkripsi gen pada saat hipoksia. N-TAD bertanggung jawab menstabilisasi HIF-1 α terhadap degradasi. HIF 1 α banyak terekspresi pada beberapa kanker, termasuk kanker prostat¹².

Penelitian ini memiliki urgensi yang sangat penting karena Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN) dan Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) adalah dua kondisi prostat yang memiliki implikasi kesehatan yang signifikan. Melalui pemahaman pola ekspresi HIF 1 α dalam kedua kondisi ini, kita dapat lebih mendalam memahami mekanisme biologis yang mendasari perkembangan kanker prostat dan pembesaran prostat jinak. Hasil penelitian ini dapat memberikan wawasan yang berharga untuk pengembangan strategi pencegahan, diagnosis, dan pengobatan yang lebih efektif untuk kedua

kondisi tersebut, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup dan harapan hidup pria yang terkena masalah prostat ini. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pola ekspresi HIF 1 α pada PIN dan BPH, serta melihat apakah ada perbedaan bermakna antara PIN dan BPH.

BAHAN DAN CARA

Desain Penelitian. Penelitian kami merupakan suatu penelitian observasi analitik dengan desain cross-sectional untuk mengetahui ekspresi HIF 1 α pada PIN dan BPH yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar mulai bulan April 2023 sampai Agustus 2023.

Subjek Penelitian. Penelitian ini melibatkan populasi berupa semua arsip blok paraffin jaringan prostat yang dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo dan berdasarkan pemeriksaan histopatologi didiagnosis sebagai PIN dan BPH. Kriteria inklusinya adalah jaringan tumor prostat yang diterima di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang di diagnosa oleh dua ahli patologi sebagai PIN dan BPH, serta blok paraffin jaringan dengan PIN dan BPH yang diproses sesuai standar imunohistokimia. Kriteria eksklusinya adalah Jaringan dengan diagnosis PIN dan BPH dengan informasi yang tidak lengkap mengenai identitas pasien, data klinik dan keterangan makroskopik. Sediaan blok paraffin dari jaringan prostat dengan diagnosis PIN dan BPH yang sudah rusak, sedikit, habis atau tidak dapat diproses ulang untuk pewarnaan imunohistokimia. Kriteria drop out adalah sediaan jaringan histopatologi yang mengalami kerusakan saat prosesing

Alokasi Subjek. Kami mengumpulkan dan mengelompokkan seluruh sampel yang memenuhi syarat berdasarkan pemeriksaan histopatologi sebagai PIN dan BPH. Kemudian kami mengumpulkan seluruh

sampel yang memenuhi syarat untuk diambil blok paraffinnya dan dilanjutkan dengan pewarnaan imunohistokimia.

Prosedur Pewarnaan Hematoxilin Eosin. Setelah pengumpulan blok jaringan, jaringan didinginkan kembali dalam lemari es, kemudian dipotong dengan mikrotom setebal 3 μm . Selanjutnya jaringan hasil potongan mikrotom dimasukkan ke dalam *water bath* dengan suhu $\pm 60^{\circ}\text{C}$. Potongan dalam *water bath* diambil menggunakan kaca objek *polysilane*, ditiriskan sampai kering, kemudian diletakkan di atas slide warmer bersuhu $\pm 60^{\circ}\text{C}$ selama 15 menit, kemudian dilakukan pewarnaan. Slide jaringan yang telah siap untuk diwarnai lalu direndam dalam 2 wadah larutan *xylol* masing-masing selama 5 menit, kemudian direndam dalam 2 wadah larutan alkohol 95% masing-masing selama 2 menit, dilanjutkan dengan merendam slide dalam larutan alkohol 70% selama 2 menit. Slide tersebut selanjutnya dibilas dengan air mengalir selama 5 menit lalu direndam dalam larutan *Hematoxylyn Mayer* selama 15 menit dan dibilas kembali dengan air mengalir sampai slide berwarna biru. Setelah itu slide direndam dalam larutan *Eosin* 1% selama 5 menit, kemudian direndam kembali dalam deretan alkohol, dimulai dari alkohol 70% selama 2-5 menit kemudian dalam 2 wadah larutan alkohol 95% masing-masing selama 2-5 menit. Setelah langkah dehidrasi tersebut, slide direndam dalam larutan *carbolyxylol* selama 5 menit, lalu direndam dalam larutan *xylol* selama 2-5 menit. Slide tersebut lalu ditiriskan dan ditutup menggunakan *deck glass* dengan bantuan entelan sebagai cairan perekat. Slide-slide yang telah ditutup tersebut siap untuk dilihat di bawah mikroskop cahaya.

