

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Angka kematian (*mortality*) dan angka kesakitan (*morbidity*) paling banyak disebabkan oleh penyakit tidak menular, termasuk dalam kategori ini adalah penyakit yang disebabkan oleh faktor genetik dan gaya hidup. Menurut *World Health Organization*, penyakit yang tidak menular yang kronis menyumbang mortalitas terbesar di dunia, ada 4 yaitu penyakit kardiovaskuler (jantung, stroke dan sejenisnya), kanker, diabetes dan penyakit pernafasan kronis. Kanker adalah penyebab kematian nomor dua di dunia dan bertanggung jawab atas 9,6 juta kematian di tahun 2018 (WHO, 2018).

Kanker adalah pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, yang dapat menyerang dan menyebar ke tempat yang jauh dari tubuh. Kanker dapat menjadi penyakit yang parah, dan merupakan penyebab utama kematian di dunia (WHO, 2016). Kanker payudara merupakan tumor yang menyerang jaringan payudara. Jaringan payudara tersebut terdiri dari kelenjar susu, saluran kelenjar, dan jaringan penunjang payudara. Kanker payudara menyebabkan sel dan jaringan payudara berubah bentuk menjadi abnormal dan bertambah banyak secara tidak terkontrol (Lina, 2009).

Menurut *World Health Organization* (WHO), kanker merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia, di tahun 2018 terdapat 9,6 juta kematian akibat kanker dan sekitar 1 dari 6 kematian disebabkan oleh kanker, 5 kanker yang paling sering terjadi ialah Kanker paru paru sebanyak 2,09 juta kasus, kanker

payudara sebanyak 2,09 juta kasus, kanker kolorektal sebanyak 1,80 juta kasus, kanker Prostat sebanyak 1,28 juta kasus dan kanker kulit sebanyak 1,04 juta kasus (WHO, 2018).

Menurut studi *surveillance and Health service research* dari *American Cancer Society*, kanker payudara ialah kanker yang paling sering terjadi pada wanita. Dengan estimasi 1,7 juta kasus dan 521.900 kematian pada tahun 2012. kanker payudara menyumbang 25% dari semua kasus kanker dan 15% dari semua kematian akibat kanker pada wanita didunia (ACS, 2016).

Menurut data *Global Statistik cancer* (Globocan) tahun 2012, dari 1,7 juta kasus kanker payudara wanita didunia, sebanyak 47% terdapat di negara maju dan 52% dinegara berkembang (Torre, 2016). Dari studi *Cancer epidemiology biomarker* dari 1,7 juta insiden kanker payudara didunia, tercatat sebesar 39% terdapat di Asia, 29% di Eropa, 15% di Amerika, 8% di Afrika dan 1,1% di Australia. Dari data tersebut dapat diketahui bahwa benua Asia merupakan benua dengan insiden kanker payudara tertinggi dibandingkan dengan negara dibenua lain (Desantis, *et al*, 2016).

Pada beberapa negara Asia, ada peningkatan tren terjadi penyakit kanker payudara yang identik dengan negara-negara berkembang. Tren kasus kanker payudara di negara Asia sangat cepat meningkat dari tahun ketahun. Terdapat beberapa negara dengan kasus kanker payudara tertinggi yaitu: China, India, Israel, Jepang, Kuwait, Philipina, dan Thailand (ACS, 2016).

Berdasarkan estimasi Globacan, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2012, insidens kanker pada perempuan di Indonesia 134 per 100.000 penduduk dengan insidens tertinggi pada perempuan adalah kanker

payudara sebesar 40 per 100.000 diikuti dengan kanker leher rahim 17 per 100.000 perempuan. Angka kematian yang disebabkan oleh kanker payudara sebesar 16,6 kematian per 100.000 penduduk. Pada tahun 2013 dalam Depkes RI (2015), insidens kanker pada tahun 2008 sampai 2012 mengalami peningkatan dari 12,7 juta kasus meningkat menjadi 14,2 juta kasus. Estimasi jumlah penderita kanker payudara di Sumatera Barat pada tahun 2013, ada sebanyak 2,285 kasus kanker payudara, Sumatera Barat merupakan provinsi yang memiliki jumlah kejadian kanker payudara cukup tinggi.

