

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Secara global, kanker payudara menduduki peringkat pertama penyebab kematian akibat kanker pada wanita (Azamjah *et al.*, 2019). Kanker payudara merupakan tumor ganas yang timbul dari sel-sel pada kelenjar payudara, saluran kelenjar, dan jaringan pendukungnya; jarang mempengaruhi lapisan luar payudara (Kementrian Kesehatan RI, 2016). Berdasarkan data GLOBOCAN (*Global Burden of Cancer*), *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2020, kanker payudara kini menjadi jenis kanker yang paling mematikan, setelah kanker paru-paru (Sung *et al.*, 2021).

Pada tahun 2020 kanker payudara telah merenggut 685.000 nyawa dan terdiagnosis pada 2,3 juta wanita. Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling sering terjadi di seluruh dunia, dengan 7,8 juta wanita hidup telah didiagnosis dalam lima tahun terakhir. Meskipun kanker payudara dapat menyerang wanita mana pun di dunia setelah masa remaja, frekuensinya cenderung meningkat dengan usia (*World Health Organization*, 2023). Berdasarkan survei RISKESDAS prevalensi kanker payudara menduduki urutan ke 7 dari semua jenis penyakit kanker dan telah terjadi sebesar 61.682 kasus. Kanker payudara terjadi pada wanita Indonesia dengan perbandingan 18/100.000 dan 1% pada laki-laki (Kemenkes RI, 2018). Ditemukan lebih dari 80% kasus kanker payudara di Indonesia berada pada stadium yang lanjut, dimana upaya pengobatan sulit dilakukan (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Berbeda dengan kanker leher rahim, belum diketahui secara jelas perjalanan penyakit dan etiologi dari kanker payudara. Namun, telah banyak peneliti yang telah berhasil melakukan penelitian dan menunjukkan terkait faktor risiko yang meningkatkan kemungkinan terjadinya kanker payudara. Gangguan hormonal (ditandai dengan

kelebihan estrogen) dan faktor keturunan atau genetik merupakan faktor risiko utama dari kanker payudara (Kementrian Kesehatan RI, 2016).

Sebuah penelitian yang telah dilakukan di Inggris berkaitan dengan pengujian genetik untuk kerentanan kanker payudara menyatakan varian pemotongan protein dalam 5 gen (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, dan *PALB2*) dikaitkan dengan risiko kanker payudara secara keseluruhan dengan nilai P kurang dari 0,0001. Varian pemotongan protein dalam 4 gen lainnya (*BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D*, dan *TP53*) dikaitkan dengan risiko kanker payudara secara keseluruhan dengan nilai P kurang dari 0,05. Untuk varian gen pada *ATM* dan *CHEK2*, nilai OR lebih tinggi pada penyakit dengan reseptor estrogen (ER)-positif dibandingkan penyakit ER-negatif; untuk varian gen pada *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51C*, dan *RAD51D*, OR lebih tinggi untuk penyakit dengan ER-negatif dibandingkan penyakit dengan ER-positif. Varian *missense* pada *ATM*, *CHEK2*, dan *TP53* dikaitkan dengan risiko kanker payudara secara keseluruhan dengan nilai P kurang dari 0,001. Untuk *BRCA1*, *BRCA2*, dan *TP53*, variasi *missense* yang memenuhi kriteria klasifikasi patogen dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara (Dorling *et al.*, 2021)

Pemanfaatan basis data genomik dapat membantu dalam identifikasi gen yang diyakini rentan terhadap suatu penyakit dengan tujuan untuk memaksimalkan pencapaian terapi berdasarkan pengembangan dan penemuan obat baru. Sehingga, diperoleh dosis dan derajat keberhasilan terapeutik yang sesuai dalam terapi medis (Irham *et al.*, 2022). Dalam Al-Quran dijelaskan mengenai firman Allah sebagaimana tercantum didalam surat Fussilat ayat 53 yang berbunyi:

