

Bab IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

1. Deskripsi Lokasi Penelitian

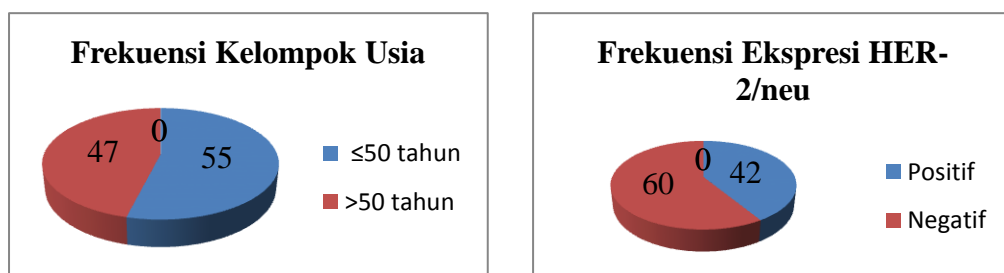
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang yang beralamat di jalan Dr. Soetomo No.16, Semarang, Jawa Tengah merupakan Satuan Kerja atau Unit Pelaksana Teknis yang berada di bawah dan bertanggungjawab kepada Direktur Jenderal Bina Upaya Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. RSUP Dr. Kariadi sebagai Rumah Sakit kelas A menjadikan rumah sakit ini sebagai pusat rujukan dari berbagai rumah sakit dan fasilitas kesehatan lain di Jawa Tengah. RSUP Dr. Kariadi juga berfungsi sebagai Rumah sakit Pendidikan bagi dokter, dokter spesialis, dan sub spesialis dari FK UNDIP, dan Institusi Pendidikan lain serta tenaga kesehatan lainnya.

RSUP Dr. Kariadi Semarang 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. RSUP Dr. Kariadi Semarang memberikan keunggulan pelayanan fasilitas satu-satunya rumah sakit di Jawa Tengah yang mengadakan pemeriksaan imunohistokimia pada pasien kanker di laboratorium patologi anatomi.

2. Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek Penelitian ini adalah pasien kanker payudara yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2015 (Januari-Desember 2015). Hasil Laboratorium dari pemeriksaan tersebut akan dipilih kembali sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang telah peneliti tetapkan. Berdasarkan hal tersebut peneliti mendapatkan 102 sample yang menunjukkan HER-2/neu positif (+3) adalah sebanyak 42 orang (41,17%) dan HER-2/neu negatif (+1/0) 60 orang (58,83%). Sedangkan pada kelompok usia secara umum 55 orang (53,92%) berasal dari kelompok usia ≤ 50 tahun dan 47 orang lainnya (46,08%) berasal dari kelompok usia > 50 tahun. Hasil tentang karakteristik subjek dalam penelitian ini digunakan untuk mengetahui ada atau tidaknya hubungan antara overekspresi HER-2 terhadap kelompok usia pada pasien kanker payudara.

Gambar.1 Frekuensi Ekspresi HER-2 dan Kelompok Usia Pasien Kanker Payudara



Tabel 6. Tabel Karakteristik Sampel

Karakteristik Sampel	Jumlah	%
HER-2/neu		
Positif	42	41,17%
Negatif	60	58,83%
Usia		
≤50 tahun	55	53,92%
>50 tahun	47	46,08%
Ukuran Tumor		
≤ 5 cm	52	50,98%
>5 cm	24	23,53%
Tidak ada data	26	25,49%
Grade Tumor		
I dan II	58	56,86%
III	20	19,61%
Tidak ada data	24	23,53%
Status Limfonodi		
Positif	12	11,77%
Negatif	44	43,14%
Tidak ada data	46	45,09%

3. Distribusi Subjek Penelitian (Analisis Univariat)

Analisis Univariat untuk melihat distribusi frekuensi dari masing-masing variabel dan dilanjutkan dengan analisa bivariat. Berdasarkan penelitian yang dilakukan peneliti di RSUP Dr. Kariadi Semarang dalam kurun waktu Januari sampai Desember 2015 didapatkan jumlah sampel sebanyak 102 orang yang memenuhi dalam kriteria Inklusi dan kriteria Eksklusi. Berikut karakteristik sampel penelitian.

Tabel 7. Distribusi Karakteristik Sampel

Karakteristik Sampel	Overekspresi HER-2		P-Value
	Negatif	Positif	
Ukuran Tumor (n=76)			
≤5 cm	29(38,16%)	23(30,26%)	0,212
>5 cm	17(22,37%)	7(9,21%)	
Grade Histologi (n=78)			
I+II	35(44,87%)	23(29,49%)	0,978
III	12(15,38%)	8(10,26%)	
Status Limfonodi (n=56)			
Negatif	9(16,07%)	3(5,36%)	0,158
Positif	23(41,07%)	21(37,50%)	

Dari tabel 7 menunjukkan antara karakteristik sampel dengan overekspresi HER-2 bahwa pada jumlah distribusi sampel usia ≤ 50 tahun dengan overekspresi HER-2 negatif terlihat lebih banyak dibandingkan pada usia >50 tahun sebanyak 37 orang (36,27%). Sedangkan, pada overekspresi HER-2 positif terlihat kelompok usia >50 tahun lebih banyak dibanding usia ≤ 50 tahun dengan jumlah 24 orang (23,53%). Pada ukuran tumor distribusi sampel pada ukuran ≤ 5 cm memiliki angka lebih tinggi pada overekspresi negatif dibanding >5 cm sebanyak 29 orang (38,16%). Pada grade histologi distribusi sampel terbanyak pada grade I+II dengan overekspresi negatif 35 orang (44,87%). Pada status limfonodi kanker payudara distribusi terbanyak pada status limfonodi positif dengan overekspresi negatif sebanyak 23 orang (41,07%).