Besarnya permasalahan mengenai kanker payudara tersebut juga terlihat dari jumlah kasus kanker payudara yang ditemukan di RSUP Dr. M.Djamil. Jumlah kasus kanker payudara di RSUP Dr. M.Djamil, setiap tahun kunjungan penderita kanker payudara masih sangat tinggi, yaitu pada tahun 2015 sebanyak 1127 kunjungan, tahun 2016 sebanyak 4241 kunjungan, dan tahun 2017 sebanyak 2106 kunjungan (RSUP Dr. M.Djamil, 2019). Jumlah Pasien kanker payudara ditemukan juga di RSK Bedah Ropanasuri Padang, jumlah penderitanya masih tinggi yaitu pada tahun 2017 sebanyak 163 wanita, tahun 2018 sebanyak 204 wanita dan Januari sampai September 2019 sebanyak 148 wanita penderita kanker payudara.

Menurut *National breast cancer foundation*, adapun faktor resiko penyakit kanker payudara yaitu genetik, riwayat keluarga, umur, status menyusui, usia *menarche* dini, usia menopause, paritas/jumlah kelahiran, pemakaian kontrasepsi hormonal, merokok, konsumsi alkohol, kurang aktivitas fisik, obesitas pasca menopause, dan terpapar radiasi ke dada (NBCF, 2016).

Menurut Harahap dari *Andalas Medical School* di Indonesia faktor resiko yang berhubungan dengan perkembangan kanker payudara ialah riwayat keluarga dan faktor genetik, riwayat kanker sebelumnya, penyakit hiperplasia, radiasi ionisasi, usia *menarche*, usia menopause, umur saat kehamilan pertama, jumlah kelahiran, pemakaian terapi hormon dan kontrasepsi oral, serta faktor gaya hidup meliputi : diet, konsumsi alkohol, dan aktivitas fisik (Harahap, 2016).

Selain itu, pola hidup yang tidak sehat serta kondisi lingkungan dengan potensi udara tercemar dapat memberikan kontribusi terhadap peningkatan resiko kanker. Potensi resiko kanker terus meningkat karena banyaknya sumber paparan senyawa kimia yang bersifat karsinogenik. Senyawa kimia yang bersifat karsinogen, merupakan senyawa yang jika terpapar pada manusia dapat menyumbangkan radikal bebas dalam tubuh dan jika berinteraksi dengan biomolekul dapat memicu terbentuknya sel kanker. Sel kanker mengalami pertumbuhan abnormal dan berbeda dari sel normal karena perubahan ekspresi gen atau mutagenesis yang mengacu pada ketidakseimbangan proliferasi sel dan kematian sel. Sel kanker dapat menyerang jaringan lain melalui pembuluh darah dan pembuluh limfa (Askoxylakis, 2010).

Senyawa karsinogenik dapat berkontribusi terhadap pembentukan ROS (*reactive oxygen species*) didalam tubuh. ROS ini dapat berinteraksi dengan biomolekul seperti DNA, lipid dan protein. Reaksi penyerangan ROS pada lipid menyebabkan kerusakan yang disebabkan yaitu kerusakan lipid pada membran selular sehingga terbentuk peroksidasi lipid dan produk akhir yaitu berupa *malondialdehyde* (MDA). MDA adalah produk sekunder utama pada proses peroksidasi lipid karena bersifat lebih mutagenik dibanding aldehyd lainnya.

MDA merupakan pertanda adanya stress oksidatif khususnya pada berbagai keadaan klinis yang berkaitan dengan proses peroksidasi lipid (Ayala, Munoz, & Arguelles, 2014). MDA dapat terbentuk apabila radikal bebas hidroksil seperti ROS bereaksi dengan komponen asam lemak dari membran sel sehingga terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lemak. Peroksidasi lemak tersebut akan menyebabkan terputusnya rantai asam lemak menjadi senyawa toksik dan menyebabkan kerusakan membran sel. MDA merupakan senyawa yang dapat menggambarkan aktivitas radikal bebas didalam sel sehingga dijadikan sebagai salah satu petunjuk terjadinya stres oksidatif akibat radikal bebas (Asni, *et al*, 2009). Selain itu MDA bereaksi dengan basa DNA untuk menghasilkan DNA Adduct yaitu basa DNA yang berikatan dengan senyawa yang bersifat karsinogenik, yang paling dominan dihasilkan adalah *malondialdehyde-1-deoxyguanosine* (M₁dG) yang jika tidak diperbaiki, dapat menginduksi mutasi gen sehingga akan memicu terjadinya pembentukan sel kanker (Gentile, *et al*, 2017).

