

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

1. Distribusi Sampel Penelitian

Dari penelitian yang dilakukan peneliti, didapatkan bahwa dalam kurun waktu Januari 2015 sampai Desember 2015 di RSUP Dr. Kariyadi Semarang, didapatkan 84 kasus kanker payudara yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi peneliti. Berikut karakteristik sampel penelitian :

Tabel 4. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik Sampel	Overekspresi HER-2		P – Value
	Positif	Negatif	
Usia (n = 84)			0, 372
< 50 tahun	13 (15,48%)	27 (32,14%)	
≥ 50 tahun	19 (23,81%)	25 (28,57%)	
Ukuran Tumor (n = 65)			0, 190
≤ 5 cm	16 (24,61%)	21 (32,31%)	
> 5 cm	7 (10,77%)	21 (32,31%)	
Status Limfonodi (n = 45)			0, 227
Positif	16 (35,55%)	22 (48,88%)	
Negatif	1 (2,22%)	6 (13,33%)	

Dari table 4 yang tersaji di atas diketahui bahwa dari total 84 sampel yang ada tidak semuanya mempunyai data yang lengkap, seperti pada karakteristik ukuran tumor, dan status limfonodi, keduanya secara berurutan data yang tersedia hanya untuk 65 dan 45 sampel, sedangkan untuk usia, dan *grade* histologi seluruh sampel mempunyai data yang lengkap.

Untuk karakteristik sampel usia, dibedakan menjadi usia < 50 tahun, dan ≥ 50 tahun. Pada pasien dengan usia < 50 tahun didapatkan sebanyak 13 (15,48%) orang memiliki ekspresi HER-2 positif sedangkan sebanyak 27 (32,14%) orang ekspresi HER-2 negatif. Pada pasien dengan usia ≥ 50 tahun sebanyak 19 (23,81%) orang mempunyai ekspresi HER-2 positif, sedangkan 25 (28,57%) orang ekspresi HER-2 negatif. Sehingga pada pasien dengan usia < 50 tahun banyak didapatkan ekspresi HER-2 negatif, sedangkan untuk pasien dengan usia ≥ 50 tahun lebih banyak didapatkan ekspresi HER-2 negatif.

Untuk karakteristik sampel ukuran tumor, dibedakan menjadi ≤ 5 cm, dan > 5 cm. Untuk pasien dengan ukuran tumor ≤ 5 cm didapatkan sebanyak 16 (24,61%) orang mempunyai ekspresi HER-2 positif, sedangkan sebanyak 21 (32,31%) orang ekspresi HER-2 negatif. Sedangkan untuk pasien dengan ukuran tumor > 5 cm didapatkan sebanyak 7 (10,77%) pasien mempunyai ekspresi HER-2 positif, sedangkan 21 (32,31%) orang ekspresi negatif. Sehingga pada pasien dengan ukuran tumor ≤ 5 cm, dan > 5 cm keduanya lebih banyak mempunyai ekspresi HER-2 negatif.

Untuk karakteristik sampel status limfonodi, dibedakan menjadi positif dan negatif. Untuk status limfonodi positif ditemukan sebanyak 16 (35,55%) orang mempunyai ekspresi HER-2 positif, sedangkan sebanyak 22 (48,88%) orang ekspresi HER-2 negatif. Untuk pasien dengan status limfonodi negatif didapatkan 1 (2,22%) orang mempunyai ekspresi HER-2 positif, sedangkan sebanyak 6 (13,33%) orang mempunyai ekspresi HER-2

negatif. Sehingga baik status limfonodi positif maupun negatif keduanya lebih banyak ditemukan pasien dengan ekspresi HER-2 negatif.

2. Analisis Korelasi Variabel Penelitian

Untuk menentukan korelasi antara kedua variable penelitian maka data penelitian dianalisis menggunakan table kontingensi 2 x 2, kemudian di tentukan korelasinya menggunakan uji Chi-Square.

Dari penelitian yang dilakukan didapatkan data seperti yang tersaji dalam tabel 5, peneliti didapatkan jumlah sampel dengan HER-2 negatif ,dan *grade* I dan *grade* II sebanyak 41 sampel (48,8 %), Her-2 negatif, dan *grade* III sebanyak 11 sampel (13,1 %), Her-2 positif, dan *grade* I dan *grade* II sebanyak 21 sampel (25 %), sedangkan Her-2 positif, dan *grade* III sebanyak 11 sampel (13,1 %). Sehingga dapat dilihat bahwa sebagian besar sampel yang mempunyai *grade* histologi I dan II mempunyai ekspresi Her-2 negatif, sedangkan untuk sampel yang mempunyai *grade* histologi III berimbang ekspresi Her-2 nya. Setelah kedua variable di uji korelasinya menggunakan uji korelasi Chi-Square didapatkan nilai $P = 0,208$, yang berarti secara statistic tidak terdapat korelasi diantara kedua variable penelitian.

