PERBEDAAN STATUS RESEPTOR HORMONAL ESTROGEN (ER) KANKER PAYUDARA ANTARA WANITA GEMUK BELUM MENOPAUSE DAN SUDAH MENOPAUSE

SKRIPSI

Oleh:
Viqi Vincentius Julio Soyan T.
1523014069

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2018

PERBEDAAN STATUS RESEPTOR HORMONAL ESTROGEN (ER) KANKER PAYUDARA ANTARA WANITA GEMUK BELUM MENOPAUSE DAN SUDAH MENOPAUSE

SKRIPSI

Diajukan Kepada
Program Studi Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya
Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Memperoleh
Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh:
Viqi Vincentius Julio Soyan T.
1523014069

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2018

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Viqi Vincentius Julio Soyan Tanggo

NRP : 1523014069

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul:

"Perbedaan Status Reseptor Hormonal Estrogen (ER) Kanker Payudara Antara Wanita Gemuk Belum Menopause dan Sudah Menopause."

benar-benar merupakan hasil karya sendiri. Apabila dikemudian hari ditemukan bukti bahwa skripsi tersebut ternyata merupakan hasil plagiat dan/atau hasil manipulasi data, saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan/atau pencabutan gelar akademik yang telah diperoleh, serta menyampaikan permohonan maaf pada pihak-pihak terkait.

Demikian surat pernyataan ini dibuat dengan penuh kesadaran.

Surabaya, 28 November 2018

Yang membuat pernyataan,

Viqi Vincentius Julio Soyan T.

NRP: 1523014069

HALAMAN PERSETUJUAN

SKRIPSI

PERBEDAAN STATUS RESEPTOR HORMONAL ESTROGEN (ER) KANKER PAYUDARA ANTARA WANITA GEMUK BELUM MENOPAUSE DAN SUDAH MENOPAUSE

OLEH:
Viqi Vicentius Julio Soyan T.
NRP. 1523014069

Telah dibaca, disetujui, dan diterima untuk diajukan ke tim penguji skripsi

Pembimbing I : dr. Sindrawati, Sp.PA ( )

Pembimbing II : dr. Fransiscus Arifin, Sp.KBD., FiCS., FiNACS ( )

Surabaya, 26 November 2018

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuian, saya sebagai mahasiswa Program Studi Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya:

Nama : Viqi Vincentius Julio S.T.

NRP : 1523014069

Menyetujui skripsi/karya ilmiah saya yang berjudul:

"Perbedaan Status Reseptor Hormonal Estrogen (ER) Kanker Payudara Antara Wanita Gemuk Belum Menopause dan Sudah Menopause"

Untuk dipublikasikan/ditampilkan di internet atau media lain (*Digital Library* Perpustakaan Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya) untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 6 Desember 2018

Yang membuat pernyataan,

Viqi Vincentius Julio S.T.

PENGESAHAN KELULUSAN

Skripsi yang ditulis oleh Viqi Vincentius Julio Soyan T. NRP. 1523014069 telah diuji dan disetujui oleh Tim Penguji Skripsi Pada tanggal 06 Desember 2018 dan telah dinyatakan lulus.

Tim Penguji

1. Ketua : dr.Ika Christine, Sp. JP., FIHA ( )
2. Seketaris : drg. Chrisdina Puspita, M.Sc. ( )
3. Anggota : dr. Sindrawati, Sp. PA ( )
4. Anggota : dr. Fransiscus Arifin, Sp. KBD., FiCS.,FiNACS ( )

Mengesahkan
Program Studi Kedokteran,
Dekan

Prof. Dr. DR. med., Paul L. Tahalele., dr. Sp. BTKV (K)., FICS

Skripsi ini saya persembahkan untuk Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, kedua dosen pembimbing yang dengan sabar membimbing, memberikan saran dan motivasi kepada saya, kedua dosen penguji yang telah memberikan nasihat dan masukan demi kelancaran skripsi saya, pihak RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan kesempatan bagi saya untuk melakukan penelitian, untuk orang tua yang selalu mendoakan dan mendukung saya, saudara, sahabat, serta teman-teman seperjuangan saya angkatan 2015, dan berbagai pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu yang telah memberikan dukungan dan motivasi selama mengerjakan skripsi ini

