

## **BAB IV**

### **HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

#### **A. Hasil Penelitian**

##### **1. Deskripsi Lokasi Penelitian**

Rumah Sakit Umum Pemerintah Dr. Kariadi Semarang yang beralamat di jalan Dr. Soetomo No.16, Semarang, Jawa Tengah merupakan Satuan Kerja atau Unit Pelaksana Teknis yang berada di bawah dan bertanggungjawab kepada Direktur Jenderal Bina Upaya Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Rumah Sakit ini ditetapkan sebagai Rumah Sakit yang menerapkan Fleksibilitas pengelolaan keuangan sesuai dengan yang diamanatkan dalam PP No.23 Tahun 2005 sebagai Badan Layanan Umum (BLU) Rumah Sakit Umum Pemerintah Dr. Kariadi Semarang berdasarkan SK Menkes No. 1243/Menkes/SK/VIII/2005.

RSUP Dr. Kariadi Semarang merupakan Rumah Sakit terbesar sekaligus berfungsi sebagai Rumah Sakit rujukan bagi wilayah Jawa Tengah. Tujuan dari RSUP Dr. Kariadi menyelenggarakan upaya penyembuhan dan pemulihan yang dilaksanakan secara serasi, terpadu dan berkesinambungan dengan upaya peningkatan kesehatan dan pencegahan serta melaksanakan upaya rujukan dan upaya lain sesuai dengan kebutuhan, salah satunya dengan pelayanan pasien kanker payudara. Di RSUP Dr. Kariadi kerap menjadi rujukan pasien dari

berbagai rumah sakit. RSUP Dr. Kariadi Semarang memberikan keunggulan fasilitas satu-satunya rumah sakit di Semarang yang memiliki pemeriksaan imunohistokimia.

## **2. Karakteristik Subjek Penelitian**

Penelitian ini diambil dari hasil laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang yang sudah dilakukan pemeriksaan Imunohistokimia dari bulan Januari sampai Desember 2015, kemudian terdapat 72 orang yang memenuhi dalam kriteria Inklusi dan kriteria Eksklusi, dengan karakteristik pemeriksaan Imunohistokimia menunjukkan HER-2/neu positif (+3) adalah sebanyak 46 orang (63,9%) dan HER-2/neu negatif (+1) 26 orang (36,1%). Penilaian “+1” dikategorikan negatif dan penilaian “+3” dikategorikan positif, sehingga didapatkan overekspresi HER-2 sebanyak 72 orang (100%). Pada penilaian “+2” pada penelitian ini tidak dimasukkan ke dalam data penelitian karena pada “+2” direkomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan dengan metode FISH sebagai konfirmasi. Sedangkan pada ukuran tumor secara umum didapatkan 24 orang (33,3%) memiliki ukuran tumor  $\leq 2$  cm dan 48 orang lainnya (66,7%) memiliki ukuran tumor  $> 2$  cm. Selain itu, 47 orang (65,3%) memiliki ukuran tumor  $\leq 5$  cm dan 25 orang lainnya (34,7%) memiliki ukuran tumor  $> 5$  cm. Hasil tentang karakteristik subjek dalam penelitian ini digunakan untuk mengetahui ada atau tidaknya hubungan antara overekspresi HER-2/neu terhadap ukuran tumor pada pasien kanker payudara.

### 3. Distribusi Sampel Penelitian

Berdasarkan penelitian yang dilakukan peneliti di RSUP Dr. Kariadi Semarang dalam kurun waktu Januari sampai Desember 2015 didapatkan jumlah sampel sebanyak 72 orang yang memenuhi dalam kriteria Inklusi dan kriteria Eksklusi. Berikut karakteristik sampel penelitian.

