



KARYA AKHIR

KOMPOSISI TUBUH DAN PROFIL LIPID TERHADAP RISIKO KANKER PAYUDARA DI MAKASSAR

*Study of Body Composition and Lipid Profile on Breast
Cancer Risk in Makassar*

Ari Savitri Syarif
C 175 182 001



DEPARTEMEN ILMU GIZI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2024



KOMPOSISI TUBUH DAN PROFIL LIPID TERHADAP RISIKO KANKER PAYUDARA DI MAKASSAR

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis
Gizi Klinik

Program Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

ARI SAVITRI SYARIF

Kepada

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

Studi Komposisi Tubuh dan Profil Lipid Terhadap Risiko Kanker Payudara di Makassar

Disusun dan diajukan oleh.

Ari Savitri Syarif

Nomor Pokok : C175182001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **14 Mei 2024**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing I

Dr. dr. A. Yasmin Syauki, M.Sc. Sp. GK(K)
NIP.198011112006042018

Pembimbing II

Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Daud MPH, Sp. GK(K), FRSPH
NIP. 195610201985032001

Ketua Program Studi,

Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Daud, MPH, Sp. GK(K), FRSPH
NIP. 195610201985032001

Dekan Fakultas Kedokteran,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK
NIP.196805301996032001



HALAMAN PENGESAHAN

Ujian Akhir Penelitian

Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Studi Komposisi Tubuh dan Profil Lipid terhadap Risiko Kanker Payudara di Makassar

Disetujui untuk diseminarkan :

Nama : dr. Ari Savitri Syarif

Nomor Pokok : C175182001

Hari / Tanggal : Selasa / 14 Mei 2024

Tempat : Ruang Pertemuan Gizi Klinik LL5 RSP UNHAS

Pembimbing I

Dr. dr. A. Yasmir Syarif M.Sc, Sp.GK(K)

Pembimbing II

Prof. Dr. Nurpudji A. Taslim MPH, Sp.GK(K)

Mengetahui
Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis
Universitas Hasanuddin.



Dr. dr. Andri Muhammad Taslim MPH, Sp.AniKMN



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ari Savitri Syarif
No. Slambuk : C175182001
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu
Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas
Hasenuddin.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan karya akhir saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Mei 2024

Yang menyatakan,

Savitri Syarif).



PRAKATA

ur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan karuniaNya sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. A.Yasmin Syauki, M.Sc, SpGK (K) sebagai ketua komisi penasihat sekaligus sekretaris Program Studi Ilmu Gizi Klinik dan pembimbing statistik yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK (K) sebagai sekretaris komisi penasihat dan juga Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. dr. Mardiana Madjid,M.Kes, Sp.GK(K) sebagai dosen penilai yang senantiasa memberikan masukan, semangat dan mendukung penulis selama dalam proses penyelesaian karya akhir ini dan nasihat selama masa pendidikan.
4. dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK sebagai dosen penilai sekaligus sebagai Ketua Departemen Ilmu Gizi, yang senantiasa memberikan masukan dan mendukung penulis melalui bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini dan nasihat selama masa pendidikan
5. Prof.Dr.dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K) sebagai dosen penilai yang turut memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
6. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK , Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K), dr. Nur Ainun Rani, M.kes, Sp.GK (K), dr. Nur Ashari, M.Kes, Sp.GK (K), dr. Nurbaya Syam, M.kes, Sp.GK (K), dr. Aryanti R, Bamahry, M.kes, Sp.GK (K), dr. Asrini Safitri, M.Kes, Sp.GK (K), dr. Andi Faradillah, M.Kes, Sp.GK (K), dan Marniar, M.Kes, Sp.GK (K) yang



emberi masukan dan bimbingan selama masa pendidikan bagian Gizi inik

rang tua tersayang dan terkasih, Bapak Drs. H. Syarif Usman Abdillah Im) dan ibu Hj. St.Aisyah Nurmappuji (almh) semoga ini menjadi hadiah untuk cita-cita kalian, terima kasih perjuangan dan limpahan kasih sayang sehingga penulis sampai di tahap ini.

8. Try Dachlan Nur Dabamona SE, M.Si, suami tercinta yang senantiasa mendukung, menyemangati, dan mendoakan selama penulis menjalani pendidikan, serta limpahan kasih sayang, dan kesabaran.
9. Putri-putri kesayangan Balqis Zahirah Dabamona dan Bunga Fatimah A. Dabamona yang senantiasa menjadi anak yang tangguh dan kuat yang selalu mendukung dan menyemangati selama menjalani pendidikan.
10. Keluarga besar yang selalu mendukung dan mendoakan penulis selama dalam menjalani pendidikan bagian Gizi Klinik.
11. Teman seangkatan Januari 2019 yang senenatiasa memberikan dukungan, bantuan dan do'a yang saling menguatkan melalui suka dan duka selama menjalani pendidikan.
12. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik atas semua dukungan dan kebersamaanya selama masa pendidikan.

Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin dan bangsa Indonesia.

Penulis

Ari Savitri Syarif



ABSTRAK

Ari Savitri Syarif. *Studi Komposisi Tubuh dan Profil Lipid Terhadap Risiko Kanker Payudara di Makassar* (dibimbing oleh A. Yasmin Syauki, Nurpudji A. Taslim, Aminuddin, Mardiana Madjid, dan Agussalim Bukhari)

Latar Belakang: Kanker payudara merupakan keganasan ganas yang paling banyak menyerang wanita. 36 persen pasien onkologi menderita kanker payudara. Fenomena ini terutama disebabkan oleh dislipidemia dan obesitas. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi dampak komposisi tubuh dan profil lipid terhadap risiko terkena kanker payudara.

Metode: Penelitian ini merupakan studi kasus-kontrol yang dilakukan di Rumah Sakit Wahidin di Makassar. Kasus adalah individu berusia 19 tahun ke atas yang terdiagnosis kanker payudara dalam waktu 1 tahun setelah diagnosis, berdasarkan histopatologi dan imunohistokimia. Kontrol direkrut dari rumah sakit terkait. Komposisi tubuh diukur pada kedua kelompok menggunakan timbangan BIA Tanita. Kadar profil lipid serum dikumpulkan dari kedua kelompok. Analisa statistik menggunakan SPSS IBM 27.0 *software*.

Hasil: Terdapat 22 peserta pada kelompok kanker payudara dan 22 peserta pada kelompok kontrol. Kadar HDL lebih tinggi pada pasien kontrol (mean $50,23 \pm 9,24$ vs. $39 \pm 19,79$; $p=0,031$, begitu pula dengan LDL kontrol ($149,6 \pm 37,51$ vs $122,36 \pm 37,5$; $p=0,037$), kolesterol total ($216,59 \pm 43,32$ vs $179,00 \pm 44,78$; $p=0,007$). Pada analisis univariat ditemukan kadar HDL (OD 1.048 (95 %CI 0.99, 1.00), $p=0,042$, LDL OD 1.017 (95 %CI 1.00, 1.03; $p=0,048$ dan kolesterol total OD 1.02 (95 % CI 1.00, 1.036); $p=0,014$ berpengaruh signifikan terhadap risiko kanker payudara sedangkan pada analisis multivariat terlihat bahwa ratio TG/HDL OR 0.123 (95 %CI 0.02, 0.68) $p=0,016$, kadar HDL OR 0.79 (95 % CI 0.0657, 0.95) ; $p=0,013$, OR LDL 0.82 (95%CI 0.72, 0.94); $p=0,005$ dan kolesterol total OR 1.234 (95 % CI 1.07, 1.422); $p=0,004$ secara signifikan berhubungan dengan risiko kanker payudara.

Kesimpulan: Kadar kolesterol total, HDL dan LDL memiliki pengaruh terhadap risiko kanker payudara.

Kata Kunci: kanker payudara, profil lipid, trigliserida, HDL, komposisi tubuh.



ABSTRACT

i Syarif. *Study of Body Composition and Lipid Profile on Breast Cancer Makassar* (supervised by A. Yasmin Syauki, Nurpudji A. Taslim, Aminuddin, Maridiana Madjid, and Agussalim Bukhari)

Introduction: Breast cancer is the most prevalent malignant malignancy affecting women. 36 percent of oncological patients have breast cancer. This phenomenon can be primarily attributed to dyslipidemia and obesity. The objective of this study was to evaluate the impact of body composition and lipid profile on the risk of developing breast cancer.

Method: This study is a case-control investigation conducted at Wahidin Hospital in Makassar. Cases refer to persons who are 19 years old or older and have been diagnosed with breast cancer within one year of their diagnosis, based on histology and immunohistochemistry. controls were recruited from corresponding hospitals. Both groups were subjected to the collection of serum lipid profile values.

Results: There were 22 participants in the breast cancer group and 22 participants in the control group. HDL levels were higher in control patients (mean 50.23 ± 9.24 vs. 39 ± 19.79 ; $p=0.031$, as well as LDL (149.6 ± 37.51 vs. 122.36 ± 37.5 ; $p=0.037$), total cholesterol (216.59 ± 43.32 vs. 179.00 ± 44.78 ; $p=0.007$). On univariate analysis, it was found that HDL (OR 1.048 (95 %CI 0.99, 1.00), $p=0.042$, LDL OR 1.017 (95%CI 1.00, 1.03; $p=0.048$ and total cholesterol OR 1.02 (95 %CI 1.00, 1.036); $p=0.014$ had a significant effect on breast cancer risk while on multivariate analysis it was seen that TG/HDL ratio OR 0.123 (95 %CI 0.02, 0.68) $p=0.016$, HDL level OR 0.79 (95 %CI 0.0657, 0.95) ; $p=0.013$, LDL OR 0.82 (95 %CI 0.72, 0.94); $p=0.005$ and total cholesterol OR 1.234 (95 %CI 1.07, 1.422); $p=0.004$ were significantly associated with breast cancer risk.

