

**ANALISIS RISIKO KARSINOMA *MAMMAE* BERDASARKAN
RIWAYAT PEMAKAIAN KONTRASEPSI HORMONAL DAN
USIA *MENARCHE* DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK
PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2022**

(Skripsi)

**Oleh
ONA RAHMAWATI
1958011015**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
2023**

**ANALISIS RISIKO KARSINOMA *MAMMAE* BERDASARKAN
RIWAYAT PEMAKAIAN KONTRASEPSI HORMONAL DAN
USIA *MENARCHE* DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK
PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2022**

Oleh

ONA RAHMAWATI

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

Judul Skripsi : **ANALISIS RISIKO KARSINOMA MAMMAE BERDASARKAN RIWAYAT PEMAKAIAN KONTRASEPSI HORMONAL DAN USIA MENARCHE DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG 2022**

Nama Mahasiswa : **Ona Rahmawati**

Nomor Pokok Mahasiswa : 1958011015

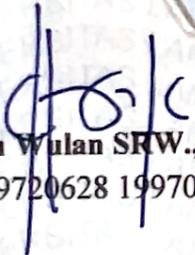
Program Studi : PENDIDIKAN DOKTER

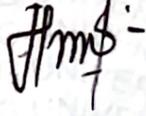
Fakultas : KEDOKTERAN

MENYETUJUI
1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I

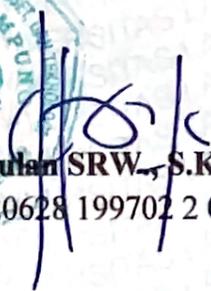
Pembimbing II

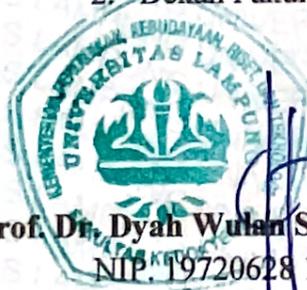

Prof. Dr. Dyah Wulan SRW., S.KM, M.Kes.
NIP. 19720628 199702 2 001


Dr. Suharmanto, S.Kep., M.KM.
NIK. 231811830710101

MENGETAHUI

2. Dekan Fakultas Kedokteran

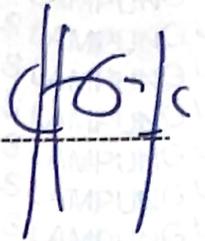

Prof. Dr. Dyah Wulan SRW., S.KM., M.Kes.
NIP. 19720628 199702 2 001



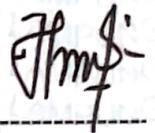
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

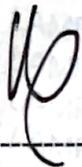
Ketua : **Prof. Dr. Dyah Wulan SRW., S.KM., M.Kes.**



Sekretaris : **Dr. Suharmanto, S.Kep., M.KM.**



Penguji
Bukan Pembimbing : **dr. Winda Trijayanthi Utama, S.H., M.KK.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wulan SRW., S.KM., M.Kes.
NIP. 19720628 199702 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **6 Februari 2023**

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ona Rahmawati

Nomor Pokok Mahasiswa : 1958011015

Tempat, Tanggal Lahir : Bandar Lampung, 16 September 1999

Alamat : Jl. Vanili Blok V no. 18, Beringin Raya, Kemiling,
Bandar Lampung

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul “**Analisis Risiko Karsinoma *Mammae* berdasarkan Riwayat Pemakaian Kontrasepsi Hormonal dan Usia *Menarche* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2022**” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 6 Februari 2023
Pembuat pernyataan,



309AKX284058812

Ona Rahmawati

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung pada tanggal 16 September 1999 sebagai putri bungsu dari empat bersaudara dari pasangan Bapak Thibrani Idris, S.Sos dan Ibu Lismawati, S.Pd.S.D. Penulis pernah bersekolah di SDN 5 Sumberejo, SMPN 4 Bandar Lampung, serta SMAN 9 Bandar Lampung. Penulis melanjutkan pendidikan sarjana di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Selama pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, penulis aktif dalam organisasi Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina dan *Center for Indonesian Medical Students' Activities* (CIMSA) FK Unila. Penulis aktif sebagai Sekretaris Departemen Kemediaan FSI Ibnu Sina sepanjang kepengurusan 2020-2021. Sementara di organisasi CIMSA, penulis aktif dalam *Standing Committee on Sexual and Reproductive Health and Rights Including HIV & AIDS* (SCORA) sebagai *treasurer* pada tahun kepengurusan 2020-2021 serta sebagai *Peer Educator Trainer* (PETRA) SCORA.