Prosedur Pewarnaan Imunohistokimia. Jaringan pada blok parafin dipotong dengan ketebalan 3-4 mikron dan direkatkan pada kaca objek *poly-L-lysine*. Slide kemudian dipanaskan selama 1 jam di atas hot plate pada suhu $58-60^{\circ}\text{C}$, selanjutnya slide didinginkan. Kemudian dilakukan deparafinisasi dengan *xylene*, 2 kali masing-masing selama 5 menit dan direhidrasi masing-masing selama 5 menit berturut-turut dengan alkohol 96%, alkohol

80% dan alkohol 70%. Kemudian dicuci dengan air mengalir selama 5 menit. Slide dimasukkan ke dalam larutan TRS, lalu dipanaskan pada *microwave* selama 10 menit. Setelah didinginkan dan dicuci dengan PBS 2 kali, masing-masing selama 5 menit. Lalu pinggir jaringan ditandai, selanjutnya dilakukan *peroksidase block* selama 15 menit. Preparat dicuci kembali dengan PBS 2 kali, masing-masing selama 5 menit. Selanjutnya slide diwarnai dengan pewarnaan imunohistokimia berdasarkan standar *protocol Detection Kit* dari *Cell Marque*, menggunakan *HIF 1 α Rabbit Monoclonal Primary Antibody* concentrated dengan dilusi 1:100. Sediaan lalu dicuci kembali dengan PBS 2 kali, masing-masing selama 5 menit. Kemudian diberi Ultratek HRP (*ScyTek*) selama 10 menit. Sediaan dicuci kembali dengan PBS 2 kali, masing-masing selama 5 menit. Selanjutnya sediaan diinkubasi dengan *chromogen Diaminobenzidine* (DAB) dan dicuci dengan air mengalir selama 5 menit, kemudian direndam di larutan hematoxylin selama 5 menit. Sediaan lalu dicuci kembali dengan air mengalir. Setelah itu dilakukan dehidrasi dengan alcohol bertingkat (alkohol 70 %, alkohol 80%, alkohol 96%) masing-masing selama 5 menit lalu dilakukan clearing (*xylol* I, *xylol* II) masing-masing selama 5 menit. Slide lalu dikeringkan, kemudian diberikan entelan lalu ditutup dengan *deck glass*. Ekspresi HIF 1 α dinyatakan positif jika terdapat warna coklat pada inti sel yang terlihat dengan mikroskop cahaya.

Definisi. *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH) adalah lesi kelenjar prostat yang didiagnosa oleh patolog secara histopatologi dengan pewarnaan *Hematoxilin Eosin*, secara mikroskopik menunjukkan proliferasi epitel kelenjar prostat lebih dari dua lapis, inti non atipik, membrane basal intak. *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN) adalah lesi kelenjar prostat yang didiagnosa oleh patolog secara histopatologi dengan pewarnaan

Hematoxilin Eosin, secara mikroskopik menunjukkan proliferasi epitel kelenjar prostat dengan inti atipik, pleomorfik, hiperkromatik, dan sel-sel epitel tersusun dengan jarak tidak beraturan dan bertumpuk, sel basal tidak intak. Ekspresi HIF 1 α adalah akumulasi protein HIF 1 α pada inti sel yang dideteksi dengan metode imunohistokimia. Ekspresi HIF 1 α dinyatakan positif bila terlihat warna coklat pada inti sel dengan menggunakan mikroskop cahaya. Imunoekspresi HIF 1 α dinyatakan dalam estimasi semi-kuantitatif dengan *Immunoreactive Score* (IR Score) didapatkan dari hasil perkalian antara intensitas dengan proporsi area terwarnai, sebagai berikut:

Intensitas: skor 0 = tidak ada inti sel tumor yang terwarnai; skor 1 = inti sel tumor terwarnai lemah; skor 2 = inti sel tumor terwarnai sedang; skor 3 = inti sel tumor terwarnai kuat.

Proporsi area yang terwarnai: skor 0 = tidak ada area yang terwarnai atau area yang terwarnai sampai < 5 %; skor 1 = area yang terwarnai 5 % sampai 25 %; skor 2 = area yang terwarnai > 25 % sampai 50 % dan skor 3 = area yang terwarnai > 50 %.

IR SCORE = Intensitas x Proporsi Area Terwarnai. Dengan nilai minimal 0 dan nilai maksimal 9.