Tabel 5. Distribusi Karakteristik Sampel

Karakteristik Sampel	Overekspresi HER-2		<i>P-Value</i>
	Negatif	Positif	
Usia (n=72)			0,288
<50 tahun	20(27,8%)	8(11,1%)	
≥50 tahun	26(36,1%)	18(25%)	
Grade Histologi (n=61)			0,742
I+II	32(52,5%)	17(27,9%)	
III	7(11,5%)	5(8,2%)	
Status Limfonodi (n=40)			0,399
Negatif	5(12,5%)	1(2,5%)	
Positif	21(52,5%)	13(32,5%)	

Dari tabel 5 menunjukkan antara karakteristik sampel dengan overekspresi HER-2 bahwa pada jumlah distribusi sampel usia  $\geq 50$  tahun dengan overekspresi negatif terlihat lebih banyak dibandingkan pada usia  $< 50$  tahun sebanyak 26 orang (36,1%). Pada grade histologi distribusi sampel terbanyak pada grade I+II dengan overekspresi negatif 32 orang (52,5%). Sedangkan pada status limfonodi kanker payudara distribusi terbanyak pada status limfonodi positif dengan overekspresi negatif sebanyak 21 orang (52,5%).

#### 4. Analisis Korelasi Variabel Penelitian

Uji yang digunakan untuk menguji keterkaitan antar dua variable kategorik adalah menggunakan uji Pearson Chi-Square. Pengambilan keputusan apakah H1 diterima atau ditolak pada uji Chi-Square ada 2 cara, yang pertama menggunakan nilai  $\chi^2$  tabel dengan  $\chi^2$  hitung, jika  $\chi^2$  hitung  $>$   $\chi^2$  tabel, maka H1 diterima. Cara yang kedua dengan menggunakan p-value, jika  $p < 0.05$ , maka H1 diterima.

Tabel 6. Uji Chi Square Pemeriksaan HER-2/neu terhadap Ukuran Tumor T1 dan T2 dengan T3

Ukuran Tumor	Overekspresi HER-2/neu		Total	<i>P-value</i>
	Negatif	Positif		
$\leq 5$ cm	27 (37,5%)	20 (27,8%)	47 (65,3%)	0,119
$> 5$ cm	19 (26,4%)	6 (8,3%)	25 (34,7%)	
Total	46 (63,9%)	26 (36,1%)	72 (100%)	

Tabel 7. Uji Chi Square Pemeriksaan HER-2/neu terhadap Ukuran Tumor T1 dengan T2 dan T3

Ukuran Tumor	Overekspresi HER-2/neu		Total	<i>P-value</i>
	Negatif	Positif		
$\leq 2$ cm	14 (19,4%)	10 (13,9%)	24 (33,3%)	0,489
$> 2$ cm	32 (44,4%)	16 (22,2%)	48 (66,7%)	
Total	46 (63,9%)	26 (36,1%)	72 (100%)	

Hasil analisis statistik pada tabel 6, menunjukkan nilai P adalah 0.119, dimana  $P > 0.05$  sedangkan pada tabel 7, menunjukkan nilai P adalah 0.489 dimana  $P > 0.05$  Hal ini menunjukkan kedua klasifikasi tidak terdapat hubungan yang bermakna antara variabel tergantung dan variabel bebas. Sehingga secara statistik tidak terdapat hubungan antara hubungan overekspresi HER-2/neu dengan ukuran tumor pada pasien kanker payudara. Pada ukuran tumor  $> 2$  cm dengan HER-2 negatif

didapatkan hasil yang lebih dominan sebanyak 32 orang (44,4%) dan pada distribusi ukuran tumor  $\leq 5$  cm dengan HER-2 negatif berjumlah 27 orang (57,4%) didapatkan jumlah yang lebih banyak diantara yang lain.

## **B. Pembahasan**

Patogenesis terbentuknya tumor atau neoplasma sebagai akibat terjadinya perubahan genetik atau penyakit genetik. Perubahan genetik atau kerusakan genetik non letal disebabkan oleh pengaruh penyebab yang berada pada lingkungan, seperti bahan kimia, virus, radiasi, atau karena factor keturunan pada sel germinal. Perubahan materi genetik atau kerusakan gen non letal mengakibatkan pembelahan sel yang tidak terkendali atau berlebihan (Kresna, 2014).