SANWACANA

Alhamdulillahirobbil ‘alamin, qodarullah penulis dapat menyelesaikan skripsi berjudul “Analisis Risiko Karsinoma *Mammae* berdasarkan Riwayat Pemakaian Kontrasepsi Hormonal dan Usia *Menarche* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2022”. Rasa syukur tak terhingga kepada Allah SWT, Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, yang selalu mengiringi langkah penulis.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, dorongan, kritik dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih kepada:

1. Terima kasih kepada Papa dan Mama yang selalu mengusahakan segala sesuatu demi tercapainya impian dan kehidupan yang lebih baik untuk putra-putrinya. Terima kasih telah membantu, menemani, dan mendo’akan Ona hingga InsyaaAllah menyelesaikan studi di FK Unila. *In the world full of unfairness, I can’t thank them enough for all the good things that they bring to my life. Even when I can’t show how much I love them, trust me, I am. The thoughts of not being the obedient daughter and what I ever do to have them in my life, haunts me. Thank you for the love and trust even at my lowest point, the point where nobody would ever take a glance on me. They might be not the best parent that God ever write, but they surely are the best for me. Let’s walk further, together, forever stay by my side.*
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M. selaku Rektor Universitas Lampung.
3. Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, S.KM., M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan Pembimbing Utama yang telah bersedia meluangkan waktu, pikiran dan tenaganya untuk membimbing penulis serta memberikan masukan pada penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

4. Dr. Suharmanto, S.Kep., M.KM. selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dalam proses penyusunan skripsi ini disela-sela kesibukan beliau sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. dr. Winda Trijayanthi Utama, S.H., M.KK. selaku Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, serta memberikan masukan, kritik dan saran dalam proses penyusunan skripsi ini.
6. dr. Intanri Kurniati, Sp.PK., selaku Pembimbing Akademik atas kesediaan beliau memberikan arahan, masukan, dan motivasi kepada penulis selama proses pembelajaran di kampus.
7. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan.
8. Kepada keluargaku tercinta Papa, Mama, Bang Bram, Kak Kiki, Kak Resty Bang Gevri, Bang Ridho, dan Kak Ratu yang selalu hadir dan memberi dukungan agar Ona selalu merasa cukup.
9. Kepada keponakan tersayang, Facira, Arkana, Dzakia, Barra, Umar, dan Reina yang telah menjadi penyemangat penulis untuk menyelesaikan studiku.
10. Terima kasih kepada sahabat-sahabat kikum; Herina, Hany, Fadila, Tasya Aldiesa, Dika, Aldi, Zhalif, Farhan, Ali, dan Machmud yang selalu hadir dan membantu dalam kesulitan yang dihadapi oleh penulis, serta teman belajar, pendengar keluh-kesah, dan saling menguatkan hingga saat ini.
11. Terima kasih kepada sahabat-sahabat SMA, Sella, Nisa, dan Izdihar yang selalu mendukung penulis untuk mengejar impian, memberikan motivasi, dan menjadi pendengar keluh-kesah penulis.
12. Terima kasih untuk teman-teman sejawat L19AMENTUM Fakultas Kedokteran Universitas Lampung angkatan 2019 atas dukungan, bantuan, dan kerja sama yang telah diberikan serta telah menjadi teman seperjuangan selama ini.
13. Seluruh staf dan *civitas* akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu proses penyusunan skripsi dan membantu penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

14. Seluruh staf bagian Instalasi Rekam Medis, Poli Bedah Onkologi, dan Poli Kebidanan dan Ginekologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang telah bersedia membantu penulis dalam mengambil data berupa rekam medis untuk kepentingan penyusunan skripsi ini.
15. Seluruh staff bagian Pendidikan dan Pelatihan (Diklat) RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang telah bersedia membantu penulis dalam administrasi untuk pelaksanaan penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
16. Terima kasih kepada semua yang turut serta dalam membantu dan terlibat dalam pelaksanaan penyusunan skripsi yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi yang ditulis masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik serta saran yang bersifat membangun demi penulisan skripsi yang lebih baik. Penulis berharap semoga skripsi ini bisa menjadi manfaat bagi pembaca dan mendapat ilmu yang bermanfaat dari skripsi ini.