4. Pengaruh HER-2/neu terhadap Usia Pasien Kanker Payudara (Analisis Bivariat)

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui pengaruh variabel bebas dan variabel tergantung dalam analisa statistik. Uji yang digunakan adalah uji Pearson Chi-Square yang digunakan untuk menguji keterkaitan antar

dua variable kategorik. Pengambilan keputusan apakah H1 diterima atau ditolak pada uji Chi-Square ada 2 cara, yang pertama membandingkan nilai X^2 tabel dengan X^2 hitung, jika X^2 hitung $>$ X^2 tabel, maka H1 diterima. Cara yang kedua dengan menggunakan p-value, jika $p < 0.05$, maka H1 diterima.

Tabel 8. Uji Chi Square Pemeriksaan HER-2/neu terhadap Usia

Ukuran Tumor	Pemeriksaan HER-2/neu		Total	P-value
	Negatif	Positif		
≤50 tahun	37 (36,27%)	18 (17,65%)	55 (53,92%)	0.061
>50 tahun	23 (22,56%)	24 (23,52%)	47 (46,08%)	
Total	60 (58,83%)	42 (41,17%)	100(100%)	

Tabel 8 menunjukkan faktor prognosis usia dengan HER-2 positif ditemukan pada 42 orang. Dari 42 orang tersebut 24 orang ditemukan pada kelompok usia >50 tahun dan 18 orang pada kelompok usia ≤ 50 tahun dengan nilai p 0,061 ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara variabel tergantung dan variabel bebas, sehingga secara statistik tidak terdapat hubungan antara hubungan overekspresi HER-2/neu dengan usia pada pasien kanker payudara

B. Pembahasan

Kanker Payudara adalah sebuah penyakit yang melibatkan mekanisme perubahan ditingkat DNA atau ditingkat ekspresi gen. Perubahan genetik yang dimaksud adalah perubahan protoonkogen menjadi onkogen atau yang disebut aktivasi onkogen. Mekanisme aktivasi onkogen meliputi mutasi gen, amplifikasi gen, pengaturan kembali kromosom, dan insersi gen virus.

HER-2/neu merupakan anggota family erbB/HER dari reseptor transmembran tirosin kinase yang dikode oleh gen HER2. Gen HER2 merupakan protoonkogen yang ditemukan pada kromosom 17 dan berfungsi sebagai reseptor membran sel. Gen HER2 mengkode glikoprotein transmembran 185-kDa yang memiliki aktifitas intrinsik protein kinase. HER family berperan penting untuk mengatur pertumbuhan, kelangsungan hidup, dan diferensiasi sel. Gen HER2 berperan dalam regulasi pertumbuhan, proliferasi, dan pembelahan sel normal, namun mengekspresikan reseptor di permukaan sel dalam jumlah sedikit. Reseptor HER2 terdiri atas domain ekstraseluler, domain transmembran, dan domain intraseluler (Gray MJ, Gallick GE, 2010; Grushko TA, Olopade OI, 2008)

Semua sel epitel yang normal mengandung 2 kopi gen HER2 dan mengekspresikan reseptor HER2 di permukaan sel dalam jumlah sedikit. Pada beberapa kasus selama transformasi onkogenik, jumlah gen HER2 meningkat sehingga menyebabkan peningkatan jumlah reseptor HER2 di permukaan mRNA dan peningkatan jumlah reseptor HER2 di permukaan sel. HER2 onkogen berhubungan dengan meningkatnya amplifikasi gen tersebut. Mekanisme amplifikasi protoonkogen HER-2 mengubah ekspresi gen HER-2/neu menjadi overekspresi gen HER-2/neu. Overekspresi gen ini ditemukan pada 10-30% kasus kanker payudara dan 60% terjadi pada *ductal carcinoma in situ*. Overekspresi gen HER-2/neu menyebabkan meningkatnya proses transkripsi pada gen HER-2 yang juga akan meningkatkan level mRNA dan diiringi meningkatnya sintesis protein HER-2. 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 yang berperan dalam patofisiologi terbentuknya tumor. Ukuran tumor juga sangat berkaitan dengan overekspresi HER-2/neu dimana hal ini akan menentukan stadium atau *grading* dari kanker payudara yang nantinya akan menjadi faktor prognosis terhadap survival rate pasien. Dari situlah mengapa pemeriksaan HER-2/neu menjadi penting dilakukan.

