

DISERTASI

PERBEDAAN DAN MEKANISME PERKEMBANGAN KARSINOMA KOLOREKTAL MELALUI ANALISIS EKSPRESI *ESTROGEN RECEPTOR β* , INTERLEUKIN-6, STAT3, DAN Ki67



IMELDA THEODORA

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022

**PERBEDAAN DAN MEKANISME
PERKEMBANGAN KARSINOMA KOLOREKTAL
MELALUI ANALISIS EKSPRESI *ESTROGEN RECEPTOR β* ,
INTERLEUKIN-6, STAT3, DAN Ki67**

IMELDA THEODORA

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**PERBEDAAN DAN MEKANISME
PERKEMBANGAN KARSINOMA KOLOREKTAL
MELALUI ANALISIS EKSPRESI *ESTROGEN RECEPTOR β* ,
INTERLEUKIN-6, STAT3, DAN Ki67**

DISERTASI

Untuk Memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan
Dipertahankan di Hadapan Panitia Ujian Akhir
Tahap 2 (Terbuka)

Hari : Selasa
Tanggal : 15 Pebruari 2022
Pukul : 10.00 WIB

Oleh :

**IMELDA THEODORA
011417017340**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**PERBEDAAN DAN MEKANISME
PERKEMBANGAN KARSINOMA KOLOREKTAL
MELALUI ANALISIS EKSPRESI *ESTROGEN RECEPTOR β* ,
INTERLEUKIN-6, STAT3, DAN Ki67**

**YANG TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 26 JANUARI 2022**

**Oleh
Promotor**



Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., MSi.
NIP. 195507051980031005

Ko-Promotor



Dr. Vicky Sumarki Bupratmana, dr., SpB-KBD
NIP.195509112016016101

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada tanggal 3 Februari 2022**

Panitia penguji:

Ketua : 1. Dr. Desak Gede A. Suprabawati, dr, Sp.B(K)Onk
Anggota : 2. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si
3. Dr. Vicky Sumarki Budipramana, dr., Sp.B-KBD
4. Dr. Windhu Purnomo, dr., MS
5. Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes
6. Dr. Gondo Mastutik, drh., M.Kes
7. Dr. Karyono Mintaroem, dr., SpPA

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor: 1093/UN3.1.1/DL/2022
Tanggal: 27 Januari 2022

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini saya :

Nama : Imelda Theodora
NIM : 011417017340
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran FK Unair
Alamat / No. Telp : Raya Darmo Permai I no. 39 Surabaya
0811375189

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Disertasi saya ini adalah asli dan benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas namakan saya, serta bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiatism) dari hasil karya orang lain. Disertasi belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik baik di Universitas Airlangga, maupun di Perguruan Tinggi lainnya;
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya, dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidak benaran dalam pemyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh. Karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, 15 Pebruari 2024
Yang membuat pernyataan,



Nama Imelda Theodora
NIM. 011417017340

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala berkat dan perkenanNya sehingga peneliti dapat menyelesaikan penelitian disertasi dengan judul PERBEDAAN DAN MEKANISME PERKEMBANGAN KARSINOMA KOLOREKTAL MELALUI ANALISIS EKSPRESI *ESTROGEN RECEPTOR β* , INTERLEUKIN-6, STAT3, DAN Ki67

Disertasi ini akhirnya dapat diselesaikan tidak lepas dari bimbingan, arahan, dan dorongan dari banyak pihak, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati, perkenankanlah peneliti mengucapkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs.,M.Si sebagai promotor yang dengan penuh pengertian, kesabaran, dan komitmen telah memberikan bimbingan, dukungan, serta meluangkan banyak waktu untuk memberi masukan dan memberi dorongan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan jenjang doktor.

Dr. Vicky Sumarki Budipramana, dr., Sp.B-KBD sebagai ko-promotor yang juga dengan tulus dan penuh kesabaran memberi bimbingan dukungan, motivasi dan arahan sehingga disertasi ini dapat terselesaikan.

