



**HUBUNGAN USIA, PARITAS, DAN MENARCHE DINI
DENGAN EKSPRESI MOLEKULER ESTROGEN RESEPTOR
(ER) PADA PASIEN KARSINOMA MAMMAE DI RSPAD
GATOT SOEBROTO TAHUN 2021**

SKRIPSI

RIZAN ZAKIA

1910211118

UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL "VETERAN"

JAKARTA

FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA

2023

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh:

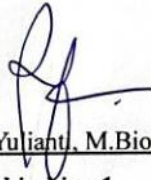
Nama : Rizan Zakia

NRP : 1910211118

Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

Judul Skripsi : Hubungan Usia, Paritas, dan Menarche Dini Dengan Ekspresi Molekuler Estrogen Reseptor (ER) Pada Pasien Karsinoma Mammac Di RSPAD Gatot Soebroto Tahun 2021

Telah berhasil dipertahankan dihadapan Tim Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta.



dr. Retno Yuliant, M.Biomed
Pembimbing 1





(Dr.med Dr.Sc. dr. Yanto Sandy Tjang,
Sp.BTKV(K), MAB, MHPE, MPH, MSc,
PhD, FACS, FACC, FETCS, FICS)
Pembimbing 2



dr. Mila Citrawati, M.Biomed., Sp.KKLP
Ketua Program Studi Kedokteran



Dr. dr. Karina, Sp. BP-RE
Penguji



Dr. dr. H. Fauzi Fredrik Pasiak, M.Kes, M.Pd.I
Dekan Fakultas Kedokteran

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal Ujian : 19 Januari 2023

PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Rizan Zakia

NRP : 1910211118

Tanggal : 24 Januari 2023

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan saya ini, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Jakarta, 24 Januari 2023

Yang menyatakan,


(Rizan Zakia)

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Rizan Zakia
NRP : 1910211118
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Kedokteran Umum

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“HUBUNGAN USIA, PARITAS, DAN MENARCHE DINI DENGAN EKSPRESI MOLEKULER ESTROGEN RESEPTOR (ER) PADA PASIEN KARSINOMA MAMMAE DI RSPAD GATOT SOEBROTO TAHUN 2021”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti ini Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 24 Januari 2023

Yang menyatakan,



(Rizan Zakia)

HUBUNGAN USIA, PARITAS, DAN MENARCHE DINI DENGAN EKSPRESI MOLEKULER ESTROGEN RESEPTOR (ER) PADA PASIEN KARSINOMA MAMMAE DI RSPAD GATOT SOEBROTO TAHUN 2021

Rizan Zakia

ABSTRAK

Karsinoma mammae masih menjadi kanker pada wanita dengan kasus terbanyak menurut data GLOBOCON,2020. Karsinoma mammae merupakan karsinoma hormonal dependen yang pertumbuhannya sangat dipengaruhi oleh status hormonal terutama estrogen. Terdapat berbagai faktor risiko yang mempengaruhi status hormonal, diantaranya adalah usia, paritas, dan menarche dini. Paparan estrogen tinggi berkaitan dengan ekspresi Estrogen Reseptor (ER) positif pada pemeriksaan imunohistokimia. ER merupakan biomarker penting untuk menentukan pilihan terapi dan prognosis pasien. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara usia, paritas, dan menarche dini dengan ekspresi Estrogen Reseptor (ER). Desain penelitian yang digunakan adalah kohort restrospektif dengan data sekunder rekam medis 133 pasien terdiagnosis karsinoma mammae di RSPAD Gatot Soebroto. Hasil penelitian menunjukkan pasien memiliki karakteristik berusia > 40 tahun (88%), riwayat paritas (81,2%), dan menarche dini (46,6%). Hasil pemeriksaan imunohistokimia mayoritas adalah ER (+) (82%) dan subtype molekuler Luminal (73,6%). Analisis bivariat dengan uji *Fisher* menggambarkan terdapat hubungan signifikan antara usia ($p\text{-value} = 0,000$, RR=1,99, CI 95%=1,14 – 2,49) dan paritas ($p\text{-value} = 0,001$, RR=1,57, CI 95%=1,10 – 2,24) dengan ekspresi ER. Uji *Chi-Square* pada variabel menarche dini bermakna terdapat adanya hubungan yang signifikan ($p\text{-value} = 0,005$, RR = 1,25, CI 95%=1,07 – 1,47). Hasil multivariat menunjukkan usia pasien ($p\text{-value}=0,001$, OR=7,43, CI 95%=2,32 – 23,82) memiliki hubungan paling besar dengan ekspresi ER. Dapat ditarik kesimpulan bahwa usia dan menarche dini berhubungan positif dengan ekspresi ER (+).