سَنُرِيهِمْ آيَاتِنَا فِي الْأَفَاقِ وَفِي أَنْفُسِهِمْ حَتَّىٰ يَتَبَيَّنَ لَهُمْ أَنَّهَ الْحَقُّ ۗ أَوَلَمْ يَكْفِ بِرَبِّكَ أَنَّهُ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ شَهِيدٌ

Artinya: “Kami akan memperlihatkan kepada mereka tanda-tanda (kekuasaan) Kami di segala wilayah bumi dan pada diri mereka sendiri, hingga jelas bagi mereka bahwa Al Quran itu adalah benar. Tiadakah

cukup bahwa sesungguhnya Tuhanmu menjadi saksi atas segala sesuatu?” (QS: Fussilat (41):53).

Berdasarkan uraian diatas, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi variasi gen yang mempengaruhi penyakit kanker payudara untuk menjelaskan faktor genetik yang berpengaruh dalam proses patogenesis kanker payudara. Identifikasi genetik bertujuan untuk mengidentifikasi faktor risiko genetik yang diturunkan pada penyakit (Irham *et al.*, 2022). *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) merupakan salah satu variasi genetik yang umum. Oleh karena itu, tujuan peneliti dalam melakukan penelitian ini adalah untuk menemukan dan melaporkan jenis variasi gen spesifik/SNPs dengan bentuk mutasi *missense*. Hal ini disebabkan fakta bahwa variasi *missense* dapat menyebabkan perubahan pada susunan asam amino, yang dapat berdampak pada aspek patofisiologisnya (Ramayanam *et al.*, 2022). Variasi gen yang diperoleh tidak hanya menjelaskan tentang kerentanan penyakit, tetapi dapat digunakan untuk membantu dalam penemuan dan pengembangan obat baru melalui biomarker yang didapat pada penyakit kanker payudara (Lifia *et al.*, 2023).

Pengujian farmakogenomik ini juga dapat membantu memberikan metode yang akurat dalam menentukan ketepatan terapi (*precision medicine*) berdasarkan pertimbangan genetik (Irham *et al.*, 2022). Studi farmakogenomik dalam bidang farmasi memiliki peranan dalam *personalized medicine* sehingga dapat menjamin diberikannya obat dengan dosis, jenis, indikasi, waktu, dan pasien yang tepat (Gamayanti *et al.*, 2022). Di masa yang akan datang tenaga kesehatan akan dapat menganalisis profil genetik dari penderita dan menetapkan terapi obat yang sesuai (Radji 2021). Penelitian ini memanfaatkan database genomik seperti *Genome Wide Association Studies (GWAS) Catalog*, *HaploReg v4.2*, *Genotype Tissue Expression (GTEx) Portal*, dan *Ensembl Genome Browser*.

B. Rumusan Masalah

1. Apa saja variasi gen yang dapat mempengaruhi penyakit kanker payudara dengan pemanfaatan *database* genomik ?
2. Bagaimana distribusi frekuensi dari variasi gen yang mempengaruhi kanker payudara pada beberapa populasi di belahan dunia ?

C. Tujuan

1. Untuk mengetahui variasi gen yang mempengaruhi penyakit kanker payudara dengan pemanfaatan *database* genomik.
2. Untuk mengetahui distribusi frekuensi dari variasi gen yang mempengaruhi kanker payudara pada beberapa populasi di belahan dunia.

D. Kegunaan penelitian

1. Bagi peneliti
Penelitian ini diharapkan dapat memperluas wawasan dan memberikan pengalaman berharga bagi peneliti serta untuk memenuhi tugas akhir sebagai syarat menempuh gelar Sarjana Farmasi.
2. Bagi Institusi
Penelitian ini diharapkan dapat berguna sebagai studi pendahuluan bagi peneliti selanjutnya dan dapat berguna sebagai acuan yang mengarah kepada pengembangan pengobatan kanker payudara.
3. Bagi Masyarakat
Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi kepada Masyarakat terkait variasi gen yang berperan terhadap jalan penyakit atau patogenesis kanker payudara, dan juga memberikan informasi terkait dengan distribusi frekuensi alel yang mempengaruhi penyakit kanker payudara pada beberapa populasi di belahan dunia.