Conclusion: The risk of breast cancer is influenced by the levels of total cholesterol, HDL, and LDL.

Keyword: breast cancer, lipid profile, triglyceride, HDL, body composition.



DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Pernyataan Keaslian Karya Akhir	ii
Prakata	iii
Daftar Isi	viii
Daftar Gambar	ix
Daftar Singkatan	x
BAB Pendahuluan	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat penelitian	4
1.5 Hipotesis Penelitian	5
BAB II Tinjauan Pustaka	6
2.1 Kanker payudara	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Etiologi faktor risiko	6
2.1.4 Diagnosis	10
2.2 Obesitas	11
2.2.1 Pengertian	14
2.2.2 Pengukuran dan klasifikasi	14
2.2.2 Hubungan kanker payudara dengan obesitas	15
2.3 Profil lipid	21
2.3.1 Kolesterol total	21
2.3.2 High density Lipoprotein	22
2.3.3 Low Density Lipoprotein	24
2.3.4 Trigliserida	28
2.3.5 Hubungan Profil lemak dan kanker payudara	24
BAB III Kerangka penelitian	28
3.1 Kerangka Teori	28
3.2 Kerangka Konsep	29
3.3 Definisi Operasional	30
BAB IV Metode Penelitian	32
4.1 Jenis Penelitian	32
4.2 Tempat dan waktu Penelitian	32
4.3 Populasi dan sampel	32
4.3.1 Populasi	32
4.3.2 Sampel	32
4.3.3 Besar sampel dan teknik sampel	32
4.4 Kriteria inklusi dan eksklusi	33
4.4.1 Kriteria inklusi	33
4.4.2 Kriteria eksklusi	33
4.5 Izin penelitian	33
4.6 Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data	34
4.7 Identifikasi variabel	34
4.7.1 Identifikasi variabel	34



4.7.2 Klasifikasi variabel	34
8 Alur peneltian	35
9 Pengelolaan dan analisa data	35
10 Penyajian data.....	35
11 Pelaporan data.....	36
BAB V Hasil Penelitian	37
5.1 Flowchart sampel penelitian	37
5.2 Karateristik responden penelitian	38
5.2 Perbandingan komposisi tubuh	39
5.3 Perbandingan profil lipid	40
5.4 Perbandingan asupan 24 jam	40
5.4 Analisa univariat dan multivariat	41
BAB VI Pembahasan	43
BAB VII Penutup.....	50
7.1 Kesimpulan	50
7.2 Saran	50
Daftar Pustaka	xi
Lampiran	xii



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Risiko obesitas terhadap kanker payudara.....	17
Gambar 2. Patomekanisme obesitas terhadap kanker payudara.....	22
Gambar 3. Efek HDL pada perkembangan kanker payudara.....	28
Gambar 4. Kerangka Teori.....	29
Gambar 5. Kerangka konsep penelitian.....	30
Gambar 6. Alur peneltiian.....	36
Gambar 7. Flowchart sampel penelitian.....	38

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi IMT menurut WHO.....	15
Tabel 2. Kadar Lipid dalam Darah.....	25
Tabel 3. Defenisi Operasional.....	31
Tabel 5.1. Karakteristik responden penelitian.....	39
Tabel 5.2. Perbandingan komposisi tubuh kasus dan kontrol.....	40



DAFTAR SINGKATAN

BRCA	: BReast CAncer
BIA	: Bioelectrical Impedance Analysis
CRP	: C-Reactive Protein
CLS	: Crown Like Structure
CVD	: Cardio Vascular Disease
DEXA	: Dual Energy X-Ray Absorptiometry
ER	: Estrogen Reseptor
EPIC	: European Prospective Investigation into Cancer
FFA	: Free Fatty Acid
FFQ	: Food Frequent Quantity
FM	: Fat Mass
FNAB	: Fine Needle Aspiration Biopsy
HER-2	: Human Epithelial Receptor 2
HDL	: High Density Lipoprotein
IL-6	: Interleukin-6
IMT	: Indeks Massa Tubuh
KGB	: Kelenjar Getah Bening
LDL	: Low Density Lipoprotein
NAFLD	: Non Alcoholic Fatty Liver Disease
MetS	: Metabolik Sindrom
P53	: Tumor Supresor Protein 53
PR	: Progestron Reseptor
SIRS	: Sistem Informasi Rumah Sakit
TG	: Trigliserida
T2DM	: Tipe 2 Diabetes Mellitus
THR	: Trigliserida HDL Ratio
TNF	: Tumor Necrosing Factor
TNM	: Tumor Noduler Metastasis
TNBC	: Triple Negative Breast Cancer
WAT	: White Adiposa Tissue
WHO	: World Health Organization
WHR	: Waist Hip Ratio
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein





BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara adalah tumor ganas yang paling umum pada wanita di dunia. Kanker payudara pasien berjumlah sebanyak 36% dari pasien onkologis. Diperkirakan 2,089 juta wanita didiagnosis menderita kanker payudara pada tahun 2018. Insiden ganas ini tumor meningkat di seluruh wilayah dunia, tetapi insiden tertinggi terjadi di negara industri. Hampir setengah dari kasus dalam skala global terjadi di negara maju. Tren ini terutama disebabkan oleh apa yang disebut gaya hidup Barat, terkait dengan pola makan yang buruk, nikotinisme, stres berlebihan dan sedikit aktivitas fisik. (Smolarz et al., 2022)

Pada tahun 2018, terdapat 234.087 kasus kanker payudara di Amerika Serikat, 55.439 di Inggris Raya, 56.162 di Prancis, 71.888 di Jerman dan 66.101 di Jepang. Tingkat insiden tertinggi di dunia ditemukan di Belgia, dan di antara benua—di Australia. Insiden terendah terjadi di negara-negara tersebut Asia Tenggara dan Afrika, di mana tingkat kejadian standar tidak melebihi 25/105. Tingkat insiden terendah pada tahun 2018 tercatat di Bhutan (tingkat kasar: 5/105) dan Republik Gambia. (Kolb and Zhang, 2020; Lukasiewicz et al., 2021)

Di Indonesia data dari *Global Burden Cancer* (Globocan) 2020 dari WHO menunjukkan kasus kanker payudara di Indonesia sebanyak 68.858 kasus atau 16,6% dari total 396.914 kasus kanker baru di Indonesia. Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) tahun 2020 menyebutkan peningkatan kanker payudara dalam 5 tahun terakhir terdapat angka kanker payudara 4,2 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk. Peringkat kanker di Indonesia menempati urutan ke 8 di Asia Tenggara dan 23 di Asia. (Sung et al., 2021)

Menurut kementerian kesehatan Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta memiliki prevalensi tertinggi kanker payudara sebesar 4,86% per 1000 penduduk, Sumatra Barat 2,47, dan Gorontalo 2,44 per 1000 penduduk. Sulawesi Selatan menempati urutan ke-7 di tahun 2016-2017 prevalensi dengan IVA Positif & Tumor Payudara terbanyak se-Indonesia kanker payudara. Data dari Dinas



n Provinsi Sulawesi Selatan Tahun 2013-2015 penderita kanker yang berobat di rumah sakit masing-masing 420 orang, 436 orang dan g. Sedangkan, data Dinas Kesehatan Kota Makassar tahun 2015-2018 <kan jumlah penderita kanker payudara yang berobat di rumah sakit masing-masing yakni 96 orang, 100 orang, dan 38 orang. (Gautama, 2022)

Data rumah sakit Wahidin Sudirohusodo Kota Makassar tahun 2017-2019 pertengahan ini berjumlah 678 kasus penyakit kanker payudara. Hasil wawancara dengan petugas pelaporan dan pengarsipan rumah sakit Wahidin Sudirohusodo menyatakan hampir setiap bulan terdiagnosis menderita kanker payudara hingga terdapat penyakit penyerta lainnya. Dan tak sedikit pasien dengan kanker payudara yang meninggal dunia. (Aeni et al., n.d, 2017)

Kanker payudara merupakan penyakit dengan perilaku biologi heterogen dan perjalanan klinis bervariasi. Oleh karena itu, faktor prognosis akurat sangat penting pada pengelolaan penyakit ini. Beberapa faktor konvensional yang menentukan status kanker payudara dan telah digunakan untuk membantu dalam penentuan pengobatan meliputi jumlah limfonodi aksila dengan metastasis tumor, ukuran tumor, derajat diferensiasi histologi, reseptor estrogen dan progesteron serta umur penderita. Faktor-faktor biologi meliputi pengukuran aktivitas proliferasi sel, petanda genetik, faktor pertumbuhan dan onkogen telah banyak ditemukan dan diteliti secara luas. (Łukasiewicz et al., 2021; Smolarz et al., 2022)

Menurut kriteria *World Health Organization* (WHO), faktor prognosis untuk kanker payudara adalah: umur pasien, ukuran tumor, jumlah metastase limfonodi aksila, derajat diferensiasi histologi, estrogen receptor (ER), progesteron receptor (PR), Human Epithelial Receptor 2 (HER2-neu), Tumor Supresor Protein 53 (P53) dan B Cell Lymphoma 2 (BCL-2). Meskipun beberapa peneliti menyebutkan bahwa faktor-faktor konvensional kurang akurat sebagai prediksi prognosis, peneliti lain mengemukakan bahwa status limfonodi, ukuran tumor dan derajat diferensiasi histologi masih merupakan indikator penting untuk respon pengobatan dan prognosis. (Yee et al., 2020)

