

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

1. 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 47 orang yang memenuhi dalam kriteria Inklusi dan kriteria Eksklusi, dengan karakteristik pemeriksaan Imunohistokimia menunjukkan HER-2 positif (+3) adalah sebanyak 24 orang (51,1%) dan HER-2 negatif (+1) 23 orang (48,9%). Penilaian “+1” dikategorikan negatif dan penilaian “+3” dikategorikan positif, sehingga didapatkan overekspresi HER-2 sebanyak 47 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 status limfonodi didapatkan 36 orang (76,6%) menunjukkan status limfonodi positif dan 11 orang lainnya (11,4%) menunjukkan status limfonodi negatif. Hasil tentang karakteristik subjek dalam penelitian ini digunakan untuk mengetahui ada atau tidaknya hubungan antara overekspresi HER-2 terhadap status limfonodi pada pasien kanker payudara.

2. Distribusi Subjek Penelitian

Berdasarkan penelitian yang dilakukan peneliti di RSUP Dr. Kariadi Semarang dalam kurun waktu Januari sampai Desember 2015 didapatkan jumlah sampel sebanyak 47 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	
Usia (n=47)			0,202
<50 tahun	16(34,0%)	9(19,1%)	
≥50 tahun	10(21,3%)	12(25,5%)	
Ukuran Tumor (n=37)			0,247
≤5 cm	12(32,4%)	11(29,7%)	
>5 cm	10(27,0%)	4(10,8%)	
≤2 cm	8(21,6%)	3(8,1%)	1,000
>2 cm	19(51,4%)	7(18,9%)	
Grade Histologi (n=25)			1,000
I+II	12(48,0%)	9(36,0%)	
III	2(8,0%)	2(8,0%)	

Dari tabel 7 menunjukkan antara karakteristik sampel dengan overekspresi HER-2 bahwa pada jumlah distribusi sampel usia <50 tahun dengan overekspresi negatif terlihat lebih banyak dibandingkan pada usia ≥50 tahun sebanyak 16 orang (34,0%). Pada ukuran tumor dengan klasifikasi ≤5 cm dan >5 cm lebih banyak distribusi sampel pada ukuran ≤5 cm dengan overekspresi negatif sebanyak 12 orang (32,4%). Sedangkan pada klasifikasi ukuran tumor ≤2 cm dan >2 cm distribusi sampel terbanyak pada ukuran tumor >2 cm dengan overekspresi negatif 19 orang (51,4%). Pada grade histologi distribusi sampel terbanyak pada grade I+II dengan overekspresi negatif 12 orang (48,0%).

3. Analisis Korelasi Variabel Penelitian

Uji yang digunakan pada penelitian ini 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 menggunakan nilai χ^2 tabel dengan χ^2 hitung, jika χ^2 hitung $>$ χ^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 terhadap Status Limfonodi

Status Limfonodi	Pemeriksaan HER-2		Total	p-value
	Negatif	Positif		
Negatif	8 (17,0%)	3 (6,4%)	11 (23,4%)	0.071
Positif	15 (31,9%)	21 (44,7%)	36 (76,6%)	
Total	23 (48,9%)	24(51,1%)	47 (100%)	

Hasil analisis statistik pada tabel 8, menunjukkan nilai p adalah 0.071, dimana $P > 0.05$. 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 dengan status limfonodi pada pasien kanker payudara. Pada status limfonodi dengan HER-2 negatif didapatkan hasil yang lebih dominan negatif, sebanyak 15 orang (31,9%) dan pada status limfonodi dengan HER-2 positif didapatkan hasil yang lebih dominan positif, sebanyak 21 orang (44,7%).

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 penderita kanker payudara yang menunjukkan adanya mutasi atau overekspresi dari RFP (Reseptor Faktor Pertumbuhan), yaitu c-erb-B-2 dapat meningkatkan angka kejadian metastasis sel kanker. Sehingga kadar protein c-erb-B-2 yang tinggi dapat dipakai sebagai penanda prognosis buruk pada kanker payudara (Arteaga *et al*, 2012).

Gen ErbB2 yang mengalami mutasi akan menyebabkan ekspresi yang berlebihan dari HER-2. Ekspresi yang berlebihan dari HER-2 akan mempengaruhi sel tumor untuk meningkatkan sekresi bermacam-macam

growth factor (Moasser, 2007). Salah satu dari *growth factor* tersebut adalah VEGF-C dan VEGF-D (Bjorndahl *et al.*, 2005; Pepper, 2001). VEGF-C dan VEGF-D merupakan glikoprotein yang menginduksi proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel endothel limfatik secara *in vitro* dan *in vivo* melalui aktivasi reseptor tyrosine kinase VEGFR-2 dan VEGFR-3 (Scoppmann *et al.*, 2006; Bjorndahl *et al.*, 2005; Ran *et al.*, 2009). Aktivasi dari kedua reseptor tersebut juga dapat meningkatkan permeabilitas vaskuler dan menyebabkan terjadinya kenaikan tekanan interstisial disekitar jaringan kanker. Akibat dari peningkatan tekanan interstisial serta ditambah adanya proliferasi sel-sel limfatik yang menyebabkan terjadinya pembentukan vasa limfatik yang baru (limfangiogenesis) dapat memfasilitasi sel kanker untuk melakukan metastasis ke limfonodi sehingga akan mempengaruhi status limfonodi penderita kanker tersebut.