Interpretasinya sebagai berikut: Negatif (0) = skor 0; Positif Lemah (+1) = skor 1-3; Positif Kuat (+2) = skor 4-9.

Analisis Data. Kami menggunakan software statistics SPSS versi 26.0 untuk analisis data. Semua data yang diperoleh dari hasil penelitian dicatat, kemudian dilakukan analisis yang sesuai tujuan dan jenis data, yaitu analisa univariat dan analisa bivariat. Analisis univariat, digunakan untuk mendeskripsi karakteristik data diperoleh berupa distribusi frekuensi usia, BPH, PIN dan ekspresi HIF 1 α yang disajikan dalam bentuk tabel. Analisis bivariat dengan menggunakan uji Chi-Square digunakan

untuk sampel tidak berpasangan yang datanya berskala nominal dikotom. Uji ini untuk menganalisa variable berskala nominal antara 2 kelompok atau lebih yang tidak berpasangan. Dalam hal ini untuk membandingkan frekuensi ekspresi HIF 1 α pada PIN dan BPH.

HASIL

Total jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 20 sampel, Data uji univariat karakteristik subjek disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Karakteristik	Jumlah	Persentase
Usia:		
< 60 tahun	4	20 %
\geq 60 tahun	16	80 %
Diagnosa:		
BPH	10	50 %
PIN	10	50 %
IR score HIF 1α:		
Negatif	4	20 %
Positif Lemah	6	30 %
Positif Kuat	10	50 %

PIN: *Prostatic Intraepithelial Neoplasia*, BPH: *Benign Prostatic Hyperplasia*, IR Score: *Immunoreactive Score*, HIF 1 α : *Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha*.

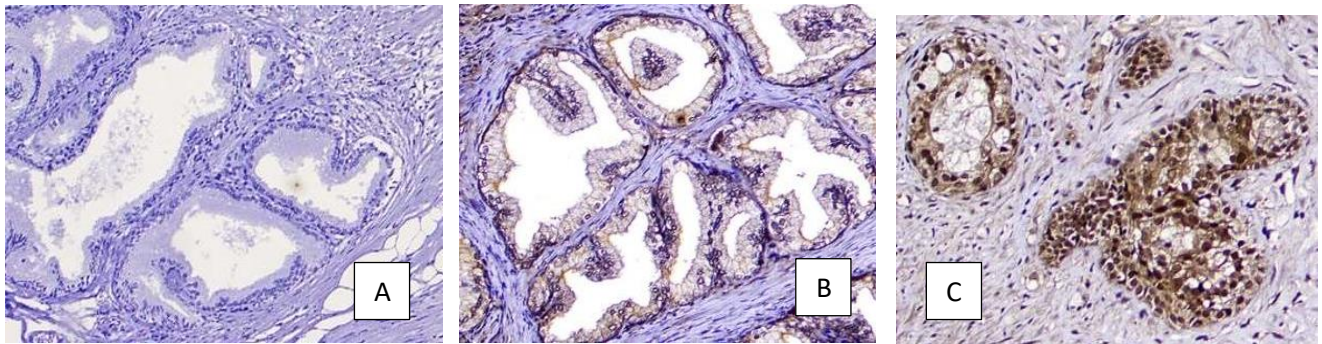
Berdasarkan kategori usia, ada 4 orang (20%) berusia < 60 tahun dan 16 orang (80%) berusia \geq 60 tahun. Dari hasil pewarnaan imunohistokimia HIF 1 α yang terekspresi positif kuat ada 10 sampel (50%), terekspresi positif lemah 6 sampel (30%) dan tidak terekspresi / negatif sebanyak 4 sampel (20%).

Tabel 2. Ekspresi *Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha* (HIF 1 α) Pada *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH) dan *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN)

Diagnosa	Ekspresi HIF 1 α			Jumlah (%)	P Value
	Negatif (%)	Lemah (%)	Kuat (%)		
BPH	4 (40%)	6 (60%)	0 (0%)	10 (100%)	0,000
PIN	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)	10 (100%)	
Total	4 (20%)	6 (30%)	10 (50%)	20 (100%)	

Tabel 2 menunjukkan hasil uji analisis menggunakan metode chi square antara ekspresi HIF 1 α dengan BPH dan PIN. Hasil analisis menunjukkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara kelompok BPH dan PIN dengan ekspresi HIF 1 α . Pada kelompok BPH sebanyak 10 sampel (100%), ditemukan 4 sampel (40%) menunjukkan HIF 1 α tidak terekspresi/negatif, 6 sampel (60%)

menunjukkan HIF 1 α terekspresi positif lemah dan HIF 1 α yang terekspresi positif kuat sebanyak 0 sampel (0%). Pada kelompok PIN sebanyak 10 sampel (100%) menunjukkan 10 sampel (100%) menunjukkan HIF 1 α terekspresi positif kuat, tidak ditemukan HIF 1 α dengan ekspresi positif lemah ataupun negatif pada kelompok ini.