Bandar Lampung, 6 Februari 2023

Penulis,



Ona Rahmawati

ABSTRAK

ANALISIS RISIKO KARSINOMA *MAMMAE* BERDASARKAN RIWAYAT PEMAKAIAN KONTRASEPSI HORMONAL DAN USIA *MENARCHE* DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2022

Oleh

Ona Rahmawati

Latar belakang: *World Health Organization* (WHO) mengemukakan bahwa pada 2020 terdapat sejumlah 2,3 juta perempuan yang terdiagnosa karsinoma *mammae* dan 685.000 angka kematian secara global. Faktor risiko karsinoma *mammae* yang tidak dapat termodifikasi antara lain riwayat pemakaian estrogen, endogen tinggi, terapi hormon, obesitas, serta konsumsi alkohol atau paparan bahan kimia. Salah satu faktor yang menyebabkan terpaparnya hormon estrogen adalah pemakaian alat kontrasepsi. Paparan estrogen didapatkan juga sejak *menarche*, perempuan dengan usia *menarche* yang terlalu dini, yaitu kurang dari dua belas tahun. Hal tersebut menimbulkan paparan hormon estrogen pada tubuh lebih dini dan berkontribusi dalam faktor risiko terhadap karsinoma *mammae*.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jumlah kejadian karsinoma *mammae* sepanjang tahun 2022, gambaran pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche*, besar risiko pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche*, serta besar risiko usia *menarche* terhadap kejadian karsinoma *mammae* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan analitik observasional dengan desain penelitian *case control* yang bersifat retrospektif. Sampel penelitian dilakukan secara *consecutive sampling* dengan minimal sampel seluruh kelompok adalah 172 responden di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Hasil: Hasil uji *chi-square* menunjukkan adanya hubungan bermakna antara karsinoma *mammae* terhadap riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal (*p-value* 0,005) dan usia *menarche* dini (*p-value* 0,031).

Kesimpulan : Karsinoma *mammae* memiliki hubungan signifikan dengan riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche*.

Kata kunci : karsinoma *mammae*, kontrasepsi hormonal, *menarche* dini.

ABSTRACT

ANALYSING THE RISK OF MAMMAE CARCINOMA BASED ON THE HORMONAL CONTRACEPTIVE USE AND EARLY AGE OF MENARCHE IN RSUD DR. H.ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG 2022

By

Ona Rahmawati

Background: World Health Organization (WHO) stated by the year of 2020, 2,3 million females confirmed to be diagnosed with mammae carcinoma with an increasing number of deaths to 685.000 cases globally. Unmodified risk factors of mammae carcinoma are history of hormonal contraceptive usage, high level of endogen, hormonal therapy, obesity, and alcohol intake or chemical material exposure. One of the factors that causes the exposure of estrogen is usage of hormonal contraceptive. It started as the menarche occurs. Female with the earlier age of menarche, by the age of less than 12 years old, may lead to earlier exposure of estrogen that contributes as a risk factor of mammae carcinoma

Purpose: This study aims to acknowledge the prevalence of mammae carcinoma during 2022, the representation of hormonal contraceptive and age of menarche, and calculating the risk of mammae carcinoma based on hormonal contraceptive use and early age of menarche in RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Methods : This study using observational analytic approach with retrospective case-control study. Study sample was taken with consecutive sampling, the minimum sample is 172 respondents in RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Results: Chi-square test represents that there are significant relation of carcinoma mammae and the use of hormonal contraceptive (p-value 0,005) and the early age of menarche (p-value 0,031)

Conclusions: Mammae carcinoma has significant relation towards the use of hormonal contraceptive and early age of menarche

Keyword: early menarche, hormonal contraceptive, mammae carcinoma.

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Tujuan Khusus	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Bagi Peneliti.....	5
1.5.2 Bagi Institusi Pendidikan	5
1.5.3 Bagi Masyarakat.....	5
1.5.4 Bagi Peneliti Lain.....	6

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 <i>Mammae</i>	7
2.1.1 Anatomi <i>Mammae</i>	7
2.1.2 Fisiologi	9
2.1.3 Histologi.....	9
2.2 Karsinoma <i>Mammae</i>	10
2.2.1 Definisi	10
2.2.2 Epidemiologi	11
2.2.3 Klasifikasi	12
2.2.4 Patogenesis.....	19
2.2.5 Peran Hormon Estrogen & Progesteron	21
2.2.6 Faktor Risiko	23
2.2.7 Diagnosis.....	27
2.2.8 Stadium Karsinoma <i>Mammae</i>	33
2.3 <i>Menarche</i>	36
2.4 Kontrasepsi	38
2.4.1 Definisi	38
2.4.2 Kontrasepsi Hormonal.....	38
2.5 Kerangka Teori	42
2.6 Kerangka Konsep.....	43
2.7 Hipotesis	43