Jika ditinjau secara teori maka seperti yang sudah dijabarkan di atas ekspresi HER-2 akan mempengaruhi status limfonodi 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 status limfonodi, namun beberapa penelitian lain menyatakan sebaliknya.

Penelitian yang dilakukan oleh Onitilo, *et al.*, (2009) menyimpulkan bahwa pasien kanker payudara dengan ekspresi HER-2 memiliki hubungan dengan status limfonodi ($P < 0,001$). Penelitian tersebut dilakukan di Amerika Serikat dengan sampel sebanyak 1134, dan hanya pasien dengan kanker

payudara tipe triple negative yang diuji korelasinya antara ekspresi HER-2 dengan status limfonodi.

Pada penelitian lain yang dilakukan Putri, A (2015) menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi HER-2 dengan status limfonodi pada pasien kanker payudara ($P=0,89$). Penelitian tersebut dilakukan di Yogyakarta dengan sampel sebanyak 75 pasien.

Dari uraian di atas berdasarkan hasil penelitian memang ada beberapa faktor yang berpengaruh pada analisa statistik tidak berhubungan tetapi secara analisa klinis bermakna, seperti adanya;

1. Sampel penelitian yang tidak bisa mencakup semua populasi pada tempat penelitian. Populasi penelitian ini hanya mencakup penderita kanker payudara di RSUP Dr Kariadi tahun 2015 saja, sehingga dimungkinkan tidak dapat mewakili populasi kanker payudara pada tempat penelitian tersebut dan populasi kanker payudara secara umum.
2. Jumlah sampel, pada penelitian yang menunjukkan hasil yang bermakna menggunakan jumlah sampel yang relatif besar sedangkan penelitian yang menunjukkan hasil yang tidak bermakna menggunakan jumlah sampel yang relatif kecil.
3. Adanya variabel-variabel pengganggu yang tidak dapat dikendalikan. Variabel-variabel tersebut dapat berupa perbedaan wilayah tempat tinggal, perbedaan pola hidup, maupun perbedaan tipe kanker pada tiap sampel penelitian.

4. Waktu pemeriksaan pasien, adanya perbedaan waktu dilakukan pemeriksaan imunohistokimia, maupun histopatologi tiap sampel penelitian kemungkinan akan mempengaruhi hasil pemeriksaan yang akan muncul nantinya.
5. Pada pemeriksaan HER-2 “+2” pada penelitian ini tidak dimasukkan ke dalam sampel penelitian karena pada peneliti tidak melakukan konfirmasi lagi menggunakan pemeriksaan FISH sehingga menyebabkan jumlah sampel pada penelitian ini menjadi lebih sedikit.

Dari penelitian yang dilakukan peneliti menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara overekspresi HER-2 dengan status limfonodi pada pasien kanker payudara. Hal ini disebabkan karena beberapa faktor, diantaranya seperti yang sudah disebutkan sebelumnya, yaitu adanya sampel penelitian yang tidak bisa mencakup semua populasi yang hanya menggunakan sampel populasi pada tahun 2015, jumlah sampel yang terlalu sedikit sebanyak 47 pasien, adanya variabel-variabel pengganggu yang tidak dapat dikendalikan, waktu dilakukannya imunohistokimia maupun histopatologi yang berbeda setiap pasien, serta pada penelitian ini pemeriksaan HER-2 positif 2 (+2) tidak dimasukkan ke dalam sampel penelitian karena harus dilakukan pemeriksaan lebih lanjut yang menyebabkan jumlah sampel menjadi sedikit.

C. Kekuatan dan Kelemahan Penelitian

1. Kekuatan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *Cross-Sectional* untuk menilai hubungan ekspresi HER-2 dengan status limfonodi pada pasien kanker payudara. Di Indonesia sangat banyak insidens kanker payudara, tetapi masih jarang dilakukan penelitian untuk menghubungkan antara pemeriksaan HER-2 dengan status limfonodi pada pasien kanker payudara terbukti dari jurnal penelitian sangat jarang didapatkan.

2. Kelemahan Penelitian

Peneliti tidak memperhitungkan faktor-faktor eksternal diluar kapasitas peneliti yang mungkin saja bisa berpengaruh pada perubahan status limfonodi 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.