Prof. DR, M. Nasih, SE, Mt., Ak. CMA selaku Rektor Universitas Airlangga periode 2020-2025 yang telah memberikan kesempatan kepada peneliti untuk menyelesaikan pendidikan di Universitas Airlangga, dan kepada Prof. Dr. Fasich, Apt. selaku Rektor Universitas Airlangga periode 2010-2015 yang telah memberikan kesempatan kepada peneliti untuk melanjutkan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode 2020-2025 yang telah memberikan kesempatan kepada peneliti untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dan kepada Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes, SpPD-KEMD, FINASIM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode 2010-2015 yang telah memberikan kesempatan kepada peneliti untuk melanjutkan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., SpOG(K) selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor periode 2015-2020 yang telah memberikan kesempatan kepada peneliti untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dan Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., SpA(K), SpJP, FIHA selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor periode 2010-2015 yang telah memberikan kesempatan kepada peneliti untuk melanjutkan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Ketua Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Dyah Fauziah, dr., SpPA(K) dan Ketua Unit Patologi Anatomi Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Etty Harry Kusumastuti dr., SpPA(K), MIAC beserta seluruh jajarannya yang telah memberikan dukungan dan bantuan dalam penelitian ini.

Dr. Windhu Purnomo, dr., MS yang telah meluangkan waktu untuk memberi bimbingan dan petunjuk yang sangat berharga mulai proses penyusunan proposal hingga naskah disertasi.

Prof. Dr. Abdurrachman, dr., M.Kes., PA(K) yang telah memberikan bimbingan, masukan, dan dukungan dalam proses penyusunan proposal hingga

penyusunan naskah disertasi.

Dr. Desak Gede A. Suprabawati, dr., Sp.B(K)Onk yang telah memberikan bimbingan dan saran dalam penyusunan usulan penelitian hingga penyusunan naskah disertasi.

Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes yang telah meluangkan waktu untuk memberi bimbingan dan masukan dalam penyusunan usulan penelitian hingga penyusunan naskah disertasi.

Dr. Gondo Mastutik, drh., M.Kes yang telah dengan tulus memberikan pendampingan, bimbingan, bantuan, dan dorongan semangat untuk menyelesaikan pendidikan ini.

Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes, selaku penguji usulan riset untuk disertasi, atas masukan – masukan yang diberikan dalam perencanaan penelitian ini.

Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS, SpPK(K), dan Dr. Willy Sandhika, dr., M.Si, SpPA(K) selaku penguji kualifikasi, atas masukan yang telah diberikan.

Prof. W. F. Maramis, dr., SpKJ(K) selaku mantan dekan Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala, dan Prof. Paul Tahalele, dr., SpBTKV, FCTS selaku dekan Universitas Katolik Widya Mandala, dan seluruh jajarannya yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan ini.

Dr. Sugiharto Tanto, MARS, beserta seluruh Suster, dokter, dan rekan-rekan terutama di laboratorium RSK St. Vincentius A Paulo Surabaya, atas dukungannya selama saya menjalani pendidikan ini.

Prof. J. H. Lunardhi, SpPA, FIAC dan Koesoemowardojo, dr., MSc., SpPA selaku mentor dan pembimbing saya, terima kasih atas segala teladan, dukungan, dan pendidikan yang diberikan selama ini.

Ucapan terima kasih kepada seluruh dosen Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor yang telah memberikan ilmu dan wawasan selama peneliti menimba ilmu di Universitas Airlangga, dan kepada segenap staf Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor yang selalu siap mendukung kelancaran studi.

Kepada seluruh teman seperjuangan di Program Pendidikan Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2014 yang saling menemani, memberi motivasi, dan bantuan informasi, semoga tali silaturahmi selalu terjalin dengan baik.

Akhirnya pada kesempatan ini, peneliti menyampaikan rasa hormat dan kasih sayang, serta terimakasih yang terdalem kepada:

Orang tua saya yang saya cintai, Bapak Johanes Indrawijaya dan Ibu Leonie Christie Indrawijaya yang telah mengasuh, mendidik, mengayomi, menafkahi, dan memberikan dukungan tak terhingga kepada saya selama ini, dan senantiasa mendoakan saya dalam suka maupun duka.

Ayah dan ibu mertua Bapak Frans Iskandar dan Ibu Lanyawati Kusumadewi, atas dukungan dan doanya selama ini.

Suami terkasih Iwansyah Chahyadi Iskandar, SE., AK, dan anak-anakku tercinta Clarissa Profitia Iskandar dan Felisha Clairine Iskandar, yang selalu mendampingi, mendukung, dan mendoakan saya. Terima kasih atas pengertian dan pengorbanan kalian selama saya menyelesaikan studi ini.