Kata Kunci: Estrogen Reseptor (ER), Karsinoma Mammae, Menarche Dini, Paritas, Usia

**CORRELATION OF AGE, PARITY, EARLY ONSET OF MENARCHE, AND
ESTROGEN RECEPTOR IN BREAST CANCER PATIENT IN RSPAD
GATOT SOEBROTO 2021**

Rizan Zakia

ABSTRACT

Breast cancer still become a cancer with the most cases among women according to GLOBOCON, 2020. Breast cancer is a hormone-dependent carcinoma which growth strongly influenced by hormonal status, especially estrogen. There are various risk factors that affect hormonal status, including age, parity, and early menarche. High estrogen exposure is associated with positive Estrogen Receptor (ER) expression on immunohistochemical examination. ER is an important biomarker to determine the choice of therapy and patient prognosis. The purpose of this study was to determine the correlation between age, parity, and early menarche with Estrogen Receptor (ER) expression. A retrospective cohort was used with secondary medical record within 133 patients diagnosed with breast cancer at Gatot Soebroto Army Hospital. The results showed that patients were aged > 40 years (88%), had a history of parity (81.2%), and history of early menarche (46.6%). The majority of the immunohistochemical examination results were ER (+) (82%) and Luminal molecular subtype (73,6%). Bivariate analysis using Fisher's exact test illustrates that there is a significant relationship between age (p -value = 0.000, $RR=1.99$, 95% $CI=1.14 - 2.49$) and parity (p -value = 0.001, $RR=1.57$, 95% $CI=1.10 - 2.24$) with ER expression. Chi-Square test on early menarche shows that there is a significant correlation between early menarche and ER expression (p -value = 0.005, $RR = 1.25$, 95% $CI=1.07 - 1.47$). The results of multivariate analysis showed that age (p -value=0,001, $OR=7,43$, 95% $CI =2,32 - 23,82$) has the most correlation with the expression of ER. It can be concluded that age and early menarche are positively related to ER expression (+).

Keywords: *Age, Breast Cancer, Early Menarche, Estrogen Receptor (ER), Parity*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT senantiasa penulis panjatkan, atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi berjudul “Hubungan Usia, Paritas, dan Menarche Dini dengan Ekspresi Molekuler Estrogen Reseptor (ER) Pada Pasien Karsinoma Mammae di RSPAD Gatot Soebroto Tahun 2021”. Penulisan skripsi ini dibuat dengan tujuan sebagai salah satu syarat kelulusan Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta. Penulis berkeinginan untuk mengucapkan rasa hormat dan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini, diantaranya adalah:

1. Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes, M.Pd.I selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta dan dr. Mila Citrawati, M.Biomed, Sp.KKLP selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta.
2. dr. Retno Yulianti, M.Biomed selaku dosen pembimbing 1 yang senantiasa memberikan dukungan, arahan, dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
3. Dr.med. Dr.Sc.dr. Yanto Sandy Tjang, Sp.BTKV (K), MAB, MHPE, MPH, MSc, PhD, FACS, FACC, FETCS, FICS selaku dosen pembimbing 2 yang selalu memberikan motivasi dan arahan terutama dalam hal penulisan skripsi.
4. Dr. dr. Karina, Sp. BP-RE selaku penguji yang telah memberikan masukan dan saran terkait dengan penulisan ini.
5. dr. Familia Bella R, Sp.PA selaku pembimbing lapangan yang selalu membimbing dan membantu penulis dalam penelitian yang dilakukan di RSPAD Gatot Soebroto.
6. Ibu Etik, Ibu Puji, dan Bapak Rusdi selaku penanggung jawab data sekunder di RSPAD Gatot Soebroto yang senantiasa membantu penulis selama melakukan penelitian.
7. Orang tua penulis, Bapak Jazeri dan Ibu Siti Fatimah, serta seluruh keluarga yang selalu memanjatkan beribu doa dan menguatkan penulis agar selalu gigih dalam mengerjakan penulisan ini.

8. Seluruh dosen pengajar dan staf FK UPN “Veteran” Jakarta yang telah memberikan bantuan dan menyalurkan ilmu selama masa preklinik.
9. Teman-teman penulis yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu, yang telah mendukung dan memberikan semangat kepada penulis.
10. Sahabat penulis yaitu Stray Kids yang selalu memberikan semangat kepada penulis agar selalu tetap berusaha semaksimal mungkin.
11. Seluruh mahasiswa FK UPN “Veteran” Jakarta Angkatan 2019 yang ikut serta dalam membantu penulis selama masa preklinik.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak keterbatasan dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun. Penulis juga berharap hasil dari penulisan ini dapat bermanfaat bagi masyarakat luas.

Jakarta, 10 Januari 2023

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR BAGAN	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR ISTILAH	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang Masalah.....	1
I.2 Perumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
I.3.1 Tujuan Umum.....	4
I.3.1 Tujuan Khusus.....	4
I.4 Manfaat Penelitian	5
I.4.1 Manfaat Teoretis.....	5
I.4.2 Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1 Anatomi Payudara.....	7
II.2 Histologi Payudara.....	8
II.3 Karsinoma Mammae.....	10
II.3.1 Epidemiologi.....	11
II.3.2 Etiologi.....	11
II.3.3 Faktor Risiko.....	12
II.3.4 Patofisiologi	14
II.3.5 Klasifikasi	15