Tabel 5. Tabel kontingensi 2 x 2 *grade* histologi dan ekspresi HER-2

<i>Grade</i> Histologi	Ekspresi Her-2		Total	<i>P- Value</i>
	Negatif	Positif		
<i>Grade</i> I dan <i>Grade</i> II	41 (48,8 %)	21 (25 %)	62(73,8 %)	
<i>Grade</i> III	11 (13,1 %)	11(13,1%)	22(26,2 %)	
Total	52(61,9 %)	32(38,1%)	84 (100 %)	0,208

B. Pembahasan

HER-2 merupakan suatu onkoprotein yang disandi oleh onkogen ErbB2. Onkoprotein sendiri adalah protein yang bisa menyebabkan terjadinya

pertumbuhan sel yang tidak terkendali, sedangkan onkogen adalah gen yang menyandi onkoprotein, sebelum terjadi mutasi dan berubah menjadi oncogen, normalnya onkogen berasal dari proto-onkogen. Ketika gen ErbB2 mengalami mutasi akan menyebabkan ekspresi yang berlebihan dari HER-2. Mutasi yang paling sering pada gen ErbB2 adalah insersi pada *frame* A775-G776insYVMA didalam exon 20 (Stephens, *et al.*, 2004). Insersi tersebut menyebabkan terjadinya perubahan formasi pada *autoinhibitoric* α C- β 4 *loop* yang akan menyebabkan penyempitan celah pengikatan ATP dan meningkatkan aktivitas protein kinase (Fan, *et al.*, 2008).

Ekspresi yang berlebihan dari HER-2 akan menyebabkan munculnya rangsang pertumbuhan yang kuat pada sel walaupun stimulasi pertumbuhan tidak besar. HER-2 akan mengaktifkan 6 jalur sinyal intrasellular yang pada akhirnya bisa 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 β), dan (6) jalur *nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cell* (NF- κ B). Dari keenam jalur tersebut jalur tirosin kinase adalah jalur yang paling berpengaruh terhadap pertumbuhan sel. Jalur tirosin kinase bermula ketika factor pertumbuhan terikat ke 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 pada akhirnya ekspresi HER-2 dapat mempengaruhi *grade* histologi pada kanker payudara. (Kumar, *et al.*, 2015).

Jika ditinjau secara teori maka seperti yang sudah dijabarkan di atas ekspresi HER-2 akan mempengaruhi *grade* histologi pada pasien kanker payudara. Namun, pada beberapa penelitian yang sudah dilakukan menunjukkan adanya perbedaan hasil, beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara ekspresi HER-2 dengan *grade* histologi, namun beberapa penelitian lain menyatakan sebaliknya.

Penelitian yang dilakukan oleh Onitilo, *et al.*, (2009) dilakukan di Amerika Serikat dengan sampel sebanyak 1134, dan hanya pasien dengan kanker payudara tipe triple negatif yang diuji korelasinya antara ekspresi HER-2 dengan *grade* histologi. menyimpulkan bahwa pasien kanker payudara dengan subtype triple negatif memiliki dengan HER-2 negatif mempunyai *grade* histologi yang baik yaitu *grade* I, dan II. ($P < 0,001$). Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Traina, *et al.*, (2006) dilakukan di Palermo, Italia dengan sampel sebanyak 1355 menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi HER-2 dengan *grade* histologi, dengan pasien yang memiliki ekspresi HER-2 yang berlebihan (HER-2 positif) dikaitkan dengan *grade* histologi III ($P < 0.001$).

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Nugraha, (2007) dilakukan di Yogyakarta dengan sampel 66, didapatkan tidak terdapat hubungan antara HER-2 dengan factor prognostic lain yang diteliti oleh peneliti. Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara ekspresi HER-2 dengan *grade* histologi ($P > 0,005$).

Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Naeem, *et al.*, (2008) dilakukan di Pakistan dengan sampel 24, menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara ekspresi HER-2 dengan *grade* histologi ($P > 0,05$). Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh peneliti juga menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara ekspresi HER-2 dengan *grade* histologi pada pasien kanker payudara ($P = 0,208$).

Dari uraian diatas menunjukkan bahwa dimungkinkan terjadinya perbedaan hasil penelitian, yang bisa disebabkan oleh beberapa factor antara lain adalah :

1. Populasi penelitian yang berbeda, perbedaan wilayah tempat tinggal, maupun kebiasaan dari pasien kanker payudara dapat mempengaruhi perjalanan penyakit kanker payudara.
2. Jumlah sampel, pada penelitian yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi HER-2 dengan *grade* histologi menggunakan jumlah sampel yang relative besar sehingga bisa lebih mewakili populasi kanker payudara secara umum.

C. Kesulitan Penelitian

Beberapa kesulitan yang ditemui dalam penelitian ini adalah pengambilan sampel yang dilakukan hanya dengan hasil pemeriksaan yang ada di laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang, tanpa melihat rekam medis pasien secara keseluruhan sehingga hasil data yang didapatkan banyak yang kurang lengkap, dana penelitian yang terbatas, kondisi pasien yang beragam sehingga banyak factor pengganggu yang tidak bisa di kendalikan, dan waktu penelitian yang terbatas sehingga jumlah sampel yang didapatkan tidak bisa banyak.