Adik-adik tersayang Steven Indrawijaya untuk doa dan dukungannya, dan Fransiska Theodora untuk doa, dukungan, dan pengertiannya selama saya menyusun naskah disertasi ini.

Para sahabat yang setia, terutama Dr. B. Dian Novita Dewi, dr., M. Ked., yang tiada henti mendukung dan bersedia meluangkan waktunya untuk menemani, memberikan dorongan dan semangat, serta memberi masukan dalam menyelesaikan pendidikan ini; Roebijanti dr., SpPA, Rovi Anggoro, dr., SpPA, Irene Lingkan Parengkuan, dr., SpPA, Yolanda Simon, dr., SpPA, Harman Agusaputra, dr., SpPA yang membantu meringankan langkah saya dalam menyelesaikan penelitian ini.

Terima kasih pula saya ucapkan untuk semua pihak yang namanya tidak dapat disebutkan satu persatu, yang telah memberi dukungan dan bantuan selama menyelesaikan pendidikan, semoga Tuhan membalas budi baik.

Semoga hasil penelitian ini bermanfaat untuk masyarakat dan perkembangan ilmu kedokteran.

RINGKASAN

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan ketiga terbanyak di dunia, dan menjadi penyebab kematian terbanyak kedua di Amerika. Di Indonesia, karsinoma kolorektal termasuk 5 peringkat tertinggi dalam jumlah kasus. Saat ini terapi karsinoma kolorektal sudah berkembang ke arah *personalized therapy*, dengan banyak ditemukannya regimen baru yang lebih spesifik untuk masing-masing kasus.

Dalam proses perkembangannya, karsinoma kolorektal ditengarai memiliki hubungan dengan ekspresi *Estrogen Receptor β* (ER β) dan Interleukin-6 (IL-6). Banyak penelitian yang menunjukkan adanya penurunan ekspresi ER β dan peningkatan ekspresi IL-6 pada kejadian karsinoma kolorektal. ER β diketahui memiliki efek genomik dan non genomik pada proliferasi sel, namun pada karsinoma kolorektal, jalur yang lebih dominan belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengungkapkan perbedaan dan mekanisme ER β dan IL-6 pada perkembangan karsinoma kolorektal, dengan harapan untuk memperoleh masukan untuk mendapatkan *targeted therapy*, kemoprevensi, dan faktor prognosis baru untuk karsinoma kolorektal.

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional, menggunakan rancang bangun *cross sectional*. Sampel penelitian ini adalah 40 blok parafin penderita karsinoma kolorektal dari Instalasi Patologi Anatomi RSUD Soetomo Surabaya, yang diambil secara random, dari blok parafin yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Blok parafin sampel diberi pulasan imunohistokimia dengan antibodi terhadap ER β , IL-6, *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT3), dan untuk menilai tingkat proliferasi sel digunakan antibody terhadap Ki-67, kemudian diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x. Diferensiasi tumor dinilai dari slide dengan pewarnaan rutin Hematoxylin-Eosin, dan dikelompokkan sesuai kriteria WHO 2010 menjadi 3 kelompok yaitu diferensiasi baik apabila bentukan kelenjar terdapat pada >95% tumor, diferensiasi moderat bila bentukan kelenjar terdapat pada 5-50% tumor, dan diferensiasi buruk bila bentukan kelenjar terdapat pada <5% tumor. Infiltrasi tumor dibedakan menurut *AJCC 8th edition TNM staging*, T1 adalah tumor infiltrasi ke submukosa, T2 tumor invasi ke muskularis propria, T3 tumor infiltrasi ke subserosa atau ke jaringan pericolon/perirectal, dan T4 tumor infiltrasi ke organ sekitar atau peritoneum. Untuk kepentingan analisis dalam penelitian ini infiltrasi tumor dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok T1-T2, dan Kelompok T3-T4. Data imunohistokimia yang diperoleh dikelompokkan berdasarkan derajat diferensiasi dan infiltrasi tumor, kemudian diolah menggunakan uji statistik yang sesuai dengan tujuan penelitian.