Gambar 1. Ekspresi HIF 1 α pada BPH dan PIN. (A) BPH, HIF 1 α terekspresi negatif. (B) BPH, HIF 1 α terekspresi positif lemah pada inti sel tumor. (C) PIN, HIF 1 α terekspresi positif kuat pada inti sel tumor.

PEMBAHASAN

Hiperplasia prostat adalah penyakit urologi umum yang menyerang sebagian besar pria lanjut usia. Dapat diklasifikasikan sebagai *Benign prostatic hyperplasia* (BPH), *Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (PIN), atau kanker prostat berdasarkan tingkat keparahannya. Gejalanya berupa urgensi, frekuensi, *nocturia*, berkurangnya kekuatan aliran urin, sulit untuk memulai dan menghentikan urinasi yang dikenal sebagai *lower urinary tract symptoms*¹³.

Pada penelitian ini didapatkan karakteristik usia dengan prevalensi tertinggi kejadian BPH dan PIN berada pada usia ≥ 60 tahun. Hal ini sejalan dengan penelitian Herman et al, yang menunjukkan bahwa kejadian BPH lebih banyak pada usia ≥ 60 tahun 67,5% dan usia <60 tahun sebanyak 32,5%⁹. Penelitian lainnya dari Josephine A, menjelaskan bahwa pada pemeriksaan otopsi ditemukan hiperplasia nodular terjadi sekitar

20% pada usia <40 tahun, angka ini meningkat menjadi 70% pada usia 60 tahun dan menjadi 90% pada dekade kedelapan kehidupan¹⁴.

HIF1 α ditemukan dominan terekspresi kuat pada PIN sebanyak 10 sampel (50%), sedangkan pada BPH terekspresi lemah sebanyak 6 sampel (30%) dan tidak terekspresi sebanyak 4 sampel (20%). Hal ini sejalan dengan studi dari Zhong et al dimana overekspresi HIF1 α terjadi pada 11 dari 14 sampel PIN dan normal ekspresi atau negatif terjadi pada 0 dari 3 BPH¹⁵.

Oksigen sangat penting untuk kelangsungan hidup dan fungsi normal sel eukariotik, karena berperan dalam produksi energi mitokondria dan sebagai co-faktor / substrat untuk banyak enzim. Dalam kondisi tekanan oksigen rendah, sel-sel normal mengalami peralihan metabolisme dari mitokondria menuju peningkatan glikolisis untuk mempertahankan tingkat ATP yang cukup. Keadaan hipoksia merupakan ciri khas

tumor padat. Pembuluh darah yang ada mendukung pertumbuhan sel kanker hingga massa tumor melebihi 2 mm³. Setelah itu, pertumbuhan tumor bergantung pada suplai oksigen yang disediakan oleh pembuluh darah baru dalam proses angiogenesis. Namun, vaskularisasi seringkali mengarah pada pembentukan pembuluh darah yang tidak terorganisir atau bocor, yang mengakibatkan terciptanya area hipoksia atau bahkan anoksik. Meskipun demikian, korelasi antara terjadinya daerah hipoksia dan peningkatan regulasi faktor yang diinduksi hipoksia tidak konsisten, hal ini menunjukkan adanya mekanisme lain yang mendasari aktivitas faktor tersebut^{16,17}.

Pada saat hipoksia mengaktifkan jalur pensinyalan yang sebagian besar diatur oleh *hypoxia-inducible faktor*. Studi sebelumnya telah menunjukkan HIF 1 α diregulasi lewat jalur pensinyalan PI3K / AKT / mTOR dan PI3K / AKT / FRAF. 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. 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. Ekspresi HIF1 α dapat dideteksi pada lebih dari separuh jenis kanker, seperti kanker prostat, kanker payudara, kanker paru-paru, kanker pancreas, kanker otak, kanker perut, kanker ovarium, kanker ginjal dan melanoma. Daerah hipoksia dapat ditemukan pada adenokarsinoma prostat yang

terlokalisasi dan terjadi peningkatan ekspresi penanda hipoksia termasuk HIF 1 α dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berperan pada angiogenesis dan proliferasi tumor^{18,19}.