Pengaruh IMT terhadap risiko kanker payudara semakin meningkat pada wanita yang mengidapnya risiko keluarga yang lebih besar terkena kanker payudara. Peningkatan angka kematian akibat kanker payudara pada penderita obesitas juga telah dilaporkan. Teori utama tentang hubungan antara obesitas dan kanker payudara di wanita pascamenopause adalah aromatisasi androgen



menjadi estrogen adiposit. Konsisten dengan teori ini adalah hubungan yang dilaporkan kanker payudara dengan positif reseptor estrogen (ER) pada wanita kelebihan berat badan/obesitas dan kekurangan hubungan dengan payudara ER-negatif. (Sawada et al., 2023)

Adiposit menghasilkan adiponektin dan leptin, yang berperan dalam regulasi asupan kalori dan metabolisme, peradangan, angiogenesis, dan proliferasi sel. Sel kanker payudara dikelilingi dan dipengaruhi oleh lingkungan mikro ini. Leptin tampaknya sangat terlibat dalam karsinogenesis payudara dan mungkin berkontribusi terhadap mekanisme pro-inflamasi lokal, terutama pada pasien obesitas. (Lofterød et al., 2018)

Perubahan konsentrasi lipid serum pada pasien kanker payudara akan mengakibatkan peningkatan produksi tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) dan penghambatan aktivitas adipose lipoprotein lipase oleh insulin perubahan ini akan mengganggu katabolisme kolesterol lipoprotein densitas sangat rendah. Selain itu, sel yang berproliferasi seperti sel kanker telah meningkatkan kebutuhan kolesterol dan memfasilitasi biosintesis lipid dan metabolisme yang pada akhirnya akan menyebabkan peningkatan kadar kolesterol serum pada pasien kanker payudara. Selain itu, karena kolesterol diangkut oleh kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-c) dan kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-c), maka kadar serum LDL-c dan HDL-c yang tidak normal dikaitkan dengan kanker payudara dan kadar serum normal dianggap sebagai penanda prognostik untuk tumor payudara. (Taborda Ribas et al., 2024)

Peningkatan kadar kolesterol total (TC) dan trigliserida (TG) merangsang proliferasi sel dan menginduksi fibrosarkoma atau akan menyebabkan penurunan tingkat globulin pengikat hormon seks, yang kemungkinan akan meningkatkan risiko kanker payudara. Kelainan lipid dan lipoprotein menyebabkan prevalensi yang lebih tinggi dengan kolesterol, TG, low-density lipoprotein (LDL-c) yang lebih tinggi dan HDL-c yang rendah, terutama pada wanita pascamenopause dengan kanker payudara. Selain itu, sejumlah penelitian telah mengevaluasi pentingnya rasio TG/HDL-C (THR) sebelum pengobatan pada pasien kanker payudara triple negatif sebagai faktor prognostik kelangsungan hidup. (Zipinotti dos Santos et al., 2023)

Di Makassar belum ada penelitian yang ditujukan untuk melakukan penilaian faktor risiko kanker payudara. Dengan adanya perbedaan karakteristik populasi dengan daerah berkembang, keragaman ras dan kebiasaan di Makassar,



erlukan penelitian mengenai faktor risiko kanker payudara di Makassar.

nusan Masalah

dasarkan uraian pada latar belakang di atas, dapat dirumuskan tanyaan penelitian sebagai berikut :

“Apakah komposisi tubuh dan profil lipid merupakan faktor risiko kanker payudara ?

1.3 Tujuan Umum

1.3.1. Tujuan Umum

Menilai pengaruh komposisi tubuh dan profil lipid terhadap risiko kanker payudara.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menilai profil lipid sebagai penanda faktor risiko kejadian kanker payudara di Makassar.
2. Menilai komposisi tubuh sebagai penanda risiko kanker payudara di Makassar
3. Menilai asupan nutrisi sebagai penanda risiko kanker payudara di Makassar.
4. Menilai risiko dari status hormonal (usia *menarch*, riwayat menyusui, dan riwayat penggunaan kontrasepsi) terhadap kejadian kanker payudara di Makassar.
5. Menilai risiko dari gaya hidup (merokok) terhadap kejadian kanker payudara di Makassar.
6. Menilai risiko faktor genetik (riwayat kanker payudara pada keluarga) terhadap kejadian kanker payudara di Makassar.

1.4 Manfaat penelitian

1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh komposisi tubuh dan profil lipid terhadap risiko kanker payudara sehingga dapat menjadi bahan pertimbangan dalam membuat landasan kebijakan dan untuk digunakan dalam penelitian selanjutnya.



Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberi pemahaman tentang diketahuinya faktor risiko kanker payudara diharapkan dapat dilakukan pencegahan dan deteksi dini kanker payudara oleh pasien, keluarga, dan masyarakat luas sehingga dapat menjadi salah satu bahan pertimbangan dalam praktis klinis.

1.5. Hipotesis

1. Profil lipid merupakan faktor risiko kanker payudara di Makassar.
2. Komposisi tubuh merupakan faktor risiko kanker payudara di Makassar.
3. Asupan nutrisi merupakan faktor risiko kanker payudara di Makassar.
4. Status hormonal (usia *menarche*, riwayat penggunaan kontrasepsi oral) merupakan faktor risiko kanker payudara di Makassar.
5. Gaya hidup (merokok) merupakan faktor risiko kanker payudara di Makassar.
6. Faktor genetik (riwayat kanker payudara pada keluarga) merupakan faktor risiko kanker payudara di Makassar;



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Karsinoma Mammae

2.1.1 Defenisi

Kanker atau neoplasma ganas adalah suatu kondisi dimana sel telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat, dan tidak terkendali, kemudian merusak bentuk dan fungsi organ tempat tumbuh nya. Sel kanker berbeda dengan sel normal dan tumbuh secara tidak terkontrol.(McDonald et al., 2016)

Ca Mammae adalah keganasan yang berasal dari sel payudara, yaitu dari parenkim.

2.1.2 Epidemiologi

The American Cancer Society's melaporkan angka kejadian Ca mammae di Amerika Serikat tahun 2009 192.370 kasus Ca mammae dan 40.170 kematian karena Ca mammae. Di Amerika Serikat Ca mammae merupakan 28% kanker pada wanita kulit putih dan 25% pada wanita kulit hitam.(Smolarz et al., 2022)

Ca mammae dan Ca mulut rahim adalah jenis penyakit kanker yang paling banyak terjadi di Indonesia. Insiden Ca mammae kira-kira sebanyak 18 per 100.000 penduduk wanita, dengan insiden seluruh kanker di Indonesia diperkirakan 180 per 100.000 penduduk. Pria juga mungkin mendapat Ca mammae, dengan kemungkinan 1:100 dari wanita. Berdasarkan data Sistem Informasi Rumah sakit (SIRS) 2007, kejadian Ca mammae sebanyak 8.227 kasus atau 16,85% dan Ca leher rahim 5.786 kasus atau 11,78%.(Gautama, 2022; Smolarz et al., 2022)



urva insidens-usia bergerak naik terus sejak usia 30 tahun. Kanker g sekali di temukan pada wanita di bawah usia 20 tahun. Angka terdapat pada usia 45-66 tahun.(Smolarz et al., 2022)

2.1.3 Etiologi, Faktor risiko dan Patogenesis

Hingga saat ini etiologi kanker payudara masih belum dapat dijelaskan. Sebagian besar penyebab kanker payudara bersifat multifaktorial. Dalam hal ini, terdapat beberapa faktor yang berhubungan dengan meningkatnya risiko kejadian kanker payudara:

a. Status hormonal

- Usia *menarche*. Menstruasi pertama yang terjadi sebelum usia 12 tahun memiliki risiko terkena kanker payudara 1,7-2,4 lebih tinggi dibandingkan yang terjadi setelah usia 12 tahun.¹² Perempuan yang mengalami *menopause* di atas usia 55 tahun memiliki faktor risiko 2,5 hingga 5 kali lebih tinggi dibandingkan perempuan yang *menopause* sebelum usia 45 tahun. Semakin tua usia *menarche* per tahunnya akan menurunkan risiko hingga 5% dan semakin tua usia *menopause* per tahunnya akan meningkatkan risiko hingga 3%.^{13,14}
- Usia *menopause*. Usia merupakan faktor risiko yang penting pada kanker payudara. Kanker payudara jarang terjadi pada usia 30 tahun dan risikonya meningkat tajam setelah *menopause*. 1 dari 8 orang dengan kanker payudara invasif berusia di bawah 45 tahun, sedangkan 2 dari 3 di antaranya berusia di atas 55 tahun.^{5,12,15}
- Riwayat persalinan. Perempuan yang tidak memiliki anak atau hamil pertama pada usia di atas 30 tahun memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara.¹⁶ Kehamilan mengurangi paparan terhadap estrogen dan progesteron yang diyakini menjadi penyebab turunnya risiko kanker payudara. Kehamilan dapat mencegah epitel jaringan payudara berubah ke arah karsinogenesis.
- Durasi menyusui. Menyusui selama 1,5-2 tahun dapat menurunkan risiko kanker payudara. Terdapat penurunan risiko kanker payudara pada kelompok perempuan menyusui di atas 13 bulan.¹⁷ Studi lainnya menyatakan perempuan yang menyusui kurang dari 4 bulan memiliki risiko terkena kanker payudara hingga 5 kali lipat lebih tinggi.¹⁸



yang kanker payudara sebelumnya. Perempuan yang pernah memiliki riwayat kanker payudara pada salah satu sisi memiliki risiko terkena kanker payudara di sisi yang lainnya hingga 3-9 kali lipat lebih tinggi.^{11,15}