Kerusakan molekul DNA yang disebabkan serangan dari ROS jika tidak diperbaiki, dapat memicu terjadinya karsinogenesis. Mekanisme perbaikan DNA yang rusak melalui mekanisme *base excision repair* (BER), DNA yang rusak dapat ditemukan dalam bentuk *8-hidroksi-2'-deoksiguanosine* (8-OHdG) sebagai penanda kerusakan DNA yang merupakan modifikasi basa guanin DNA pada posisi C-8 akibat adanya radikal hidroksil. Oleh karena itu 8-OHdG dapat digunakan sebagai biomarker resiko kanker terkait adanya paparan senyawa karsinogenik karena 8-OHdG merupakan produk yang relatif berlimpah dan

mudah terdeteksi sebagai hasil dari kerusakan DNA oksidatif (Valavanidis, Vlachogianni & Fiotakis, 2009).

Sel-sel kanker menunjukkan berbagai perbedaan dalam aktivitas biologis seluler, termasuk terjadinya peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS), yang terlibat dalam keseimbangan redoks, proliferasi sel, perkembangan kanker, dan *cancer stem cell* (CSC). Peningkatan level ROS dalam sel kanker sering dianggap sebagai faktor yang merugikan yang menyebabkan ketidakstabilan genetik. Mitokondria bertindak sebagai sumber utama ROS seluler, dan generasi ROS berlebihan yang akan menyebabkan disfungsi mitokondria. Pada sel kanker terjadi peningkatan abnormal ROS dengan stres oksidatif tinggi yang nantinya sel-sel kanker ini akan lebih rentan terhadap stres oksidatif lebih lanjut (Wang, *et al*, 2017).

Deteksi terhadap kerusakan DNA dan lipid ini umumnya terjadi terlambat, yaitu saat sel-sel kanker telah menyebar ke sel lain di dalam tubuh atau stadium lanjut. Hal ini disebabkan oleh kurangnya informasi dan pengetahuan yang dapat digunakan untuk dapat mendeteksi resiko kanker secara dini. Untuk itu diperlukan pengembangan metode-metode baru untuk mendeteksi pembentukan sel kanker secara lebih dini untuk menghindari atau meminimalisasi kerusakan yang terjadi (Yusrika, 2012).

Identifikasi adanya paparan senyawa yang bersifat karsinogenik terhadap tubuh bisa diidentifikasi dengan adanya kerusakan DNA yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar 8-OHdG dan peningkatan kadar MDA akibat kerusakan lipid yang dapat memicu terjadinya mutasi sel somatik yang akan mengaktifasi *growth promoting oncogene*, menginaktivasi anti-onkogen dan

merubah gen pada pengaturan apoptosis sehingga akan mengakibatkan tidak teraturnya proliferasi dan terjadinya penurunan apoptosis mengacu pada pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan tidak terkontrol sehingga terbentuk sel kanker (Yusrika, 2012).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti tertarik melakukan penelitian tentang “Perbedaan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan kadar *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* (8-OHdG) pada penderita kanker payudara dan bukan penderita kanker payudara di Padang”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian masalah diatas maka dibuat rumusan masalah apakah terdapat perbedaan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* (8-OHdG) antara penderita kanker payudara dengan yang bukan penderita kanker payudara?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* (8-OHdG) antara penderita kanker payudara dengan yang bukan penderita kanker payudara.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui distribusi frekuensi umur, IMT (indeks masa tubuh) dan kebiasaan merokok pada penderita kanker payudara dan bukan penderita kanker payudara.

- b. Mengetahui perbedaan kadar *malondialdehyde* (MDA) antara penderita kanker payudara dan bukan penderita kanker payudara.
- c. Mengetahui perbedaan kadar *8-hydroxy-2'deoxyguanosine* (8-OHdG) antara penderita kanker payudara dan bukan penderita kanker payudara.
- d. Mengetahui faktor yang dominan antara kadar MDA dan 8-OHdG pada penderita kanker payudara dan bukan penderita kanker payudara.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Akademis

Diharapkan dari hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai rujukan bagi upaya pengembangan ilmu pengetahuan dan sebagai bahan pertimbangan untuk peneliti dengan variabel yang berbeda pada penelitian selanjutnya.

1.4.2 Bagi Pelayanan

Diharapkan dari hasil penelitian ini dapat dijadikan bahan masukan bagi tenaga kesehatan dalam melakukan pencegahan dan promosi tentang faktor resiko penyebab terjadinya kanker payudara dari karsinogen fisik (virus dan bakteri), biologi (Radiasi ionisasi dan non ionisasi) dan kimia (rokok, alkohol dan aflatoksin)

1.5 Hipotesis

- 1.5.1 Terdapat perbedaan kadar *malondialdehyde* (MDA) antara penderita kanker payudara dan bukan penderita kanker payudara.

1.5.2 Terdapat perbedaan kadar *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* (8-OHdG) antara penderita kanker payudara dan bukan penderita kanker payudara.