Penelitian ini menunjukkan usia rerata penderita karsinoma kolorektal adalah 54,13 tahun, dan tidak ada perbedaan jumlah jenis kelamin penderita KKR. Didapatkan perbedaan ekspresi ER β dan IL-6 dengan derajat diferensiasi, namun tidak terhadap infiltrasi tumor. Tidak didapatkan perbedaan ekspresi Ki67 terhadap diferensiasi, namun didapatkan perbedaan dan hubungan antara ekspresi Ki67 terhadap infiltrasi tumor. Semakin tinggi ekspresi Ki67, semakin dalam infiltrasi tumor. Dari analisis jalur, didapatkan bahwa ER β dan IL-6 dapat mempengaruhi derajat diferensiasi tumor secara langsung, tanpa melalui jalur

STAT3 dan proliferasi sel.

Penelitian ini adalah yang pertama menunjukkan tidak adanya hubungan antara ER β terhadap IL-6 pada manusia. Kesimpulan penelitian ini adalah semakin tinggi ekspresi IL-6, dan semakin rendah ekspresi ER β semakin buruk diferensiasi karsinoma kolorektal. Tingginya ekspresi IL-6 berhubungan dengan ekspresi STAT-3, namun tidak berhubungan dengan proliferasi sel. Temuan baru dari penelitian ini adalah ER β dapat mempengaruhi diferensiasi tumor pada karsinoma kolorektal secara in-vivo namun tidak melalui jalur inflamasi dari sitokin pro-inflamasi Interleukin-6. *Estrogen receptor β* tidak mempengaruhi proliferasi sel dan infiltrasi tumor pada karsinoma kolorektal. Interleukin-6 dapat mempengaruhi diferensiasi tumor pada karsinoma kolorektal secara in vivo, namun tidak mempengaruhi proliferasi sel.

SUMMARY

Colorectal carcinoma is the third most common malignancy worldwide, and second most leading cause of death in the United States. In Indonesia, it is one of the five malignancy with the most incidence. Therapy for colorectal carcinoma's keep involving and tend to be more personalized, using new regiments those are more specific for each individu.

Previous studies suggest that sex steroids influence colorectal cancer (CRC) carcinogenesis. Estrogen receptor β is the most predominant ER expressed in CRC. A number of studies show decline in ER β expression and increase in IL-6 expression in colorectal carcinoma. Estrogen receptor β is known to have genomic and non genomic effect on cells proliferation, but which effect is more dominant in colorectal carcinoma needs further investigation.

This is an cross sectional, analitic observational study designed to investigate the difference and mechanism of ER β and IL-6 in colorectal carcinoma development. Forty paraffin blocks of colorectal carcinoma cancer were obtained from Anatomical Pathology Installation RSU Dr. Soetomo Surabaya, and were subjected to immunohistochemistry staining using antibody to ER β , IL-6, *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT3), and Ki-67 to analyse the cell proliferation. Percentage of immunoreactive tumor cell per 1000 cells was recorded. Tumor differentiation was graded according to the WHO 2010 criteria, into well (>95% glandular formation), moderate (50-95% glandular formation), and poor differentiation (<50% glandular formation). Tumor infiltration was grouped based on AJCC TNM Staging 8th edition.

Our result shows the average age for CRC is 54.13 years with no gender difference. There is a significant difference and correlation in ER β and IL-6 expression to the tumor differentiation, without significant difference in tumor infiltration. No difference found in Ki67 expression in each tumor differentiation, but there is significant difference in tumor infiltration. From the path analysis, our study sees that ER β and IL-6 effect on tumor differentiation is not related to cell proliferation.

We observe a negative correlation of ER β expression with tumor differentiation ($p = 0,018$ $r = -0,371$), but not to tumor infiltration. Interleukin-6 is correlated the tumor differentiation, higher expression of Interleukin-6 is associated with worse tumor differentiation ($p = 0,035$). IL-6 is correlated with STAT-3 expression, but not related to cell proliferation. The novelty of this study is ER β and IL-6 is related to the tumor differentiation, but not to tumor infiltration, but there is no significant correlation between ER β and IL-6 in human colorectal cancer specimens. IL-6 expression has a significant correlation with STAT-3 expression in colorectal carcinoma. Our results suggest that low expression of ER β and high expression of IL-6 was a negative risk factor in colon cancer

ABSTRACT

Background: Colorectal carcinoma (CRC) is the third most common malignant disease worldwide, and second most leading cause of death in the United States. Colorectal carcinoma is known to have correlation with Estrogen Receptor β (ER β) and Interleukin 6. A number of studies show decline in ER β expression and increase in IL-6 ekspresion in colorectal carcinoma correlated with worse prognosis in CRC. Estrogen receptor β is known to down regulate IL-6 in prostate cancer, lung carcinoma, and CRC cell lines, but the effect on human CRC is not yet known.