Yang berkaitan dengan penggunaan kontrasepsi. Penggunaan kontrasepsi oral selama lebih dari 12 tahun akan meningkatkan risiko kanker payudara hingga 2 kali lipat.¹⁹ Risiko ini dapat diturunkan apabila penggunaannya dihentikan dan setelah 10 tahun risiko terkena kanker payudara akan sama dengan perempuan yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi oral sama sekali.¹⁹ *Depot medroxyprogesterone acetate* (DMPA) merupakan kontrasepsi suntik berisi progesteron yang diberikan setiap tiga bulan. DMPA dapat meningkatkan risiko kanker payudara, namun tidak demikian halnya bila digunakan selama lebih dari 5 tahun.¹⁵

b. Gaya hidup

- Aktivitas fisik. Olahraga 1,25 – 2,5 jam per minggu dapat menurunkan risiko kanker payudara hingga 18%.¹⁵ Apabila dilakukan selama 4 jam per minggu dapat menurunkan risiko hingga 60%.²⁰
- Merokok. Bahan karsinogenik yang ditemukan di rokok seperti hidrokarbon polisiklik aromatik dan amin aromatik meningkatkan aktivitas prokarsinogen.²¹ Perempuan yang merokok akan memiliki kadar metabolisme estrogen yang lebih tinggi dibandingkan perempuan yang tidak merokok. Terdapat peningkatan risiko kanker payudara yang bermakna pada perempuan perokok di atas usia 30 tahun.²²
- Konsumsi alkohol. *Acetaldehyde* yang ditemukan pada alkohol bersifat karsinogenik. Alkohol juga berhubungan dengan peningkatan kadar estrogen, inhibisi proses perbaikan DNA (*DNA-repair*), dan menurunkan *intake* makanan yang bersifat anti-karsinogenik lainnya.²³ Orang yang meminum 2-5 gelas alkohol per hari memiliki risiko terkena kanker payudara 1,5 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengonsumsi alkohol sama sekali.²³

c. Metabolik

- Obesitas. Indeks massa tubuh lebih dari 24 kg/m² setelah *menopause* dapat meningkatkan risiko terkena kanker payudara. Obesitas dan rendahnya aktivitas fisik akan meningkatkan resistensi insulin. Peningkatan kadar insulin dalam darah juga meningkatkan hormon estrogen dan progesteron. Peningkatan berat badan sebesar 10 kg pada perempuan pasca-*menopause*



meningkatkan risiko kanker payudara hingga 80%. Terdapat peningkatan risiko kanker payudara pada perempuan pasca-*menopause* yang memiliki kelebihan berat badan, terutama di usia 18-35 tahun.²⁴

es. Beberapa penyakit yang berhubungan dengan kondisi hiperinsulinemia seperti obesitas dan diabetes mellitus dihubungkan dengan peningkatan risiko terjadinya kanker payudara. Hal ini disebabkan karena insulin dapat berperan sebagai *tumor growth factor* dengan meningkatkan sintesis DNA tumor, mengubah kondisi hormonal, serta mencegah apoptosis.²⁵

- Profil lipid. Pada penelitian yang dilakukan pada perempuan ras Afrika-Amerika, terdapat peningkatan risiko kanker payudara dengan kadar HDL yang tinggi dan penurunan risiko kanker payudara dengan kolesterol total dan LDL yang rendah.²⁶ Pada penelitian lain di Taiwan ditemukan kadar HDL yang rendah dapat meningkatkan risiko kanker payudara.²⁷ Terdapat peningkatan kadar kolesterol total dan LDL pada pasien kanker payudara jika dibandingkan dengan kontrol sehat, walaupun penelitian lain ada yang menyatakan tidak terdapat perbedaan bermakna antara profil lipid dengan kanker payudara.^{28,29}

d. Faktor Genetik

Sekitar 5-10% penyebab kanker payudara dihubungkan dengan mutasi hereditas spesifik.¹⁴ Mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 merupakan mutasi yang paling sering ditemukan pada pasien kanker payudara. Perempuan dengan mutasi BRCA1 pada kromosom 17q21.3 memiliki risiko terkena kanker payudara 55-85%, sedangkan mutasi BRCA2 pada kromosom 13q12-13 memiliki risiko 45%.^{14,15} Diperkirakan 15-20% kasus kanker payudara berhubungan dengan riwayat keluarga. Seseorang yang memiliki keluarga kandung (ibu, saudara kandung, anak) dengan kanker payudara memiliki risiko hingga dua kali lipat lebih besar untuk terkena kanker payudara.^{11,18}

e. Status Nutrisi

- Indeks massa tubuh. Meta analisis dari 89 laporan epidemiologi yang dilakukan di Inggris pada tahun 1980-2012 menyebutkan adanya peningkatan risiko relatif kanker payudara pasca-*menopause* pada pasien obesitas yang tidak pernah mendapat terapi estrogen-progestin, dengan risiko relatif sebesar 1,42 (95% KI 1,30-1,55) dan sebesar 1,18 (95% KI 0,98-1,42) pada pasien yang pernah mendapat terapi. Walau begitu, penelitian masih terbatas untuk dapat mengetahui hubungannya terhadap subtype



ktor tertentu.³⁰

lemak. Konsumsi makanan berlemak dapat meningkatkan risiko kanker payudara hingga 2.63 kali lipat.¹⁸ Selain itu, ditemukan adanya hubungan

bermakna antara jumlah energi yang dikonsumsi dengan insiden kanker payudara. Diet tinggi serat dapat menurunkan risiko terjadinya kanker payudara.³¹ Sayuran mengandung berbagai macam senyawa anti-oksidan seperti karotenoid, selenium, dan tokoferol.

- Diet protein. Penelitian menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara konsumsi diet protein hewani dengan risiko kanker payudara dengan *odds ratio* 3.57 (95% KI 1,43-8,44) untuk lemak total dan 3,78 (95% KI 0,95-15,0) untuk protein hewani.²⁵
- Diet karbohidrat. Terdapat beberapa hipotesis yang menyatakan diet karbohidrat berhubungan dengan risiko terjadinya kanker. Konsumsi karbohidrat dikatakan dapat meningkatkan pertumbuhan tumor sebagai efek dari peningkatan kadar insulin yang beredar. Beberapa penyakit yang berhubungan dengan kondisi hiperinsulinemia seperti obesitas dan diabetes mellitus dihubungkan dengan peningkatan risiko terjadinya kanker payudara. Hal ini disebabkan karena insulin dapat berperan sebagai *tumor growth factor* dengan meningkatkan sintesis DNA tumor, mengubah kondisi hormonal, serta mencegah apoptosis. Pada penelitian terbaru yang melihat hubungan antara diet dan kanker payudara, tidak terdapat adanya hubungan antara konsumsi karbohidrat, indeks glikemik, dengan kanker payudara.²⁵

2.1.4 Diagnosis

Anamnesis

Didahului dengan pencatatan identitas penderita secara lengkap. Keluhan utama penderita dapat berupa : massa tumor di payudara, kecepatan tumbuh, rasa sakit, cairan dari puting susu, nipple retraksi dan sejak kapan, eczema sekitar areola, keluhan kulit berupa dimpling, kemerahan, ulserasi, peau d'orange atau keluhan berupa pembesaran KGB aksila atau tanda metastase jauh.^{1,9,10}

Kemudian tanyakan keluhan di tempat lain yang berhubungan dengan metastasis antara lain nyeri tulang (vertebrae, femur), rasa penuh di ulu hati, batuk, sesak nafas dan sakit kepala hebat.¹

Dan juga yang penting yang ditanyakan adalah faktor risiko tinggi Ca



e. Faktor-faktor tersebut yaitu:

Umur > 30 tahun

Tidak punya anak

- Anak pertama lahir pada`usia ibu > 35 tahun
- Tidak menyusukan anak
- Riwayat menstruasi, yaitu menarche < 12 tahun, menopause terlambat > 55 tahun dan siklus menstruasi yang tidak teratur.
- Pernah operasi tumor jinak payudara
- Mendapat terapi hormonal yang lama
- Adanya kanker payudara kontralateral
- Operasi ginekologi
- Radiasi dada
- Riwayat keluarga

Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan Ca mammae dini, tentu semua pemeriksaan yang mengarah kepada tanda-tanda metastase tidak akan ditemukan. Untuk kanker dini yang ditemukan adanya tumor kecil dengan batas tidak tegas, permukaan tidak rata, konsistensi padat keras, hal-hal yang termasuk *high risk factor* sangat membantu dalam menegakkan diagnosis klinis. Ca mammae lanjut sangat mudah dikenali dengan mengetahui kriteria inoperabilitas menurut Haagensen sebagai berikut :(McDonald et al., 2016)

- Terdapat edema luas pada kulit payudara (lebih dari 1/3 luas kulit)
- Adanya nodul satelit pada kulit payudara
- Ca mammae jenis mastitis karsinomatosa
- Terdapat nodul parasternal
- Terdapat nodul supraklavikula
- Adanya metastase jauh
- Terdapat 2 dari tanda-tanda *locally advanced*
 1. Ulserasi kulit



2. Kulit terfiksir pada dinding toraks
3. KGB aksilla diameter nya lebih dari 2,5 cm
4. KGB aksilla melekat satu sama lain.

Klasifikasi Stadium TNM (UICC/AJCC) 2002

Adalah mutlak untuk menentukan stadium pada setiap proses keganasan, termasuk pada kanker payudara ini. Berdasarkan stadium ini baru ditetapkan kebijakan pengobatan yang akan diambil. Penentuan stadium pada Ca mammae ini berdasarkan klasifikasi TNM system dari UICC/AJCC tahun 2002 adalah sebagai berikut : (Smolarz et al., 2022)

T = ukuran tumor primer

Ukuran T secara klinis, radiologis dan mikroskopis adalah sama.