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian.....	44
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	44
3.2.1 Lokasi Penelitian.....	44
3.2.2 Waktu Penelitian.....	44
3.3 Subjek Penelitian.....	44
3.3.1 Populasi.....	44
3.3.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	45
3.3.3 Teknik Sampling.....	46
3.3.4 Besar Sampel.....	46
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian.....	48
3.4.1 Variabel Independen.....	48
3.4.2 Variabel Dependen.....	48
3.5 Definisi Operasional.....	48
3.6 Instrumen Penelitian.....	49
3.7 Prosedur Penelitian.....	49
3.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	50
3.8.1 Pengolahan Data.....	50
3.8.2 Analisis Data.....	51
3.9 Etik Penelitian.....	52

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian.....	53
4.1.1 Gambaran Umum Penelitian.....	53
4.1.2 Analisis Univariat.....	54
4.1.3 Analisis Bivariat.....	57
4.2 Pembahasan.....	59
4.2.1 Distribusi Frekuensi.....	59
4.2.2 Hubungan Karsinoma <i>Mammae</i> dengan Kontrasepsi Hormonal.....	61
4.2.3 Hubungan Karsinoma <i>Mammae</i> dengan Usia Menarche.....	62
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	63

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan.....	64
5.2 Saran.....	64

DAFTAR PUSTAKA.....	65
LAMPIRAN.....	71

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Pengelompokan Stadium Anatomi Klinis Dan Patologis Tumor Primer.....	33
2. Stadium Kelenjar Getah Bening Regional Anatomi Klinis	34
3. Metastasis Jauh: Stadium Anatomi (Klinis Dan Patologis)	34
4. Stadium Anatomis Keseluruhan.....	35
5. Distribusi Frekuensi Responden Seluruh Kelompok.	54
6. Distribusi Frekuensi Kelompok Kasus.....	56
7. Hubungan Kontrasepsi Hormonal Dengan Karsinoma <i>Mammae</i>	57
8. Hubungan Usia <i>Menarche</i> Dengan Karsinoma <i>Mammae</i>	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi <i>Mammae</i>	8
2. Invasif Duktal Karsinoma	13
3. Representasi Patologi <i>Medullary Carcinoma</i>	14
4. Representasi Patologi <i>Metaplastic Carcinoma</i>	14
5. Representasi Patologi <i>Mucinous Carcinoma</i>	15
6. Representasi Patologi <i>Cribriiform Carcinoma</i>	15
7. Representasi Patologi <i>Tubular Carcinoma</i>	16
8. Representasi Patologi <i>Neuroendocrine Carcinoma</i>	17
9. Invasif Lobular Karsinoma	18
10. <i>Ductal Carcinoma in Situ (DCIS)</i>	19
11. Kerangka Teori.....	42
12. Kerangka Konsep.....	43

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma merupakan salah satu penyebab kematian yang utama dengan prevalensi 13% mortalitas dari seluruh angka kematian di dunia. Angka kematian yang disebabkan karsinoma mencapai 8,2 juta dari 14 juta kematian secara global. Pengendalian karsinoma sangat dibutuhkan karena angka tersebut diprediksi akan melonjak hingga 26 juta angka morbiditas dan diantaranya 17 juta mortalitas yang disebabkan oleh karsinoma pada tahun 2030. Karsinoma *mammae* merupakan karsinoma dengan jumlah kejadian tertinggi pada perempuan secara global (Sobri et al., 2018).

World Health Organization (WHO) mengemukakan bahwa pada 2020 terdapat sejumlah 2,3 juta perempuan yang terdiagnosa karsinoma *mammae* dan 685.000 angka kematian secara global. Hingga akhir tahun 2020, telah tercatat sebanyak 7,8 juta perempuan yang telah terdiagnosis karsinoma *mammae* selama lima tahun terakhir membuat karsinoma *mammae* disebut sebagai karsinoma paling umum di dunia (WHO, 2021). Data global karsinoma *mammae* oleh *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) menunjukkan bahwa kasus karsinoma *mammae* di Indonesia menempati peringkat ke-2 dengan jumlah kasus baru pada tahun 2020, yaitu sejumlah 65.858 serta mortalitas dengan angka 22.430 jiwa (Sung et al., 2021). Data yang dikumpulkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (KEMENKES RI) di Rumah Sakit Kanker Dharmais pada tahun 2018 mencatat bahwa kasus karsinoma terbanyak adalah karsinoma *mammae*, pada semua gender, yaitu mencapai 34,3% dari seluruh karsinoma di Rumah Sakit Kanker Dharmais (KEMENKES RI, 2019).