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Esa karena oleh berkat-Nya, penulis dapat meyelesaikan penulisan naskah skripsi yang berjudul **"Perbedaan Status Reseptor Hormonal Estrogen (ER) Kanker Payudara Antara Wanita Gemuk Belum dan Sudah Menopause"**. Penulisan naskah skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih pada:

1. Yth. Drs. Kuncoro Foe, G. Dip.Sc., Ph. D., Apt selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberi kesempatan bagi penulis utuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
2. Yth. Prof. Willy F. Maramis, dr., Sp.KJ(K) dan Prof. Dr. dr. med., Paul Tahalele, Sp. BTKV (K)., FICS selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberi kesempatan bagi penulis untuk melakukan penelitian dan menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
3. Yth. dr. Sindrawati, Sp. PA selaku dosen pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan ilmu dalam pengarahan penyusunan naskah skripsi ini.

4. Yth. dr. Fransiscus Arifin, Sp.KBD., Msi, FiCS, FiNACS selaku dosen pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan ilmu dalam pengarahan penyusunan naskah skripsi ini.
5. Yth. dr. Heru Purwanto, Sp. B (K) Onk. selaku dosen pembimbing klinis yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan ilmu dalam membantu penyusunan naskah skripsi ini.
6. Yth. Dr. Florentina Sustini, dr., MS selaku dosen Metodologi Penelitian yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan ilmu dalam membantu penyusunan naskah skripsi ini dengan baik.
7. Yth. dr. Ika Christine, Sp. JP, FIHA selaku dosen Penguji I dan dosen Metodologi Penelitian yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan ilmu dalam membantu penyusunan naskah skripsi ini dengan baik.
8. Yth. drg. Chrisdina Puspita M.Sc selaku Penguji II yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan ilmu dalam membantu penyusunan naskah skripsi ini baik.
9. Para dosen Panitia Skripsi dan Staff Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah membantu kelancaran penyusunan naskah skripsi dan pengurusan alur administrasi naskah skripsi.

10. Kepada Ayah dr. Eddy Herman Tanggo, Sp. B (K) Onk. dan Ibu Merry Soyan, yang sudah memberikan dukungan mental, spiritual, dan material dalam penulisan naskah skripsi ini.
11. Saudara-saudari sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan masukan, dukungan dan doa bagi kelancaran penyusunan naskah skripsi ini.
12. Teman-teman sejawat dari Fakultas Kedokteran universitas lain dan yang telah meminjamkan akses untuk memperoleh jurnal dan buku, serta dukungan dan doa bagi kelancaran naskah skripsi ini.
13. Poliklinik Onkoligi Satu Atap (POSA) RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah mengijinkin serta membantu peneliti untuk melakukan survey awal serta pengambilan data.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih kurang dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala kritik dan saran yang dapat memba/.ngun peniliti. Akhir kata, penulis berharap penelitian skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca.

Surabaya, 26 November 2018

Penulis,

Viqi Vincencitus Julio Soyan T.

DAFTAR ISI

Halaman

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN
HALAMAN PERSETUJUAN
LEMBAR PENGESAHAN
UCAPAN TERIMA KASIH
KATA PENGANTAR i
DAFTAR ISI iv
DAFTAR SINGKATAN vii
DAFTAR TABEL ix
DAFTAR GAMBAR x
RINGKASAN xi
ABSTRAK xiv
ABSTRACT xv
BAB 1 PENDAHULUAN
1.1. Latar Belakang Masalah 1
1.2. Rumusan Masalah 5
1.3. Tujuan Penelitian 5
1.3.1. Tujuan Umum 5
1.3.2. Tujuan Khusus 5
1.4. Manfaat Penelitian 6
1.4.1. Manfaat Teoritis 6
1.4.2. Manfaat Praktis 6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA
2.1. Kanker Payudara 7
2.1.1. Definisi dan Epidemiologi Kanker Payudara 7
2.1.2. Faktor Risiko Kanker Payudara 8
2.1.2.1. Umur dan Jenis Kelamin 8
2.1.2.2. Faktor Keturunan 8
2.1.2.3. Faktor Geografis 9
2.1.2.4. Ras 9
2.1.2.5. Riwayat Reproduksi 9
2.1.2.6. Faktor Lain 10
2.1.3. Patogenesis Kanker Payudara 10
2.1.3.1. Genetik 10
2.1.3.2. Hormonal 11
2.1.4. Klasifikasi dan *Staging* Kanker Payudara 11
2.1.5. Pemeriksaan Imunohistokimia (IHK) 12