PIN merupakan lesi premaligna yang merupakan prekursor 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 pasti²⁰.

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 BPH²¹.

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini, kami menemukan protein HIF 1 α terekspresi kuat pada PIN dan terekspresi negatif sampai lemah pada BPH. Serta terdapat perbedaan bermakna ekspresi HIF 1 α antara PIN dengan BPH. Penelitian ini perlu dikembangkan dengan jumlah sampel yang lebih besar agar memiliki hasil yang lebih akurat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami ucapkan terima kasih kepada Laboratorium Patologi Anatomi RS Universitas Hasanuddin, Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Departemen Patologi Anatomi Universitas Hasanuddin Makassar yang telah membantu dan memfasilitasi penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bott Simon RJ, Ng Keng Lim. *Prostate Cancer.*; 2021.
2. Ittmann M. Anatomy and histology of the human and murine prostate. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(5):1-6. doi:10.1101/cshperspect.a030346
3. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. In: Tallini G, Giordano TJ, eds. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* 8th ed. Elsevier Health Sciences; 2018:289-366.
4. Amin MB, Tickoo SK. *Diagnostic Pathology: Genitourinary.*; 2016. doi:10.1016/B978-0-323-37714-0.50202-9
5. Hutasoit GA, Sari P, Rupawan IK, Salman M. Tumor Phyllodes dan Prognosisnya. *Heal Tadulako J.* 2022;8(3):204-213.
6. Purwati Y, Andiani D. Penerapan Komik Digital Pada Edukasi Kanker Payudara Terhadap Minat Pemeriksaan Payudara Sendiri. *Heal Tadulako J.* 2023;9(3):273-278.
7. Globocan. International Agency for Research on Cancer. *Globocan.* 2020;23(7):323-326.
8. Kementrian Kesehatan Republik I. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Prostat. *Kementrian Kesehat Republik Indones.* 2018;63(2):1-3.
9. 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.
10. Cheng L, MacLennan GT, Bostwick DG. *Urologic Surgical Pathology.*; 2020. doi:10.1016/C2016-0-03492-7
11. Kumar V, Abbas A, Aster J, Turner J. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease Tenth Edition.*; 2021.
12. Zhang Q, Han Z, Zhu Y, Chen J, Li W. Role of hypoxia inducible factor-1 in cancer stem cells (Review). *Mol Med Rep.* 2021;23(1):1-14. doi:10.3892/mmr.2020.11655
13. Udensi UK, Tchounwou PB. Oxidative stress in prostate hyperplasia and carcinogenesis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;35(1):1-19. doi:10.1186/s13046-016-0418-8
14. Josephine A. Clinicopathological study of prostatic biopsies. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(9):FC04-FC06. doi:10.7860/JCDR/2014/8591.4843
15. Zhong H, Semenza GL, Simons JW, De Marzo AM. Up-regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is an early event in prostate carcinogenesis. *Cancer Detect Prev.* 2004;28(2):88-93. doi:10.1016/j.cdp.2003.12.009
16. Lee SH, Golinska M, Griffiths JR. Hif-1-independent mechanisms regulating metabolic adaptation in hypoxic cancer cells. *Cells.* 2021;10(9). doi:10.3390/cells10092371
17. Kozal K, Krześlak A. The Role of Hypoxia-Inducible Factor Isoforms in Breast Cancer and Perspectives on Their Inhibition in Therapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(18). doi:10.3390/cancers14184518
18. Ikeda H, Kakeya H. Targeting hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) signaling with natural products toward cancer chemotherapy. *J Antibiot (Tokyo).* 2021;74(10):687-695. doi:10.1038/s41429-021-00451-0
19. Tran MGB, Bibby BAS, Yang L, et al. Independence of HIF1 α and androgen signaling pathways in prostate cancer. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1-12. doi:10.1186/s12885-020-06890-6
20. Abu el Maaty MA, Terzic J, Keime C, et al. Hypoxia-mediated stabilization of HIF1A in prostatic intraepithelial neoplasia promotes cell plasticity and malignant progression. *Sci Adv.* 2022;8(29):1-15. doi:10.1126/sciadv.abo2295
21. Chen Y, Xu H, Shi Q, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) mediates the epithelial-mesenchymal transition in benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019;12(1):295-304.