Dalam berbagai penelitian telah dijelaskan bahwa angka kejadian kanker payudara paling banyak terjadi pada usia tua namun tidak menutup kemungkinan usia muda juga bisa terserang penyakit ini. Pasien usia muda yang terkena kanker payudara biasanya memiliki prognosis buruk. Hal ini berbeda dengan overekspresi HER-2 neu yang lebih banyak ditemukan pada

usia muda. Usia dan HER-2/neu merupakan faktor prognosis pada pasien kanker payudara. Prognosis lebih buruk terjadi pada pasien <35 tahun, bahkan setelah dievaluasi dari faktor prognosis lainnya termasuk overekspresi HER-2 (Maureen Chung., *et al*, 1995).

Kanker payudara yang terjadi di usia muda berkaitan erat dengan herediter atau mutasi yang diturunkan. Dimana pada masa embrional sudah memiliki gen onkogen yang diturunkan dari garis keturunan sebelumnya. Artinya dia yang terkena kanker payudara di usia muda adalah dia sebagai pembawa gen mutan. Hal ini lah yang juga berkaitan erat dengan overekspresi HER-2 yang lebih banyak ditemukan di usia muda yang berkorelasi positif membawa dampak prognosis yang buruk pada pasien kanker payudara.

Pada penelitian ini didapatkan hasil analisis statistik bahwa faktor prognosis usia dan overekspresi HER-2 pada pasien kanker payudara tidak memiliki hubungan yang bermakna. Hal ini sesuai pada penelitian Zineb Bouchbika., *et al.*, 2012 dan Ma'ruf, Anang., 2007. Namun tidak sesuai pada penelitian B.K Seo., *et al.*, 2006.

Pada penelitian Zineb Bouchbika., *et al.*, 2012 dan Ma'ruf, Anang., 2007 walaupun didapatkan analisa statistik yang tidak bermakna, namun pada semua hasil tabel crosstab didapatkan frekuensi overekspresi HER-2 lebih banyak terjadi pada usia muda.

Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya memang terjadi pro dan kontra antara hubungan overekspresi HER-2/neu dengan usia pada pasien

kanker payudara. Dari uraian di atas berdasarkan hasil penelitian memang ada beberapa faktor yang berpengaruh pada analisa statistik tidak berhubungan dan secara analisa klinis bermakna maupun tidak, seperti adanya :

1. Sampel penelitian yang tidak bisa mencakup semua populasi pada tempat penelitian
2. Jumlah sampel setiap penelitian sebelumnya berbeda, rata-rata menunjukkan hasil bermakna dengan jumlah sampel yang ratusan bahkan ribuan.
3. Waktu pemeriksaan pasien atau usia pasien saat terdiagnosis, waktu dilakukan pemeriksaan imunohistokimia, maupun histopatologi sangat mempengaruhi hasil pemeriksaan yang akan muncul nantinya karena hal ini sangat berhubungan dengan karakteristik jumlah mutasi yang berbeda pada setiap kelompok usia sehingga menghasilkan ekspresi gen yang berbeda pula.
4. 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.

Dari penelitian yang dilakukan peneliti menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara overekspresi HER-2/neu dengan usia pada pasien kanker payudara baik secara data analisis statistik maupun klinis. Hal ini disebabkan karena beberapa faktor, diantaranya seperti yang sudah

disebutkan sebelumnya, yaitu adanya sampel yang tidak bisa mencakup semua populasi hanya menggunakan sampel populasi pada tahun 2015, jumlah sampel yang terlalu sedikit sebanyak 100 pasien, karakteristik sampel penelitian yang dijadikan sampel dengan diagnosis invasif karsinoma, waktu pemeriksaan yang terkait dengan diagnose yang terlambat, waktu dilakukannya imunohistokimia amupun histopatologi yang berbeda setiap pasien, serta pada penelitian ini pemeriksaan HER-2/neu dengan hasil positif 2 tidak ikut dimasukkan ke dalam sampel penelitian karena harus dilakukan konfirmasi lagi menggunakan pemeriksaan FISH, dan pengaruh exposure zat karsinogenik yang berbeda pada setiap individu.

C. Kekuatan dan Kelemahan Penelitian

1. Kekuatan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *Cross-Sectional* untuk menilai hubungan ekspresi HER-2/neu dengan usia pada pasien kanker payudara. Di Indonesia sangat banyak insidens kanker payudara, terutama terjadi peningkatan insidensi kanker payudara diusia muda. Adanya data tersebut tidak diimbangi dengan masih jarangny dilakukan penelitian untuk menghubungkan antara pemeriksaan HER-2/neu dengan usia. Hal ini terbuktipeneliti hanya mendapatkan satu jurnal dari Indonesia yang dilakukan di RSUP Sardjto.

2. Kelemahan Penelitian

Peneliti tidak memperhitungkan faktor-faktor eksternal diluar kapasitas peneliti yang mungkin saja bisa berpengaruh pada ekspresi gen HER-2 pasien kanker payudara (paparan zat karsinogenik), usia saat terdiagnosis karena minimnya pengetahuan pasien, 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.