Objective: to analyze the difference and mechanism of ER β and IL-6 in colorectal carcinoma.

Method: This is an analitic observational study with cross sectional design using forty paraffin blocks of colorectal carcinoma obtained from Anatomical Pathology Installation RSU Dr.Soetomo Surabaya. Estrogen Receptor β , Interleukin-6, Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3), and Ki-67 were investigated using immunohistochemical staining of formalin fixed, paraffin-embedded tissue sections. Percentage of immunoreactive tumor cell per 1000 cells was recorded. Tumor differentiation was graded according to the WHO 2010 criteria, and tumor infiltration was defined based on AJCC 8th edition. In this study we grouped the tumor into T1-T2 group and T3-T4 group.

Result: The average age of the patients is 54.13 years with no gender difference. We observe a negative correlation of ER β expression with tumor differentiation ($p = 0,018$ $r = -0,371$), but not with tumor infiltration. Interleukin-6 is correlated with the tumor differentiation ($p = 0,035$). IL-6 is correlated with STAT-3 expression ($p = 0,001$ $\beta = 0,511$), but not related to cell proliferation. Our study conclude that ER β and IL-6 effect on tumor differentiation is not related to cell proliferation.

Conclusion: The higher IL-6 expression and the lower ER β expression, the worse the tumor differentiation. High expression of IL-6 is correlated with STAT-3 expression, but not to cell proliferation. The novelty of this study is ER β and IL-6 is related to the tumor differentiation, but not to tumor infiltration, but there is no significant correlation between ER β and IL-6 in human colorectal cancer speciments. IL-6 expression has a significant correlation with STAT-3 expression in colorectal carcinoma *in vivo*.

Keywords: Colorectal carcinoma, ER β , IL-6, STAT3, Ki67, differentiation, tumor infiltration.

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Sampul	i
Halaman Awal Disertasi	ii
Halaman Prasyarat Gelar	iii
Halaman Pengesahan	iv
Halaman Penetapan Panitia Penguji	v
Surat Pernyataan Penelitian	vi
Ucapan Terima Kasih	vii
Ringkasan	x
Summary	xiv
Abstract	xv
Daftar Isi	xvi
Daftar Tabel	xxi
Daftar Gambar	xxiii
Daftar Lampiran	xxv
Daftar Singkatan	xxvi
Bab 1 Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	5
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan umum	5
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6

1.4.1 Manfaat Teoritis	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
Bab 2 Tinjauan Pustaka	7
2.1 Karsinoma Kolorektal	7
2.1.1 Patogenesis Karsinoma Kolorektal	7
2.1.1.1 Jalur klasik <i>adenoma-carcinoma</i> sequence	9
2.1.1.2 Defisiensi DNA <i>mismatch repair</i>	11
2.1.1.3 Karsinoma kolorektal dengan peningkatan metilasi <i>CpG</i> <i>island</i> tanpa <i>microsatellite instability</i>	12
2.1.2 Morfologi karsinoma kolorektal	12
2.1.3 Gambaran klinis karsinoma kolorektal	14
2.1.4 Penentuan derajat dan stadium karsinoma kolorektal	14
2.2 Peran <i>Estrogen Receptor</i> pada Kanker Kolorektal	17
2.2.1 Efek genomik dari estrogen pada kanker kolorektal	23
2.2.2 Efek non-genomik dari estrogen pada kanker kolorektal	24
2.2.3 <i>Estrogen pathway</i> pada kanker kolorektal	28
2.2.4 Struktur, fungsi, dan mekanisme aksi <i>Estrogen Receptors</i>	29
2.3 Hubungan antara Mutasi KRAS dan Ekspresi ER	31
2.4 Interleukin 6, STAT-3, dan SOCS 3 pada Karsinoma Kolorektal	33
2.4.1 Jalur aktivasi Interleukin-6, STAT3, dan SOCS3	33
2.4.3 Modulasi jalur Interleukin-6, STAT3, dan SOCS3 pada kanker kolorektal	38
Bab 3 Kerangka Konseptual dan Hipotesis Penelitian	40
3.1 Kerangka Konseptual	40