Terdapat 4 golongan gen yang memainkan peran penting dalam mengatur sinyal mekanisme faktor pertumbuhan dan siklus sel yang menjadi sasaran utama perubahan genetik, yaitu protoonkogen, gen supresi tumor, gen yang mengatur apoptosis, dan gen yang memperbaiki DNA. Ketika 4 golongan gen ini mengalami mutasi atau ketidakmampuan dalam menjalankan fungsinya akan mengakibatkan terjadi pertumbuhan yang berlebihan, invasi lokal dan kemampuan untuk membentuk metastasis, salah satu contohnya pada protein onkogen, ketika terjadi mutasi atau produk berlebihan (overekspresi) dari RFP (Reseptor Faktor Pertumbuhan), yaitu c-erb-B-2 (c-neu) terlihat pada 15-30% kanker payudara, adenokarsinoma paru, ovarium dan kelenjar liur akan sangat sensitif merangsang terjadinya pertumbuhan ukuran tumor secara tidak terkendali atau berlebihan. Sehingga

tidak heran jika kadar tinggi protein c-erb-B-2 pada sel kanker payudara dipakai sebagai untuk prognosis buruk (Kresna, 2014).

Gen ErbB2 yang mengalami mutasi akan menyebabkan ekspresi yang berlebihan dari HER-2/neu. Ekspresi yang berlebihan dari HER-2/neu akan menyebabkan munculnya rangsang pertumbuhan yang kuat pada sel walaupun stimulasi pertumbuhan tidak besar. HER-2/neu akan mengaktifkan 6 jalur sinyal intrasellular yang pada akhirnya bias memicu pertumbuhan sel. Keenam jalur tersebut adalah 1) jalur tirosin kinase, 2) jalur G protein-coupled receptor, 3) jalur Janus kinase / signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT), 4) jalur wingless-related integration (WNT), 5) tumor growth factor beta ( $TGF\beta$ ), dan 6) jalur nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cell (NF- $\kappa$ B). Dari keenam jalur tersebut jalur tirosin kinase adalah jalur yang paling berpengaruh terhadap pertumbuhan sel. Jalur tirosin kinase bermula ketika faktor pertumbuhan terikat pada HER-2 yang kemudian akan mengaktifkan signal transducer RAS, kemudian akan berjalan melalui 2 jalur yaitu jalur mitogen activated protein kinase (MAPK), dan phosphoinositidyl-3-kinase (PI3K). MAPK akan menyebabkan terjadinya transkripsi DNA, sedangkan PI3K meningkatkan sintesis protein, keduanya secara bersama-sama akan meningkatkan pertumbuhan sel. Peningkatan pertumbuhan sel sendiri akan menyebabkan perubahan pada formasi tubular sel, pleomorfisme sel dan mitosis sel. Sehingga dapat di simpulkan bahwa overekspresi HER-2/neu dapat mempengaruhi ukuran tumor pada kanker payudara (Kumar, 2015).

Berdasarkan penjelasan di atas secara teori memang terdapat hubungan antara overekspresi HER-2/neu dengan ukuran tumor, hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan Bouchbika, *et al* di Morocco mengatakan bahwa terdapat hubungan overekspresi HER-2 dengan ukuran tumor ( $p=0,005$ ). Pada penelitiannya, ia mengambil sampel wanita dari Januari 2008 sampai Desember 2010 dengan diagnosis Invasif kanker payudara sebanyak 1508 sampel dan didapatkan ukuran tumor  $\leq 5$  cm dengan HER-2/neu negatif berjumlah 897 (84%) lebih banyak diantara yang lain. Selain itu, pada penelitian Curigliano, *et al.*, 2009 di Italia, juga mengatakan bahwa terdapat hubungan overekspresi HER-2/neu dengan ukuran tumor ( $p=0,001$ ). Dengan mengambil sampel dari Januari 1999 hingga Desember 2006 sebanyak 2.130 sampel dimana 150 pasien yang memiliki data ukuran tumor, ia menggunakan penelitian cohort. Pada penelitiannya didapatkan bahwa ukuran tumor  $\leq 5$  cm dengan HER-2/neu positif lebih mendominasi diantara yang lain.

Berdasarkan hasil dari penelitian ini didapatkan hasil data secara statistik bahwa pada overekspresi HER-2/neu tidak berhubungan dengan ukuran tumor pada pasien kanker payudara, hal ini didukung oleh pendapat Farzami, *et al.*, 2008, ia mengambil sampel wanita yang mengalami kanker payudara sebanyak 226 dengan diagnosis Invasif Kanker Payudara bahwa memang tidak terdapat hubungan overekspresi HER-2/neu dengan ukuran tumor ( $p=0.497$ ). Pada penelitian Farzami didapatkan ukuran tumor  $\leq 2$  cm dengan HER-2/neu negatif berjumlah 102 orang (76,1%) lebih dominan.