Nilai T dalam cm, nilai paling kecil dibulatkan ke angka 0,1 cm.

Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai.

T0 : Tidak terdapat tumor primer.

Tis : Karsinoma in situ.

Tis(DCIS) : Ductal carcinoma in situ.

Tis (LCIS) : Lobular carcinoma in situ.

Tis (Paget's) : Penyakit Paget pada puting tanpa adanya tumor.

Catatan :

Penyakit Paget dengan adanya tumor dikelompokkan sesuai dengan ukuran tumornya.

T1 : Tumor dgn ukuran Ø terbesar 2cm atau < .

T1mic : Adanya mikroinvasi ukuran 0,1 cm atau < .

T1a : Tumor dgn ukuran > dari 0,1 cm - 0,5 cm.

T1b : Tumor dengan ukuran > dari 0,5 cm - 1 cm.

T1c : Tumor dengan ukuran > dari 1 cm - 2 cm.

T2 : Tumor dgn ukuran Ø terbesar > dari 2 – 5 cm.

T3 : Tumor dgn ukuran Ø terbesar > dari 5 cm.

T4 : Ukuran tumor berapapun dgn ekstensi langsung ke dinding dada atau kulit.

T4a : Ekstensi ke dinding dada tidak termasuk otot pektoralis.

T4b : Edema (termasuk peau d'orange), ulserasi, nodul satelit pd kulit yg



terbatas pd 1 payudara

Mencakup kedua hal diatas.

Mastitis karsinomatosa.

N = Kelenjar getah bening regional.

Klinis :

Nx : Kgb regional tak bisa dinilai (telah diangkat sebelumnya).

N0 : Tidak terdapat metastasis kgb.

N1 : Metastasis kgb aksila ipsilateral yang mobil.

N2 : Metastasis kgb aksila ipsilateral terfiksir, berkonglomerasi, atau adanya pembesaran kgb mamaria interna ipsilateral (klinis*) tanpa ada metastasis ke kgb aksila.

N2a : Metastasis kgb aksila terfiksir atau berkonglomerasi atau melekat ke struktur lain.

N2b : Metastasis hanya pada kgb mamaria interna ipsilateral secara klinis* dan tidak terdapat metastasis pada kgb aksila.

N3 : Metastasis pada kgb infraklavikular ipsilateral dgn atau tanpa metastasis kgb aksila atau klinis terdapat metastasis pd kgb mamaria interna ipsilateral (klinis*) dan metastasis pada kgb aksila ; atau metastasis pada kgb supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa metastasis pada kgb aksila/mamaria interna.

N3a : Metastasis kgb infraklavikular ipsilateral.

N3b : Metastasis kgb mamaria interna dan aksila.

N3c : Metastasis kgb supraklavikula.

Catatan :

** Terdeteksi secara klinis : terdeteksi dengan pemeriksaan fisik atau secara imaging (diluar limfoscintigrafi).*

M : metastasis jauh.

Mx : Metastasis jauh belum dapat dinilai.

M0 : Tidak terdapat metastasis jauh.

M1 : Terdapat metastasis jauh.



Stadium :

	0	:	Tis	N0	M0
	1	:	T1*	N0	M0
	IIA	:	T0	N1	M0
			T1*	N1	M0
			T2	N0	M0
Stadium	IIB	:	T2	N1	M0
			T3	N0	M0
Stadium	IIIA	:	T0	N2	M0
			T1	N2	M0
			T2	N2	M0
			T3	N1	M0
			T3	N2	M0
Stadium	IIIB	:	T4	N0	M0
			T4	N1	M0
			T4	N2	M0
Stadium	IIIC	:	Any T	N3	M0
Stadium	IV	:	AnyT	Any N	M1

2.2 Obesitas

2.2.1 Definisi

Obesitas adalah penyakit yang disebabkan oleh berbagai macam faktor, obesitas terjadi karena adanya akumulasi berlebihan pada jaringan lemak yang ditandai dengan besar dan jumlah sel lemak yang bertambah sehingga menimbulkan gangguan kesehatan. Ukuran sel lemak akan bertambah banyak bila terjadi peningkatan berat badan.(Clegg and Heffelfinger, 2006)

Berat badan yang berlebih terjadi akibat proporsi lemak dalam tubuh yang berlebih. Disamping itu distribusi lemak pada tubuh dapat meningkatkan resiko yang berhubungan dengan penyakit degeneratif. Obesitas berbeda dengan overweight karena pada obesitas jumlah timbunan lemak dalam tubuh tidak seimbang dengan yang digunakan oleh tubuh. Karena itu obesitas dapat dikategorikan dalam kondisi patologis. Sedangkan pada overweight berat badan yang berlebih terjadi karena bertambahnya massa otot, tulang,



n

Pengukuran dan Klasifikasi

Pengukuran yang biasa digunakan untuk menentukan status gizi yaitu dengan menghitung Indeks Massa Tubuh (IMT). Indeks massa tubuh ditentukan dengan mengukur perbandingan berat badan (kg) terhadap kuadrat tinggi badan (m²). Hubungan antara lemak tubuh dan IMT ditentukan oleh bentuk tubuh dan proporsi tubuh. Dari IMT dapat diketahui klasifikasi tiap populasi terhadap overweight maupun obesitas. Selain dengan mengukur IMT, obesitas juga dapat dideteksi dengan pendekatan antropometri, yaitu dengan mengukur skin fold, densitometri, MRI, Dual Energy X-Ray, Absorptiometry (DEXA) dan Bioelectrical Impedance Analysis (BIA). (Arthur et al., 2020; Van Gemert et al., 2017)

Rumus IMT adalah sebagai berikut :

$$IMT = \frac{\text{berat badan (kg)}}{[\text{tinggi badan(m)}]^2}$$

Berdasarkan IMT, obesitas dibagi menjadi tiga kategori, yakni Obesitas tingkat I dengan IMT 30,0-34,9; Obesitas tingkat II dengan IMT 35,0-39,9; dan Obesitas tingkat III dengan IMT > 40,0.



Klasifikasi	IMT (kg/m^2)
berat badan kurang	$< 18,5$
Gisaran normal	$18,5 - 22,9$
berat badan lebih	$\geq 23,0$
Berisiko	$23,0 - 24,9$
Obesitas I	$25,0 - 29,9$
Obesitas II	$\geq 30,0$

Sumber : WHO WPR/IASO/IOTF dalam *The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment* (2006)

Tabel 1. Klasifikasi IMT menurut Asia Pasifik

Menurut data WHO, orang-orang Asia pada umumnya memiliki persentase lemak tubuh lebih tinggi. Proporsi orang-orang Asia dengan faktor risiko Diabetes Mellitus Tipe-2 dan penyakit kardiovaskular secara substantif berada dibawah cut-off point yang ditentukan WHO (dibawah 25 kg/m^2). (Kolb and Zhang, 2020; McDonald et al., 2016)

Obesitas berkaitan erat dengan jumlah sel lemak dan pendistribusiannya ke seluruh bagian tubuh. Pada dewasa muda laki-laki lemak tubuh $> 25\%$ dan perempuan $> 35\%$. Menurut pendistribusian lemak, obesitas dibedakan menjadi 2, antara lain : (Amaral et al., 2010)

1). Obesitas Sentral

Obesitas ini disebut juga apple shape obesity atau android type obesity. Akumulasi lipid di daerah perut, baik intraperitoneal maupun retroperitoneal. Terjadi hiperplasi dari sel lemak dan $\text{WHR} > 0,90$. Obesitas ini lebih sering terjadi pada pria.

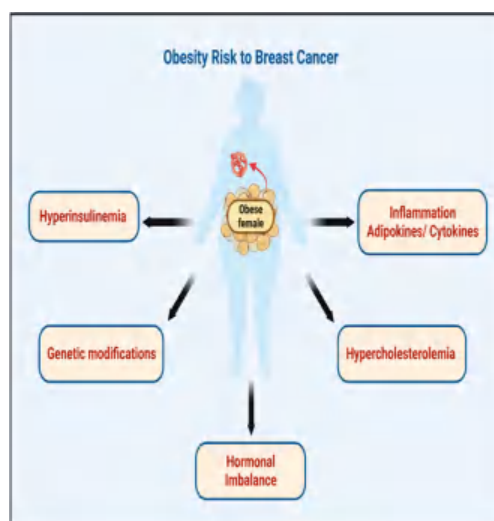
2). Obesitas Perifer

Obesitas perifer merupakan akumulasi lipid terdapat di bagian bawah tubuh yaitu di daerah paha dan perut atau regio gluteofemoral, sehingga disebut gynecoid obesity atau pear shape obesity. Perbedaan dengan obesitas sentral yaitu pada obesitas ini terjadi hipertrofi sel-sel lemak dan $\text{WHR} > 0,85$. Obesitas ini lebih sering terjadi pada wanita.