3.2 Hipotesis Penelitian	42
Bab 4 Metode Penelitian	43
4.1 Desain Penelitian	43
4.2 Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	43
4.2.1 Populasi	43
4.2.2 Sampel	43
4.2.3 Teknik Pengambilan Sampel	43
4.2.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44
4.2.4.1 Kriteria inklusi	44
4.2.4.2 Kriteria eksklusi	44
4.3 Variabel Penelitian	44
4.3.1 Klasifikasi variabel	44
4.3.2 Definisi operasional variabel penelitian	45
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	47
4.4.1 Lokasi penelitian	47
4.4.2 Waktu penelitian	47
4.5 Alat dan Bahan Penelitian	47
4.5.1 Alat Penelitian	47
4.5.2 Bahan Penelitian	47
4.6 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data Penelitian	48
4.7 Metode Imunohistokimia	49
4.8 Metode Penilaian Diferensiasi dan Infiltrasi Tumor	50
4.9 Pengolahan dan Analisis Data	51
4.10 Kerangka Operasional Penelitian	52

Bab 5 Hasil Penelitian	53
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian	54
5.2 Perbedaan Ekspresi dan Hubungan antara ER β terhadap Proliferasi (Ki67), Derajat Diferensiasi, dan Infiltrasi Tumor pada Karsinoma Kolorektal	56
5.3 Perbedaan Ekspresi dan Hubungan antara IL-6 terhadap Proliferasi (Ki67), Derajat Diferensiasi, dan Infiltrasi Tumor pada Karsinoma Kolorektal	59
5.4 Perbedaan Ekspresi dan Hubungan antara STAT3 terhadap Proliferasi (Ki67), Derajat Diferensiasi, dan Infiltrasi Tumor pada Karsinoma Kolorektal	63
5.5 Perbedaan Ekspresi dan Hubungan antara Proliferasi (Ki67) terhadap Derajat Diferensiasi dan Infiltrasi Tumor pada Karsinoma Kolorektal	66
5.6 Mekanisme Jalur antara Ekspresi ER β dan IL-6 terhadap Proliferasi, Derajat Diferensiasi, dan Infiltrasi Tumor pada Karsinoma Kolorektal	68
Bab 6 Pembahasan	72
6.1 Karakteristik Sampel Penelitian	72
6.2 Perbedaan Ekspresi dan Hubungan antara ER β terhadap Proliferasi (Ki67), Derajat Diferensiasi, dan Infiltrasi Tumor pada Karsinoma Kolorektal	75
6.3 Perbedaan Ekspresi dan Hubungan antara IL-6 terhadap Proliferasi (Ki67), Derajat Diferensiasi, dan Infiltrasi Tumor pada Karsinoma	

Kolorektal	77
6.4 Perbedaan Ekspresi dan Hubungan antara STAT3 terhadap Proliferasi (Ki67), Derajat Diferensiasi, dan Infiltrasi Tumor pada Karsinoma Kolorektal	78
6.5 Perbedaan Ekspresi dan Hubungan antara Proliferasi (Ki67) terhadap Derajat Diferensiasi dan Infiltrasi Tumor pada Karsinoma Kolorektal	79
6.6 Mekanisme Jalur Ekspresi ER β dan IL-6 terhadap Proliferasi, Derajat Diferensiasi, dan Infiltrasi Tumor pada Karsinoma Kolorektal	79
6.7 Temuan Baru	81
6.8 Keterbatasan Penelitian	82
Bab 7 Penutup	83
7.1 Kesimpulan	83
7.2 Saran	84
Daftar Pustaka.....	85
Lampiran	90