2.1.6. Metabolisme Estrogen 15
2.1.7. Menopause (*Pre-menopause* dan *Post-menopause*) 16
2.1.8. Reseptor Estrogen 18
2.1.9. Indeks Massa Tubuh (IMT) 20
2.2. Teori Keterkaitan Antar Variabel 22
2.3. Teori Pendukung 23
2.3.1. *Hormone Replacement Therapy* (HRT) 23
2.4. Tabel Orisinalitas 24
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN
3.1. Kerangka Teori 26
3.2. Kerangka Konseptual 27
3.3. Hipotesis 27
BAB 4 METODE PENELITIAN
4.1. Desain Penelitian 28
4.2. Populasi, Sampel, dan Tehnik Pengambilan Sampel 28
4.2.1. Populasi 28
4.2.2. Sampel 28
4.2.3. Tehnik Pengambilan Sampel 25
4.2.4. Kriteria Inklusi 30
4.2.5. Kriteria Eksklusi 30
4.3. Identifikasi Variabel Penelitian 31
4.3.1. Variabel Independen 31
4.3.2. Variabel dependen 31
4.4. Definisi Operasional Variabel Penelitian 32
4.5. Lokasi dan Waktu Penelitian 33
4.5.1. Lokasi Penelitian 33
4.5.2. Waktu Penelitian 33
4.6. Prosedur Pengumpulan Data 33
4.7. Kerangka Kerja Penelitian 34
4.8. Alat dan Bahan 35
4.9. Tehnik Analisis Data 35
4.9.1. Analisis Data 35
4.9.2. Analisis Inferensial 35
4.9.3. Pengolaan Data 36
4.10. Etika Penelitian 37
4.11. Jadwal Penelitian 38
BAB 5 HASIL PENELITIAN
5.1. Karakteristik Lokasi Penelitian 39
5.2. Pelaksanaan Penelitian 39
5.3. Hasil Penelitian 40

4.10. Etika Penelitian 37
4.11. Jadwal Penelitian..... 38
BAB 5 HASIL PENELITIAN
5.1. Karakteristik Lokasi Penelitian..... 39
5.2. Pelaksanaan Penelitian 39
5.3. Hasil Penelitian 40
BAB 6 PEMBAHASAN
6.1 Keterbatasan Penelitian 42
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN
7.1 Kesimpulan 47
7.2 Saran 47
DAFTAR PUSTAKA..... 48
LAMPIRAN 56

DAFTAR SINGKATAN

AACE	*American Association of Clinical Endocrinologists*
AJCC	*American Joint Committee on Cancer*
ASC	*Adipose Stromal Cells*
BMI	*Body Mass Index*
BRCA1	*Breast Cancer Susceptibility Gene-1*
BRCA2	*Breast Cacner Susceptibility Gene-2*
CLS	*Crown Like Structure*
CLS-B	*Crown Like Structure Human*
COX-2	*Cyclooxygenase*-2
CYP19	*Aromatase Cytochrome P450*
DCIS	*Ductal Carcinoma in Situ*
dkk.	dan kawan-kawan
$ER\alpha$	*Estrogen Receptor-alpha*
$ER\beta$	*Estrogen Receptor-beta*
E1	Estron
E2	Estradiol
E3	Estriol
ER	*Estrogen Receptor* / Reseptor Estrogen
ER+	*Estrogen Receptor Positive*
GLOBOCAN	*Global Burden Cancer*