Hubungan Obesitas dan Kanker Payudara

Ada banyak penelitian epidemiologi dan meta-analisis yang menunjukkan bahwa obesitas berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara positif reseptor estrogen (ER) pada wanita pascamenopause dan hasil klinis yang lebih buruk terlepas dari status menopause dibandingkan dengan BMI normal. Beberapa penelitian besar, termasuk Nurses' Health Study terhadap lebih dari 87.000 wanita dan penelitian European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) terhadap sekitar 250.000 wanita pascamenopause, menunjukkan bahwa peningkatan berat badan dikaitkan dengan peningkatan risiko pengembangan ER- kanker payudara positif pada wanita pascamenopause. Meskipun hubungan epidemiologis antara obesitas dan kejadian serta dampak kanker payudara sudah diketahui dengan baik, mekanisme molekuler yang menjelaskan bagaimana obesitas mendorong perkembangan dan perkembangan kanker payudara masih kurang jelas. Berbagai mekanisme telah diajukan untuk menjelaskan hubungan antara obesitas dan kanker payudara. Mekanisme yang diusulkan ini memiliki beberapa kesamaan, terutama peran adiposit dan jaringan adiposa pada kanker payudara dan peradangan kronis terkait obesitas. (Amaral et al., 2010; Maliniak et al., 2020)





Gambar 1. Risiko obesitas terhadap kanker payudara

diposit dan adipokin

diposit merupakan komponen utama payudara, berkisar antara 7-56% dari total volume. Hal ini beralasan bahwa adipositas terkait obesitas atau perubahan yang terjadi pada jaringan adiposa obesitas mempengaruhi perkembangan dan perkembangan kanker payudara. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa adiposit memainkan peran penting dalam kanker payudara. Selain berperan sebagai depot penyimpanan energi, jaringan adiposa berperan sebagai organ sekretorik, memproduksi substrat metabolik (seperti asam lemak bebas dan kolesterol), faktor pertumbuhan, hormon, dan sitokin yang disebut dengan adipokin. Penelitian telah menunjukkan bahwa faktor-faktor yang disekresikan oleh adiposit dapat mendorong inisiasi, pertumbuhan, dan migrasi kanker payudara. Kultur bersama sel kanker payudara dengan adiposit meningkatkan proliferasi, migrasi, dan invasif. Selain itu, kultur adiposit dengan sel kanker payudara mengubah sekresi adiposit menjadi lebih pro-tumorigenik.(Akinyemiju et al., 2021; Van Gemert et al., 2017; Łukasiewicz et al., 2021)

Pada manusia, infiltrasi tumor ke jaringan adiposa di sekitarnya merupakan indikator agresivitas dan berhubungan dengan prognosis yang buruk. Studi-studi ini menunjukkan bahwa perluasan jaringan adiposa payudara selama obesitas mungkin merupakan faktor penting dalam hubungan antara obesitas dan kanker payudara.(Akinyemiju et al., 2021; Arthur et al., 2020; Clegg and Heffelfinger, 2006)

Terlepas dari perluasan jaringan adiposa selama obesitas, obesitas mengubah perilaku dan sekresi jaringan adiposa. Penelitian telah menemukan bahwa wanita pascamenopause yang mengalami obesitas mengalami peningkatan ekspresi aromatase di adiposit, yang menyebabkan peningkatan kadar estrogen dalam sirkulasi. Peningkatan sirkulasi estrogen ini mungkin berkontribusi terhadap risiko kanker payudara ER-positif pada wanita pascamenopause yang mengalami obesitas. Namun, berlawanan dengan intuisi, beberapa penelitian



ikkan bahwa estrogen yang bersirkulasi memiliki peran protektif
o perkembangan kanker payudara pada wanita yang mengalami
. (Tran et al., 2024)

besitas menyebabkan peningkatan adipokin leptin dan penurunan
adiponektin. Sejumlah penelitian telah dilakukan mengenai peran adipokin
ini pada kanker payudara. Sebuah meta-analisis dari 23 penelitian
menemukan bahwa kadar leptin yang tinggi berkorelasi positif dengan
peningkatan risiko kanker payudara. Penelitian lain menunjukkan bahwa
kadar leptin yang tinggi merupakan indikator penting risiko kanker
payudara pada Wanita pascamenopause yang mengalami obesitas. Selain
itu, sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa leptin bersifat pro-
tumorigenik, dengan kemampuan untuk mendorong proliferasi,
transformasi, dan kelangsungan hidup sel epitel payudara dan kanker
payudara. Sebaliknya, meta-analisis menunjukkan bahwa ada korelasi
antara kadar adiponektin yang rendah dan risiko kanker payudara pada
wanita pascamenopause. Baik penelitian in vitro maupun in vivo
menunjukkan bahwa adiponektin dapat menghambat proliferasi dan
kelangsungan hidup sel kanker payudara. Tingkat sirkulasi adipokin lain
juga dikaitkan dengan kanker payudara. Resistin dan visfatin, dua adipokin
yang meningkat pada jaringan adiposa obesitas, berkorelasi positif
dengan risiko kanker payudara, prognosis buruk, ukuran tumor, stadium
TNM, keterlibatan kelenjar getah bening, dan metastasis. (Clegg and
Heffelfinger, 2006; Łukasiewicz et al., 2021; Spalding et al., 2017)

2.2.3.2 Peradangan jaringan adiposa

Peradangan adalah faktor umum di antara banyak penyakit
penyerta terkait obesitas, termasuk kanker, menunjukkan bahwa
peradangan terkait obesitas mungkin merupakan faktor umum dalam
patofisiologi beberapa risiko kesehatan terkait obesitas. Obesitas
menyebabkan peradangan kronis tingkat rendah yang mempengaruhi
banyak organ dalam tubuh, termasuk jaringan adiposa putih, hati, usus,
pankreas, otot, dan sistem saraf. Penelitian telah menunjukkan bahwa
peradangan berhubungan dengan obesitas. Kelebihan energi disimpan



trigliserida dalam adiposit, yang jika terlalu banyak akan abkan perluasan adiposit melalui hipertrofi, peningkatan ukuran, erplasia, peningkatan jumlah. Namun, penelitian menunjukkan orang dewasa memiliki jumlah sel induk adiposa yang terbatas, sehingga membatasi hiperplasia adiposit. Hal ini menunjukkan bahwa perluasan jaringan adiposa terutama disebabkan oleh hipertrofi adiposit. Selain itu, hiperplasia adiposit mungkin bersifat protektif terhadap peradangan yang berhubungan dengan obesitas, hal ini menunjukkan bahwa hipertrofi adiposit memainkan peran yang lebih besar dalam peradangan yang berhubungan dengan obesitas. (Clegg and Heffelfinger, 2006; Gautama, 2022; Łukasiewicz et al., 2021)

Ketika adiposit mengalami hipertrofi, sekretomnya berubah menjadi lebih inflamasi karena tekanan mekanis akibat ekspansi dan penurunan suplai oksigen. Ketika ukuran adiposity membesar, mereka mengalami tekanan mekanis akibat interaksi dengan sel tetangga dan matriks ekstraseluler. Hal ini menyebabkan stres retikulum endoplasma (ER) dan aktivasi respon protein terbuka (UPR), sebuah proses yang telah terbukti meningkatkan ekspresi dan sekresi sitokin inflamasi, termasuk interleukin (IL)-6 dan faktor nekrosis tumor (TNF) α . Perluasan jaringan adiposa juga menyebabkan peningkatan hipoksia, yang menyebabkan peningkatan kadar kemokin dan sitokin inflamasi. Hipertrofi adiposit juga menyebabkan kematian sel adiposit, yang menyebabkan pelepasan pola molekuler terkait bahaya (DAMP), kemoatraktan, dan sitokin inflamasi, yang mengakibatkan rekrutmen dan polarisasi makrofag ke keadaan yang lebih inflamasi. Makrofag mengelilingi adiposit yang sekarat atau mati dan membentuk ciri yang berbeda secara histologis yang disebut struktur mirip mahkota (CLS). Makrofag pada jaringan adiposa yang mengalami obesitas mengeluarkan sitokin inflamasi, seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF α , yang berkontribusi terhadap inflamasi lokal dan sistemik. Disregulasi adipokin selama obesitas juga berkontribusi terhadap peradangan jaringan adiposa. Leptin telah terbukti memodulasi sel imun, termasuk makrofag, untuk menginduksi sekresi sitokin inflamasi. (Clegg and Heffelfinger, 2006;



ert et al., 2017)

ngkatnya, obesitas menyebabkan hipertrofi adiposit, batkan peningkatan leptin, tekanan ER, hipoksia, dan/atau

1 sel adiposit, yang dapat menyebabkan sekresi sitokin inflamasi

serta rekrutmen dan polarisasi makrofag inflamasi. Peradangan yang berhubungan dengan obesitas juga mendorong perkembangan sindrom metabolik dan resistensi insulin. Resistensi insulin menyebabkan peningkatan kadar insulin dan faktor pertumbuhan terkait, khususnya faktor pertumbuhan seperti insulin 1 (IGF-1), dan perkembangan diabetes tipe 2. Diabetes tipe 2, resistensi insulin, dan tingginya kadar IGF-1 telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Selain itu, kadar IGF-1 dan insulin berkorelasi positif dengan kekambuhan dan kematian. Penelitian lain menunjukkan bahwa sinyal IGF-1 dikaitkan dengan prognosis yang buruk. (Arthur et al., 2020; Smolarz et al., 2022)

2.2.3.4. Peradangan Jaringan Adiposa dan Kanker Payudara pada Wanita Non-Obese

Bukti menunjukkan bahwa peradangan kronis pada jaringan adiposa yang berhubungan dengan obesitas, setidaknya sebagian, mendorong korelasi antara obesitas dan kanker payudara. Mengingat bahwa adiposit merupakan komponen penting dari lingkungan mikro tumor kanker payudara, masuk akal untuk berspekulasi apakah peradangan yang berhubungan dengan obesitas dapat memicu kanker payudara pada wanita yang tidak mengalami obesitas, atau apakah peradangan tersebut spesifik untuk obesitas. Gagasan bahwa peradangan jaringan adiposa dapat memicu kondisi komorbiditas terkait obesitas yang terlepas dari obesitas didukung oleh penelitian yang menunjukkan bahwa peradangan jaringan adiposa berkorelasi dengan resistensi insulin, sindrom metabolik, dan diabetes tipe 2 pada individu dengan berat badan normal.

