

BAB I

Comment [Dr. Tjong1]: Batas atas 4 apsei, batas kiri, kanan dan bawah 3 spasi

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang sering ditemukan pada wanita di dunia, yang meliputi 16% dari semua jenis kanker yang diderita oleh wanita. Sebanyak 519.000 wanita dilaporkan mengalami kematian yang diakibatkannya pada tahun 2004 (WHO, 2004). Dari 600.000 kasus, kanker payudara baru yang didiagnosis setiap tahunnya sebanyak 350.000 diantaranya ditemukan di negara maju, sedangkan sisanya ditemukan di negara yang sedang berkembang.

Studi epidemiologi telah menemukan beberapa faktor resiko yang berhubungan dengan peningkatan kasus kanker payudara termasuk diantaranya genetik, riwayat keluarga, riwayat reproduksi dan faktor lingkungan (Lacey *et al.*, 2009). Dalam banyak kasus, belum diketahui apa penyebab wanita dapat terserang kanker payudara. Kanker payudara merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting, karena morbiditas dan mortalitasnya yang tinggi (Jemal *et al.*, 2008). Kanker payudara merupakan kanker kedua terbanyak setelah kanker leher rahim pada wanita di Indonesia (Budiman *et al.*, 2013). Faktanya, 75% semua wanita dengan kanker payudara tidak mempunyai pengetahuan mengenai faktor resiko. Tidak semua wanita mempunyai faktor resiko yang sama untuk terkena kanker payudara dalam hidupnya. Beberapa faktor resiko ini bersifat tidak reversibel tetapi beberapanya dapat dikendalikan (Meads *et al.*, 2012).

Faktor resiko independen tambahan untuk kanker payudara pada wanita pasca *menopause* dimana komorbiditas dengan obesitas , juga adalah disebabkan terjadinya kerusakan / perubahan metabolisme kolesterol. Pada wanita premenopause, hubungan antara berat badan dan kanker payudara tidak jelas kehadirannya atau pada tingkat negatif tetapi rendahnya HDL-kolesterol telah dikaitkan dengan resiko kanker payudara. Dengan rendahnya HDL-kolesterol, maka terjadi penumpukan metabolit 27-hydroxycholesterol (27HC).

Studi menunjukkan bahwa metabolit, 27-hydroxycholesterol (27HC), dapat berfungsi sebagai estradiol, dan akan meningkatkan proliferasi sel kanker payudara

pada ER(+). Akhirnya menjadi jelas bahwa kolesterol tinggi, LDL dan VLDL-kolesterol menjadi komorbiditas obesitas, mungkin merupakan faktor resiko independen untuk kanker payudara dan menjadi relatif baru bahwa mekanisme yang mendasari patologi ini telah terdefiniskan. Diantara hasil yang paling menarik adalah studi kohort terbaru dimana menunjukkan bahwa pasien dengan kanker payudara yang terjadi, ditegakkan oleh tingginya kadar LDL dan VLDL kolesterol meskipun tidak ada hubungan dengan HDL atau kolesterol total (Syukur *et al.*, 2017)

Germline mutation gen BRCA1 sekitar 40%-45% dari sejumlah kanker payudara yang dapat diturunkan dan setiap anggota keluarga mempunyai insiden yang tinggi berkaitan dengan kanker payudara. *BRCA1* (breast cancer 1, *early onset*) telah ditemukan pada tahun 1994 berdasarkan pada keterkaitannya dengan awal munculnya kanker payudara / ovarium dan gen yang salah satunya terpenting dari kebanyakan gen tumor suppressor yang dihubungkan dengan kanker payudara (Zhang *et al.*, 2005), lokasinya pada lengan panjang (q) kromosom 17 pada pita 21.1 dan terdiri dari 24 exon dan 5592 nukleotida yang mengkode protein besar dengan jumlah asam amino 1863 (Malone *et al.*, 1998., Antoniou *et al.*, 2003). Ekson 11 cukup besar yaitu 3,4 kb, hampir 55% mutasi terjadi pada ekson 11. Protein ini dinamakan *breast cancer type 1 susceptibility protein* (Jaworowska *et al.*, 2009). Protein ini terdapat pada semua jaringan lunak termasuk di epithelium payudara yang normal.