HER2	*Human Epidermal growth factor Receptor-2*
IARC	*International Association of Cancer Registries*
IDC	*Invasive Ductal Carcinoma*
IGF	*Isulin Growth Factor*
IHK	Imunohistokimia
ILC	*Invasive Lobular Carcinoma*
IMT	Indeks Masa Tubuh
IL-6	*Interleukin-6*
LCIS	*Lobular Carcinoma in Situ*
mRNA	*Messenger RNA*
POSA	Poliklinik Onkologi Satu Atap
ROS	*Reactive Oxygen Species*
RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
SHBG	*Sex Hormone-Binding Globuline*
TNF-α	*Tumor Necrosis Factor-alpha*
TNBC	*Triple-Negative Breast Cancer*
WHR	*Waist to Hip Ratio*
WHO	World Health Organization

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 2.1 Klasifikasi Kanker Payudara Berdasarkan Pemeriksaan IHK 14
Tabel 2.2 Tabel Indeks Massa Tubuh (IMT) Departemen Kesehatan RI 2003. 21
Tabel 2.3 Tabel Orisinalitas 24
Tabel 4.1 Definisi Operasional Variabel 32
Tabel 4.2 Jadwal Penelitian 38
Tabel 5.1 Distribusi Status Hormonal Pasien Kanker Payudara 40

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1. Metabolisme Estrogen 16
Gambar 2.2. Sumber Estrogen Wanita *Pre-menopause* dan *Post-menopause* 18
Gambar 3.1. Kerangka Teori 26
Gambar 3.2. Kerangka Konsep 27
Gambar 4.1. Kerangka Kerja Penelitian 34

RINGKASAN

PERBEDAAN STATUS RESEPTOR HORMONAL ESTROGEN (ER) KANKER PAYUDARA ANTARA WANITA GEMUK BELUM MENOPAUSE DAN SUDAH MENOPAUSE

Viqi Vincentius Julio S.T.
NRP: 1523014069

Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering terjadi pada wanita dengan angka kejadian 1,7 juta kasus baru yang terdiagnosa di tahun 2012 diseluruh dunia dan merupakan 25% dari seluruh kasus kanker. Pada tahun 2012 terdapat 639,824 kasus kanker payudara tercatat di Asia dan Indonesia berada di urutan ke empat diantara negara dengan angka kejadian kasus kanker payudara tertinggi di Asia.

Banyak faktor yang dapat menjadi penyebab terjadinya kanker payudara, salah satu faktor risiko kanker payudara adalah gemuk (IMT >23Kg/m^2). Menurut WHO, pada era-modern ini pola hidup dari masyarakat saat ini berbeda dengan pola hidup masyarakat dimasa lalu. *Overweight* dan gemuk (obesitas) telah menjadi suatu fenomena epidemik. Keterkaitan antara gemuk dan kanker payudara dicurigai terdapat pada faktor hormonal, terutama pada hormon estrogen.

Tujuan dari penelitian ini adalah peneliti ingin mengetahui status reseptor hormonal pada wanita gemuk terkait dengan status menopause. Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Onkologi Satu Atap (POSA) RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan September. Penelitian ini merupakan analitik observasi yang menggunakan data sekunder (Rekam Medis) dengan kode ICD-10 C50 yang dilakukan secara retrospektif. Desain Penelitian ini adalah *cross-sectional*. Sampel pada penelitian ini sebanyak 138 dari tahun 2013-2017 yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah dibuat dan diambil dengan metode *Non-probability – Consecutive sampling* dan di analisis menggunakan *Chi Square*.

Dari 138 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, terdapat 63 wanita gemuk belum menopause dan 75 wanita gemuk sudah menopause. Berdasarkan reseptor estrogen positif (ER+), sampel tersebar dalam 33,3% wanita gemuk belum menopause dan 66,7% pada wanita gemuk sudah menopause. Reseptor hormonal estrogen positif (ER+) pada perempuan gemuk sudah menopause berbeda signifikan daripada wanita gemuk menopause dengan nilai p=0,003 atau lebih kecil dari 0,05. Sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan status reseptor hormonal estrogen (ER) kanker payudara antara wanita gemuk belum menopause dan sudah menopause.