Untuk mempelajari hubungan antara peradangan jaringan adiposa dan kanker payudara, penanda jaringan adiposa yang meradang perlu diidentifikasi. Seperti yang dinyatakan sebelumnya, obesitas



abkan hipertrofi adiposit, kematian sel, rekrutmen makrofag, dan tukan CLS. Munculnya CLS di jaringan adiposa dianggap sebagai histologis peradangan. Memang benar, penelitian telah ,ukkan bahwa kelimpahan CLS meningkat pada jaringan adiposa pasien dan hewan obesitas dan merupakan indikasi tingkat infiltrasi makrofag, sitokin inflamasi, dan ekspresi aromatase. Selain itu, banyaknya CLS di jaringan adiposa dikaitkan dengan kadar insulin, resistensi insulin, dan diabetes tipe 2. Namun, meskipun CLS lebih umum terjadi pada pasien obesitas, CLS juga terjadi pada pasien non-obesitas. Sebuah penelitian kecil menemukan bahwa meskipun CLS ditemukan pada 75% pasien obesitas, CLS juga ditemukan pada 8% pasien dengan berat badan normal. Hal ini didukung oleh penelitian lain yang menemukan tingkat CLS yang serupa pada jaringan adiposa pada pasien obesitas dan nonobesitas.(Clegg and Heffelfinger, 2006; Łukasiewicz et al., 2021; Yee et al., 2020)

Ada beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa keberadaan CLS di jaringan adiposa payudara dapat meningkatkan risiko kanker payudara, terlepas dari obesitas. Sebuah studi mencari CLS di jaringan adiposa susu dari biopsi jinak dan menemukan bahwa jumlah CLS yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko terkena kanker payudara setelah disesuaikan dengan BMI, menunjukkan bahwa jumlah CLS yang tinggi mungkin merupakan penanda independen risiko kanker payudara. Dalam penelitian lain, Iyengar, NM. dkk. mengevaluasi jaringan dari wanita yang menjalani mastektomi dan menemukan bahwa CLS berhubungan dengan peningkatan kadar insulin, CRP, dan IL-6. Selain itu, jumlah CLS yang tinggi dikaitkan dengan kelangsungan hidup bebas kekambuhan yang lebih pendek (HR 1,83; 95% CI, 1,07–3,13) setelah disesuaikan dengan BMI. Dalam penelitian serupa, Iyengar, NM. dkk. mengamati sampel dari 72 wanita dengan berat badan normal yang menjalani mastektomi untuk pengurangan risiko kanker payudara dan menemukan bahwa kelimpahan CLS berkorelasi dengan tingkat ekspresi aromatase, leptin, insulin, dan CRP yang lebih tinggi. Studi-studi ini mendukung bahwa peradangan

[illegible]

2.3 Profil Lipid

Tingkat kolesterol memainkan peran penting dalam proses penyakit kardiovaskular. Tingkat lipid yang tinggi, termasuk kolesterol dan trigliserida dalam serum, yang juga disebut hiperlipidemia, menyebabkan risiko lebih tinggi terkena penyakit kardiovaskular aterosklerotik (CVD). Secara klinis, memperoleh profil lipid membantu dalam skrining, diagnosis, dan penanganan penyakit. (Wu et al., 2021)



eststerol Total

asal kata kolesterol berasal dari bahasa Yunani, *chole* yang berarti dan *stereo* yang berarti padat. Kolesterol adalah senyawa lemak yang berbentuk seperti lilin yang ditemukan di antara lipid dalam aliran darah dan dalam semua sel tubuh. Diperlukan untuk membentuk membran sel, hormon, dan fungsi-fungsi tubuh lainnya.

Kolesterol adalah steroid dengan gugus hidroksil sekunder pada posisi C3. Kolesterol disintesis di banyak jaringan, tetapi kebanyakan disintesis dalam hati dan dinding intestinal. Rata-rata $\frac{3}{4}$ kolesterol disintesis dan sekitar $\frac{1}{4}$ berasal dari asupan. Kolesterol diukur dalam satuan miligram per desiliter darah (mg/dL) atau milimol per liter darah (mmol/L). Pada hasil pemeriksaan yang diberikan laboratorium atau rumah sakit biasanya akan disajikan informasi tentang 4 komponen lemak utama dalam darah yakni total kolesterol, HDL, LDL, dan Trigliserida. (Zipinotti dos Santos et al., 2023)

Kolesterol total adalah jumlah keseluruhan kandungan kolesterol darah pasien. Kolesterol diproduksi oleh tubuh sendiri dan juga datang dari asupan makanan yang kita konsumsi (produk hewani). Kolesterol dibutuhkan tubuh untuk mempertahankan kesehatan sel-sel tetapi level yang terlalu tinggi akan meningkatkan risiko sakit jantung. (Dong et al., 2021; Panigoro et al., 2021)

Faktor genetik juga berperan sebagai penentu kadar kolesterol, selain dari makanan yang dikonsumsi. Idealnya total kolesterol harus <200 mg/dL atau $5,2$ mmol/L. Kedua ukuran tersebut setara, hanya dinyatakan dalam satuan yang berbeda. Di Indonesia umumnya menggunakan satuan mg/dL. (Panigoro et al., 2021; Tao et al., 2022)

Kadar kolesterol normal pada manusia adalah <200 mg/dL. Kadar kolesterol dikatakan risiko batas tinggi apabila kadarnya $200-239$ mg/dL, dan risiko tinggi pada kadar 240 mg/dL. Risiko yang diwaspadai dibawah 170 mg/dL. Berbagai sumber menyebutkan bahwa apabila kadar kolesterol melebihi normal, bahkan melebihi 240 mg/dL maka beresiko terserang penyakit. Dari studi juga diketahui, orang yang mempunyai kadar koesterol darah lebih dari angka batas normal, lebih beresiko menderita penyakit jantung, tekanan darah tinggi, stroke, dan masih banyak lagi penyakit lain. Semakin tinggi nilai kelebihan kolesterol dalam darah, maka risiko jenis penyakit yang diderita juga semakin meningkat. (Van Gemert et al., 2017)



- Kolesterol

High Density Lipoprotein (HDL) merupakan senyawa lipoprotein yang isinya tinggi, membawa lemak total rendah, protein tinggi, dan dibuat lemak endogenus hati. HDL dikenal sebagai kolesterol baik. HDL berperan membawa kembali kolesterol LDL ke hati untuk pemrosesan lebih lanjut. Kelebihan kolesterol akan diangkut kembali oleh HDL untuk dibawa ke hati yang selanjutnya akan diuraikan lalu dibuang kedalam kandung empedu sebagai asam (cairan) empedu. Dapat dikatakan HDL Kolesterol merupakan lipoprotein pembersih kelebihan kolesterol dalam jaringan. Protein utama yang membentuk HDL adalah *Apo-A (Apolipoprotein)*. Jika kadar HDL dalam darah cukup tinggi, terjadi proses pengendapan lemak pada dinding pembuluh darah pun dapat dicegah. (Zipinotti dos Santos et al., 2023)

Kandungan HDL dikatakan rendah jika kurang dari 35 mg/dL pada pria dan kurang dari 42 mg/dL pada wanita. HDL dalam plasma darah akan mengikat kolesterol bebas maupun ester kolesterol dan mengangkutnya kembali ke hati. Selanjutnya, kolesterol yang terikat akan mengalami perombakan menjadi cadangan kolesterol untuk sintesis VLDL. (Taborda Ribas et al., 2024)

Kolesterol LDL atau yang sering dicap sebagai kolesterol jahat mengangkut kolesterol paling banyak didalam darah. Tingginya kadar LDL menyebabkan penyakit jantung koroner sekaligus target utama dalam pengobatan. Sementara kolesterol HDL mengangkut kolesterol lebih sedikit dari LDL dan sering disebut kolesterol baik karena dapat membuang kelebihan kolesterol jahat dipembuluh darah arteri kembali ke hati, untuk diproses dan dibuang. HDL mencegah kolesterol mengendap di arteri dan melindungi pembuluh darah dari proses aterosklerosis (terbentuknya plak dinding pembuluh darah). (Taborda Ribas et al., 2024)

2.3.3 LDL Kolesterol

LDL (Low Density Lipoprotein) merupakan lipoprotein utama pembawa kolesterol dan merupakan suatu kumpulan partikel dengan ukuran yang berbeda densitas, kandungan lipid, dan potensi aterogenik yang berbeda. LDL sering disebut kolesterol jahat. Sebab, jika terlalu banyak LDL dalam darah dapat menyebabkan akumulasi endapan lemak (plak) dalam arteri (proses aterosklerosis), sehingga aliran darah menyempit. Plak ini kadang-kadang bisa pecah dan menimbulkan masalah besar untuk jantung dan pembuluh darah.



adalah target utama dari berbagai obat penurunan kolesterol.(Wu et al.,

berat molekul dari LDL kolesterol kurang lebih 2.000.000 dalton dan BJ

03. LDL kolesterol pada plasma mengandung sedikit trigliserida, fosfolipid sedang, protein sedang, dan kolesterol tinggi, yang kesemuanya 75 % disertai karier (Apo B) sebanyak 25% dan fosfolipid 20-30 %.(Nouri et al., 2022a)

2.3.4 Trigliserida

Trigliserida (TG) adalah tipe lemak lain dalam darah. Level TG yang tinggi umumnya menunjukkan bahwa pasien makan lebih banyak kalori daripada kalori yang dibakar untuk aktivitas, karena itu level TG biasanya tinggi pada pasien gemuk atau pasien yang mengidap Diabetes melitus. Makanan tinggi karbohidrat (gula sederhana) atau alkohol dapat menaikkan TG secara bermakna. Idealnya level trigliserida haruslah <150 mg/dl (1,7 mmol/L). *American Heart Association* (AHA) merekomendasikan bahwa level TG untuk kesehatan jantung “optimal” adalah 100 mg/dL (1,1 mmol/L).Trigliserida yaitu satu jenis lemak yang terdapat dalam darah dan berbagai organ dalam tubuh. (Zipinotti dos Santos et al., 2023)