Kasus kanker payudara herediter seringkali dikaitkan dengan mutasi *germline* pada gen *BRCA1*, yang memberikan resiko seumur hidup hingga 90% untuk pengembangan kanker payudara. Protein *BRCA1* terlibat dalam pemeliharaan integritas genom melalui proses replikasi, perbaikan, regulasi, transkripsi dan pemodelan kromatin. Terutama perannya dalam perbaikan kesalahan DNA *double-strand breaks* (DSBs). Dianggap penting untuk aktivitas *supressor* gen. (Moynahan *et al.*, 1999). Dengan tidak adanya *BRCA1*, Homolog rekombinasi (HR) terganggu dan DSBs harus diperbaiki dengan mekanisme rumit yang dapat menyebabkan peningkatan ketidakstabilan genomik yang menjadi ciri tumor mutasi *BRCA1* (Moynahan *et al.*, 2001).

Gen *BRCA1* mutasi C61G adalah varian yang missential patogenik yang umum, yang mempengaruhi kestabilan heterodimer *BRCA1/BARD1* dan menghambat

aktivitas ligase ubiquitin nya. Untuk menyelidiki lebih lanjut peran fungsi BRCA1 RING itu dalam tumor supresor gen, dan bukti sebagai respon terapi, baik itu resisten ataupun sensitif dalam kaitannya dengan mutasi yang terjadi (Rinske *et al.*, 2011). Mutasi missense adalah terjadinya pergantian urutan nukleotida yang berakibat pula pada penggantian asam amino dari cystein menjadi glysin (T berubah menjadi G) dimana hal ini menjadi prediktif terapi.

Pada penelitian sekarang ini dilakukan pemeriksaan Gen *BRCA1* mutasi C61G dan pengaruh faktor - faktor resiko yang muncul. Penelitian dilakukan pada pasien wanita di Sumatera Utara, Indonesia karena penelitian mutasi gen ini tersebut belum pernah dilakukan di Medan dan juga menjadi prediktor resistensi terapi selanjutnya. Serta mengkorelasikannya dengan kadar estradiol dan profil lipid pada pertambahan umur terhadap terjadinya kanker payudara.



1.2. Perumusan masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut maka masalah yang akan diteliti sebagai berikut :

1. Apakah ada pengaruh kadar hormone Estradiol dan Profil Lipid dengan pasien wanita penderita kanker Payudara ?
2. Apakah terjadi mutasi ekson 5 gen BRCA1-mutasi C61G pada Pasien Kanker Payudara dimana sering menjadi resisten untuk terapi ?

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

a. Tujuan Umum:

Untuk melihat terjadinya kanker payudara pada wanita terhadap pertambahan usia pada kelompok premenopause dan menopause serta post menopause.

b. Tujuan Khusus:

1. Menentukan pengaruh parameter hormon estradiol dan profil lipid pada pasien wanita normal dan wanita penderita kanker payudara.
2. Melihat mutasi BRCA1-C61G pada pasien wanita penderita kanker payudara serta untuk memperjelas pemberian terapi terhadap resistensi yang ada.

1.4. Manfaat Penelitian

- Akademik : Penentuan mutasi pada ekson 5 dari gen BRCA1-mutasi C61G pada pasien kanker payudara, akan membantu melengkapi data *biomolekular* kanker payudara yang bisa digunakan sebagai prediktor terhadap respon pasien untuk kemoterapi.
- Masyarakat : Dari hasil penelitian ini diharapkan mengurangi angka morbiditas dan mortalitas terhadap penderita kanker payudara di Sumatera Utara, Indonesia pada umumnya