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Pola perubahan genetik dari sporadik dan familial kolorektal neoplasia	9
Tabel 4.1 Definisi operasional	45
Tabel 5.1 Karakteristik subyek penelitian	54
Tabel 5.2 Distribusi karakteristik tumor penderita	55
Tabel 5.3 Ekspresi ER β , IL-6, STAT3 dan Ki67 pada sampel karsinoma kolorektal	55
Tabel 5.4 Ekspresi ER β terhadap jenis kelamin	55
Tabel 5.5 Hasil uji normalitas dan homogenitas data ER β , Ki67, dan ER β terhadap derajat diferensiasi dan infiltrasi tumor	57
Tabel 5.6 Hasil uji beda ekspresi dan hubungan antara ER β terhadap ekspresi Ki67, derajat diferensiasi, dan infiltrasi tumor	58
Tabel 5.7 Hasil uji normalitas dan homogenitas data IL-6, Ki67, dan IL-6 terhadap diferensiasi dan infiltrasi tumor	60
Tabel 5.8 Hasil uji beda ekspresi dan hubungan antara IL-6 terhadap ekspresi Ki67, derajat diferensiasi, dan infiltra tumor.....	61
Tabel 5.9 Ekspresi IL-6 terhadap diferensiasi tumor (Uji Mann-Whitney)....	61
Tabel 5.10 Hasil uji normalitas dan homogenitas data STAT3, Ki67, dan IL-6 terhadap diferensiasi dan infiltrasi tumor.....	63
Tabel 5.11 Hasil uji beda ekspresi dan hubungan antara STAT3 terhadap ekspresi Ki67, derajat diferensiasi, dan infiltrasi tumor	64

Tabel 5.12	Hasil uji normalitas dan homogenitas data Ki67 terhadap diferensiasi dan infiltrasi tumor	66
Tabel 5.13	Hasil uji beda ekspresi dan hubungan antara Ki67 terhadap derajatdiferensiasi, dan infiltrasi tumor.....	67
Tabel 5.14	Nilai koefisien β dan signifikansi antar variabel	70

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Model molekuler evolusi karsinoma kolorektal melalui sekuens adenoma-karsinoma	8
Gambar 2.2 Perubahan morfologis dan molekuler pada sekuens adenoma- karsinoma	10
Gambar 2.3 Perubahan morfologi & molekuler pada jalur <i>mismatch repair</i>	12
Gambar 2.4 Fungsi gen APC pada kondisional sistem gen penargetan	21
Gambar 2.5 <i>IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway</i>	34
Gambar 3.1 Kerangka konseptual	40
Gambar 4.1 Analisis jalur	52
Gambar 4.2 Kerangka operasional penelitian	52
Gambar 5.1 Ekspresi ER β pada mukosa kolon normal	56
Gambar 5.2 Ekspresi ER β pada inti sel adenocarcinoma	56
Gambar 5.3 Ekspresi ER β pada mukosa kolon	59
Gambar 5.4 Ekspresi IL-6 pada mukosa kolon	62
Gambar 5.5 Ekspresi STAT3 pada mukosa kolon	65
Gambar 5.6 Ekspresi Ki67 pada mukosa kolon	68
Gambar 5.7 Analisis jalur hubungan ekspresi ER β dengan diferensiasi dan infiltrasi tumor	69
Gambar 5.8 Analisis jalur hubungan ekspresi IL-6 dengan diferensiasi dan infiltrasi tumor	69
Gambar 5.9 Hasil analisis jalur	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Sertifikat laik etik	90
Lampiran 2	Lembar imunohistokimia	91
Lampiran 3	Prosedur pewarnaan imunohistokimia	95
Lampiran 4	Hasil uji statistik	97

DAFTAR SINGKATAN

APC	:	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
CD	;	<i>Crohn's disease</i>
CIMP	:	<i>CpG island methylator phenotype</i>
E2	:	17 β -estradiol
ER β	:	<i>Estrogen Receptor β</i>
ERE	:	<i>Estrogen receptor element</i>
HRT	;	<i>Hormone Replacement Therapy</i>
IBD	:	<i>Inflammatory Bowel Disease</i>
IL-6	:	Interleukin-6
KKR	:	Karsinoma kolorektal
KRAS	:	<i>Kirsten rat sarcoma</i>
MAR	:	<i>Membrane androgen receptor</i>
MSI	:	<i>Microsatellite Instability</i>
NSAID	:	<i>Non steroidal anti-inflammatory drugs</i>
NF $\kappa\beta$	:	<i>Nuclear factor Kappa β</i>
SOCS-3	:	<i>Suppressor of cytokine signaling 3</i>
STAT-3	:	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
TAM	:	Tamoxifen
UC	:	<i>Ulcerative Colitis</i>