Sedangkan pada penelitian ini melihat risiko kecenderungannya, maka wanita gemuk sudah menopause memiliki kanker payudara reseptor hormonal estrogen positif sebesar 1,68 kali (95% CI = 1,191-2,2370) untuk memiliki kanker payudara dengan reseptor hormonal estrogen positif (ER+) dibandingkan wanita gemuk belum menopause.

ABSTRAK

PERBEDAAN STATUS RESEPTOR HORMONAL ESTROGEN (ER) KANKER PAYUDARA ANTARA WANITA GEMUK BELUM MENOPAUSE DAN SUDAH MENOPAUSE

Viqi Vincentius Julio Soyan T.
NRP : 1523014069

Latar Belakang : Salah satu faktor risiko kanker payudara adalah obesitas (BMI>23Kg/m^2) yang berkaitan dengan produksi estrogen pada masa sebelum menopause dan sudah menopause.
Tujuan : Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan status reseptor hormonal estrogen (ER) kanker payudara antara wanita gemuk belum menopause dan sudah menopause.
Metode : Penelitian ini merupakan penelitian retrospective cross-sectional terhadap data sekunder (Rekam Medis) dari poliklinik Onkologi Satu Atap (POSA) RSUD Dr. Soetomo Surabaya (ICD-10 C50) dari tahun 2013-2017 dengan kriteria inklusi adalah Indeks Massa Tubuh (IMT) >23 Kg/m^2. Analisis statistik menggunakan uji *Chi Square.*
Hasil : Terdapat 138 penderita yang terdiri dari 63 wanita gemuk belum menopause dan 75 wanita gemuk sudah menopause. Terdapat perbedaan bermakna ($p<0,05$) antar hasil reseptor hormonal estrogen (ER) kanker payudara pada wanita gemuk sudah menopause (66,7%) dan gemuk belum menopause (39,7%). Untuk wanita gemuk sudah menopause lebih berisiko memiliki status reseptor hormonal estrogen positif (ER+) sebesar 1,68 kali (95% CI = 1,191-2,2370) dibandingkan wanita gemuk belum menopause.
Simpulan : Terdapat perbedaan bermakna dimana reseptor hormonal estrogen (ER) kanker payudara antara wanita gemuk sudah menopause lebih sering positif daripada wanita gemuk belum menopause.
Kata Kunci : Kanker Payudara, Reseptor Hormonal Estrogen, Obesitas, Status Menopause

ABSTRACT

THE DIFFERENCE OF BREAST CANCER ESTROGEN RECEPTOR (ER) BETWEEN OBESE PRE-MENOPAUSE WOMEN AND OBESE POST-MENOPAUSE WOMEN

Viqi Vincentius Julio Soyan T.
NRP : 1523014069

Background : *One of the risk of breast cancer is Obesity (BMI > 23Kg/m^2) related to estrogen production between pre-menopause and post-menopause.*
Aim : *To investigate the difference of breast cancer estrogen receptor (ER) in obese women based on menopausal status.*
Methods : *This study was retrospective cross-sectional from secondary data (Medical Records) from Poliklinik Onkologi Satu Atap (POSA) RSUD Dr. Soetomo (ICD-10 C50) from 2013-2017 with inclusion criteria was BMI >23Kg/m^2. Data were analyzed using Chi-Square.*
Results : *There were 138 patient medical records collected which is 63 were obese pre-menopause and 75 were obese post-menopause. There were statistically a significant difference (p<0,05) based on Chi square test of breast cancer estrogen receptor for obese post-menopause women (66,7%) to obese pre-menopause (39,7%). Obese post-menopause women have 1,68 times greater risk factor to become estrogen receptor positive (ER+) compared to obese pre-menopause women. (PR = 1,68; 95% CI = 1,191-2,370)*
Conclusion *: There is a significant difference of breast cancer estrogen receptor in obese post-menopause women more frequent than obese pre-menopause women.*
Keywords : *Breast Cancer, Estrogen Receptors, Obese, Menopausal Status.*