Mengenai nilai normal kadar lipid, para pakar dindonesia sepakat untuk menggunakan patokan seperti yang terlihat pada Tabel 2.1 dibawah ini :

Tabel 2. Kadar Lipid dalam Darah

	Diinginkan (mg/dl)	Diwaspadai (mg/dl)	Berbahaya (mg/dl)
Kolesterol total	< 200	200-239	≥ 240
Kolesterol LDL	< 130	130-159	≥ 160
Kolesterol HDL	≥ 45	36-44	≤ 35
Trigliserida	<200	200-399	≥ 400

2.3.5 Hubungan profil lipid dengan kanker payudara

Dislipidemia adalah sekelompok kelainan lipoprotein yang ditandai dengan adanya salah satu hal berikut: tingginya kadar trigliserida (TG), kolesterol total (TC), kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C), atau rendahnya kadar kolesterol tinggi. kolesterol lipoprotein densitas (HDL-C).



lit utama kolesterol, 27-Hydroxykolesterol (27-HC), adalah modulator r estrogen selektif endogen (SERM) dengan efek mirip estrogen; ol dapat menginduksi proliferasi sel kanker payudara yang reseptor nnya positif dan dapat memfasilitasi metastasis. Penelitian laboratorium menunjukkan bahwa kolesterol merupakan komponen lipid, yang bertindak sebagai platform untuk sinyal, invasi, dan migrasi sel. LDL-C dan HDL-C mengatur kadar kolesterol dengan memediasi pengangkutan kolesterol antara hati dan darah dan pengangkutan 27-HC melalui esterifikasi; dengan demikian, keduanya mungkin memiliki efek tidak langsung pada perkembangan kanker payudara. Sementara itu, LDL-C dapat memicu proliferasi dan migrasi sel kanker dengan mengaktifkan jalur sinyal P38, yang berhubungan dengan perkembangan kanker payudara. Selain itu, peningkatan kandungan HDL-C dapat menyebabkan peningkatan ekspresi sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan penurunan ekspresi faktor pertumbuhan mirip insulin-I; yang pertama melindungi terhadap kanker payudara, sedangkan yang kedua mendorong karsinogenesis. Keberagaman komponen lipid dan mekanisme kompleks dari masing-masing komponen membuat sulit untuk menjelaskan hubungan antara lipid darah dan kanker payudara. (Taborda Ribas et al., 2024)

TG terdiri dari tiga molekul asam lemak dan satu molekul alkohol gliserol, yang berfungsi sebagai tulang punggung berbagai jenis lipid. Tingkat TG yang tinggi telah lama dianggap sebagai faktor risiko aterosklerosis karena sejumlah besar lipoprotein yang mengandung TG mengangkut kolesterol dalam sirkulasi. Data dari sebagian besar penelitian menunjukkan hubungan positif antara tingkat TG dan kanker payudara. Sebuah studi yang merekrut 464 pasien kanker payudara triple negatif (TNBC) menemukan bahwa pasien dengan TG tertil tertinggi ($\geq 1,23$ mmol/l) memiliki angka kematian keseluruhan tiga kali lebih tinggi dibandingkan pasien TNBC dengan tertil terendah ($\leq 0,82$ mmol/l) (HR 2,99, 95% CI 1,17–7,63), dan kelangsungan hidup 5 tahun secara keseluruhan adalah 19% lebih rendah pada kelompok TG tertinggi dibandingkan tertile terendah (65% vs 84%). TG dapat berfungsi sebagai penanda onkogenik dengan memberikan energi pada sel kanker atau mengatur kolesterol seperti LDL dan HDL melalui lipoprotein. (Wei et al., 2021)

LDL membantu mengangkut kolesterol yang penting untuk membran dan sintesis hormon steroid untuk menjaga fungsi normal sel. Disebut sebagai “kolesterol jahat”, LDL dikenal sebagai faktor risiko utama aterosklerosis, yang



kan predisposisi penyakit kardiovaskular utama. kejadian seperti infark miokardial dan stroke. Reseptor LDL ditunjukkan secara signifikan diregulasi pada sel kanker payudara untuk meningkatkan serapan LDL guna memenuhi kebutuhan sel kanker yang berproliferasi dengan cepat. Faktanya, satu studi prospektif menunjukkan bahwa kadar LDL plasma yang tinggi dikaitkan dengan sel payudara positif HER2. Peningkatan internalisasi LDL karena peningkatan regulasi reseptor LDL menyebabkan akumulasi kolesterol ester dalam sel endotel pembuluh darah, yang diyakini berhubungan dengan fenotip kanker payudara yang lebih ganas. Ada penelitian yang mengilustrasikan bahwa LDL teroksidasi mendorong kelangsungan hidup sel payudara melalui jalur sinyal onkogenik PI3K/AKT dengan cara yang dimediasi mikroRNA. Reseptor mirip lesitin LDL teroksidasi 1 (OLR1) adalah reseptor utama untuk memfasilitasi LDL teroksidasi ke dalam sel kanker payudara, yang juga berkorelasi positif dengan stadium dan derajat tumor. OLR1 terbukti memainkan peran onkogenik dengan meningkatkan regulasi NF- κ B dan menghambat apoptosis serta mendorong migrasi. (Wei et al., 2021)

HDL diterima secara luas sebagai “kolesterol baik” karena berbagai penelitian epidemiologi dengan jelas menunjukkan bahwa kadar HDL berbanding terbalik dengan risiko penyakit kardiovaskular dan komplikasi trombotiknya. Mengenai HDL dan kanker payudara, hasil yang bertentangan ditemukan di berbagai negara atau wilayah. Sebagian besar penelitian yang dilakukan sejauh ini telah mengidentifikasi korelasi terbalik antara kanker dan HDL, namun beberapa meta-analisis hanya menemukan korelasi kecil, tidak ada, atau bahkan positif antara kanker dan tingkat HDL. Alasannya mungkin karena faktor perancu seperti obesitas, resistensi insulin, kebiasaan merokok yang dapat menurunkan kadar HDL dan rentan terhadap perkembangan kanker. Sebuah meta-analisis dari enam penelitian prospektif menyelidiki hubungan antara kadar HDL dan risiko penyakit payudara. kanker menemukan bahwa HR adalah 0,86 (95% CI 0,69, 1,09; dosis-respons per kenaikan 1 mmol/l). Potensi perlindungan HDL-C pada kanker payudara sebelumnya telah ditunjukkan dalam beberapa penelitian. Apolipoprotein A1, protein utama HDL, tampaknya berhubungan dengan agresivitas dan keganasan tumor.

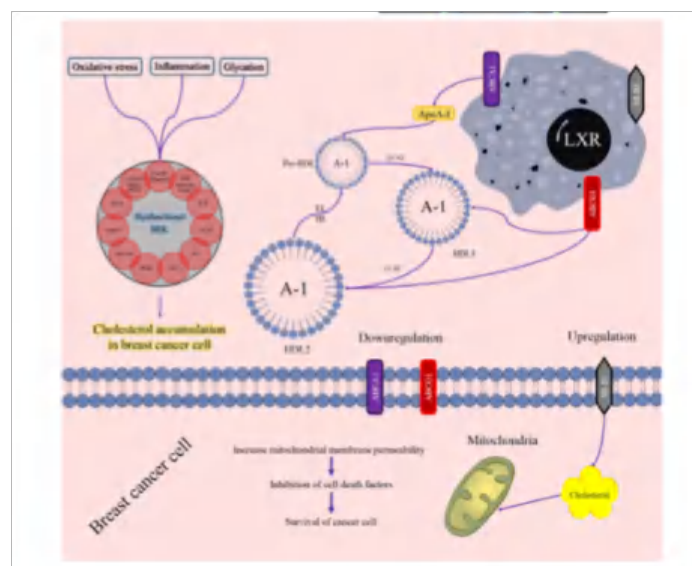
Hasil dari tinjauan sistematis dan evaluasi meta-analisis hubungan antara kadar lipid termasuk HDL-C, kolesterol LDL, kolesterol total, dan trigliserida, serta kejadian kanker payudara, menunjukkan hubungan terbalik



signifikan antara HDL-C serum dan risiko kanker payudara. Hal ini terjadi pada wanita dengan rasio LDL:HDL yang tinggi, dan yang intrinsik terkait dengan tingginya tingkat sintesis estradiol. (Samadi et al.,

Obesitas baru-baru ini diselidiki sebagai faktor risiko kanker payudara, yang mungkin disebabkan oleh aktivitas fisik yang tidak memadai dan asupan makanan yang buruk dan hal ini juga dapat menyebabkan profil lipid yang abnormal. Sebuah studi kasus-kontrol yang dilakukan pada wanita di Taiwan melaporkan bahwa meskipun tidak ditemukan korelasi antara trigliserida serum, LDL, atau kadar kolesterol total dan kanker payudara, terdapat hubungan terbalik yang signifikan dengan HDL serum (OR, 2,59; 95% CI, 1,41–4,77). Secara keseluruhan, HDL serum yang rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara tiga kali lipat.

Sebuah meta-analisis terhadap pasien pramenopause dan pascamenopause dengan kanker payudara menunjukkan bahwa kadar trigliserida serum lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol, serta hubungan terbalik antara HDL-C plasma dan kanker payudara ditunjukkan pada kelompok pascamenopause (Mazzuferi et al., 2021; Sawada et al., 2023)



Gambar 3. Efek HDL pada perkembangan kanker payudara

BAB III KERANGKA PENELITIAN