Penelitian Mahir, *et al.*, 2016 di Morocco, ia mengambil sampel wanita sebanyak 78 pasien dari 1 Januari 2010 sampai 31 Desember 2013 diagnosis Duktal Karsinoma Kanker Payudara bahwa tidak terdapat hubungan overekspresi HER-2/neu yang bermakna dengan ukuran tumor ( $p=0,603$ ). Pada penelitian Mahir didapatkan ukuran tumor  $>2$  cm dengan HER-2/neu negatif lebih dominan. Selain itu juga didapatkan pada penelitian Ayadi, *et al.*, 2008 di Tunisia mengatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara overekspresi HER-2/neu dengan ukuran tumor pada pasien kanker payudara ( $p=104$ ) dengan pengambilan sampel dari Januari 2000 hingga Desember 2004 sebanyak 155 sampel dengan diagnosis Invasive Kanker Payudara, tetapi pada penelitian ini mengatakan terdapat kecenderungan bahwa ukuran tumor  $\leq 5$  cm berpengaruh pada overekspresi HER-2/neu.

Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya memang terjadi pro dan kontra antara hubungan overekspresi HER-2/neu dengan ukuran tumor pada pasien kanker payudara. Dari uraian di atas berdasarkan hasil penelitian memang ada beberapa faktor yang berpengaruh pada analisa statistik tidak berhubungan tetapi secara analisa teori memiliki hubungan, seperti adanya :

1. Sampel penelitian yang tidak bisa mencakup semua populasi pada tempat penelitian.
2. Jumlah sampel setiap penelitian berbeda, rata-rata menunjukkan hasil bermakna dengan jumlah sampel hingga ribuan pasien sedangkan pada hasil yang tidak bermakna didapatkan jumlah sampel rata-rata hanya ratusan pasien. Pada penelitian ini hanya menggunakan 72 sampel.

3. Karakteristik sampel pada setiap penelitian ini berbeda dengan penelitian yang lain, contohnya seperti ada yang menggunakan diagnosis duktal karsinoma sebagai sampel penelitiannya, sedangkan pada penelitian yang lain menggunakan diagnosis invasif karsinoma.
4. Waktu pemeriksaan pasien, waktu dilakukan pemeriksaan imunohistokimia, maupun histopatologi sangat mempengaruhi hasil pemeriksaan yang akan muncul nantinya karena bisa terjadi perubahan ukuran tumor pada stage lanjutan.
5. Pada pemeriksaan HER-2/neu “+2” pada penelitian ini tidak dimasukkan ke dalam sampel penelitian karena pada peneliti tidak melakukan konfirmasi lagi menggunakan pemeriksaan FISH.

## **C. Kekuatan dan Kelemahan Penelitian**

### **1. Kekuatan Penelitian**

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *Cross-Sectional* untuk menilai hubungan ekspresi HER-2/neu dengan ukuran tumor pada pasien kanker payudara. Di Indonesia sangat banyak insidens kanker payudara, tetapi masih jarang dilakukan penelitian untuk menghubungkan antara pemeriksaan HER-2/neu dengan ukuran tumor pada pasien kanker payudara terbukti dari jurnal penelitian sangat jarang didapatkan. Pada penelitian ini juga untuk pemeriksaan HER-2/neu sendiri sudah dilakukan pemeriksaan Imunohistokimia.

## **2. Kelemahan Penelitian**

Peneliti tidak memperhitungkan faktor-faktor eksternal diluar kapasitas peneliti yang mungkin saja bisa berpengaruh pada ukuran tumor pasien kanker payudara, keterbatasan waktu dan dana juga menjadi salah satu kendala sehingga persiapan yang dilakukan oleh peneliti dalam melaksanakan penelitian ini dirasa kurang maksimal sehingga cakupan populasi tidak merangkum karakteristik di tempat penelitian.