II.3.6 Manifestasi Klinis	18
II.3.7 Diagnosis.....	18
II.3.8 Tata Laksana	21
II.4 Estrogen Reseptor Pada Karsinoma Mammae.....	21
II.5 Penelitian Terkait	24
II.6 Kerangka Teori	27
II.7 Kerangka Konsep.....	28
II.8 Hipotesis	28
BAB III METODE PENELITIAN	39
III.1 Jenis Penelitian	29
III.2 Tempat dan Waktu Penelitian	29
III.2.1 Tempat Penelitian	29
III.2.2 Waktu Penelitian.....	29
III.3 Subjek Penelitian	29
III.3.1 Populasi Penelitian.....	29
III.3.2 Sampel Penelitian.	30
III.4 Kriteria Sampel.....	30
III.5 Besar dan Teknik Pengambilan Sampel	31
III.6 Identifikasi Variabel Penelitian	32
III.6.1 Variabel Independen	32
III.6.2 Variabel Dependen.	32
III.7 Definisi Operasional Variabel	33
III.8 Instrumen Penelitian	33
III.9 Cara Kerja Penelitian.....	33
III.9.1 Pra Penelitian	33
III.9.2 Teknik Pengumpulan Data	34
III.10 Pengolahan Data	34
III.11 Analisis Data	35
III.12 Alur Penelitian.....	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	38
IV.1 Deskripsi Tempat Penelitian	38
IV.2 Hasil Penelitian	38

IV.2.1 Deskripsi Hasil Penelitian	38
IV.2.2 Analisis Univariat	39
IV.2.3 Analisis Bivariat	41
IV.2.4 Analisis Multivariat	44
IV.3 Pembahasan Penelitian	46
IV.3.1 Pembahasan Hasil Analisis Univariat	46
IV.3.2 Pembahasan Hasil Analisis Bivariat.....	50
IV.3.3 Pembahasan Hasil Analisis Multivariat	54
IV.4 Keterbatasan Penelitian	55
BAB V KESIMPULAN	56
V.1 Kesimpulan.....	56
V.2 Saran	57
V.2.1 Bagi Pasien	57
V.2.2 Bagi Rumah Sakit	57
V.2.2 Bagi Peneliti Selanjutnya.....	57
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	60

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Histopatologi Karsinoma Mammae	15
Tabel 2. Stadium Karsinoma Mammae Berdasarkan AJCC 2010	16
Tabel 3. Penelitian Terkait	24
Tabel 4. Definisi Operasional Variabel	33
Tabel 5. Distribusi Usia Pasien Karsinoma Mammae	38
Tabel 6. Distribusi Paritas Pasien Karsinoma Mammae	38
Tabel 7. Distribusi Usia Menarche Pasien Karsinoma Mammae	39
Tabel 8. Distribusi Ekspresi Estrogen Reseptor (ER)	39
Tabel 9. Distribusi Subtipe Molekuler Pasien Karsinoma Mammae.....	40
Tabel 10. Hubungan Usia Dengan Ekspresi Estrogen Reseptor	41
Tabel 11. Hubungan Paritas Dengan Ekspresi Estrogen Reseptor	42
Tabel 12. Hubungan Menarche Dini Dengan Ekspresi Estrogen Reseptor ..	43
Tabel 13. Variabel Uji Analisis Multivariat	45
Tabel 14. Analisis Uji Regresi Logistik Tahap 1	45
Tabel 15. Analisis Uji Regresi Logistik Tahap 2	45

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori	27
Bagan 2. Kerangka Konsep.....	28
Bagan 3. Alur Penelitian.....	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Payudara	8
Gambar 2. Histologi Glandula Mammae.....	9
Gambar 3. Histologi Glandula Mammae.....	10
Gambar 4. Ekspresi Protein Molekular	18
Gambar 5. Ekspresi ER Pada Pemeriksaan IHK	22
Gambar 6. Mekanisme Kerja Estrogen Reseptor	23
Gambar 7. Pemeriksaan IHK ER (+).....	48
Gambar 8. Pemeriksaan IHK ER (-).....	49

DAFTAR ISTILAH

BRCA1	: <i>Breast Cancer-1</i>
BRCA2	: <i>Breast Cancer-2</i>
CDK	: <i>Cyclin-Dependent Kinase</i>
CHEK2	: <i>Checkpoint Kinase 2</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ER	: <i>Estrogen Reseptor</i>
FGFR	: <i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>
FISH	: <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
FNAB	: <i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i>
GLOBOCON	: <i>Global Cancer Observatory</i>
H&E	: <i>Hematoxyllin Eosin</i>
HER-2	: <i>Human Epidermal growth factor Receptor</i>
IHK	: <i>Imunohistokimia</i>
mTOR	: <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PR	: <i>Progresteron Reseptor</i>
Tp53	: <i>tumor suppressor 53</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Riwayat Hidup Penulis.....	62
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian	64
Lampiran 3. Surat Persetujuan Etik.....	65
Lampiran 4. Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP)	66
Lampiran 5. Hasil Uji Statistik.....	69
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian.....	76
Lampiran 7. Surat Pernyataan Bebas Plagiarisme	77
Lampiran 8. Hasil Uji Turnitin	78