Di Provinsi Lampung, prevalensi karsinoma *mammae* tumbuh dari 0,4% pada tahun 2013 menjadi 0,8 per 1000 orang pada tahun 2014 atau setara , dengan perkiraan jumlah absolut sebanyak 1148 orang. Angka tersebut kembali mengalami kenaikan pada tahun 2018 dengan prevalensi 1,4% dari seluruh penduduk Provinsi Lampung. Sementara di Bandar Lampung yang merupakan ibukota Provinsi Lampung menurut data dari Yayasan Penyuluhan Kanker Indonesia (YPKI) pada tahun 2015 terdapat prevalensi sebesar 80 per 100.000 penduduk. YPKI mencatat data bahwa penderita karsinoma *mammae* dengan riwayat keturunan sebanyak 50% dari sejumlah 179 kasus, status melahirkan anak dan menyusui terdapat 65% dari 190 kasus dengan alasan ibu bekerja dan terkendala untuk memberikan Air Susu Ibu (ASI) eksklusif. Sementara untuk faktor usia dengan angka kejadian 63% pada kasus karena banyak yang baru memeriksakan setelah berusia 45 tahun. Faktor *menarche* dini mencapai angka kejadian 45% (Nurhayati et al., 2019).

Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia (PERABOI) mengemukakan bahwa karsinoma *mammae* merupakan keganasan pada jaringan *mammae* yang berasal dari epitel duktus ataupun lobulus (PERABOI, 2020). Faktor risiko terjadinya karsinoma *mammae* adalah paparan estrogen, riwayat keluarga dengan karsinoma *mammae*, faktor reproduksi, laktasi, ras dan etnis, jaringan *mammae* yang padat, dan penuaan (Feng et al., 2018; Hayes, 2016; Sun et al., 2017). Dikutip dari Colditz dalam (Nadhila, 2017) yang termasuk dalam faktor risiko karsinoma *mammae* ialah jenis kelamin dengan rasio pada laki-laki dan perempuan hingga 1:100 pada kejadian *menarche* usia sebelum 13 tahun (8,77%), riwayat kontrasepsi dengan kandungan estrogen dalam jangka panjang (42,11%), nullipara (7,02%), serta riwayat keluarga menderita karsinoma *mammae* (15,79%). Terdapat faktor risiko lain, yaitu primigravida pada ibu yang berusia di atas 30 tahun, menopause setelah berusia 50 tahun, riwayat pemberian ASI, serta obesitas. Sementara faktor penurunan risiko karsinoma *mammae* adalah riwayat *menarche* terlambat, anovulasi, menopause dini. Penurunan risiko diakibatkan oleh menurunnya kadar estrogen endogen atau menurunnya paparan estrogen.

Faktor risiko karsinoma yang tidak termodifikasi merupakan usia, mutasi *Breast Cancer Gene 1* (BRCA 1) dan *Breast Cancer Gene 2* (BRCA 2), riwayat reproduksi, riwayat karsinoma *mammae* pada keluarga, kepadatan mammografi, serta tingginya paparan radiasi ke dada. Faktor risiko lain yang tidak dapat termodifikasi antara lain riwayat pemakaian estrogen, endogen tinggi, terapi hormon, obesitas, serta konsumsi alkohol atau paparan bahan kimia (Awaliyah et al., 2017). Paparan hormon estrogen memiliki andil besar dalam proses terjadinya karsinoma *mammae* melalui peningkatan proses proliferasi serta pertumbuhan pada sel spesifik tubuh serta merupakan faktor yang berperan penting dalam karakteristik seksual karsinoma *mammae* pada wanita. Estrogen mendukung proses penimbunan lemak pada kelenjar susu (Nasution & Siregar, 2018).

Salah satu faktor yang menyebabkan terpaparnya hormone estrogen adalah pemakaian alat kontrasepsi yang diusung oleh pemerintah dalam program Keluarga Berencana (KB) bertujuan umum untuk penurunan angka kelahiran sehingga penambahan penduduk tidak melebihi kemampuan peningkatan produksi serta mendukung peningkatan kesehatan ibu dan anak untuk sehingga tercapai keluarga sejahtera (Matahari et al., 2018). Menurut data Badan Pusat Statistik Provinsi Lampung pada tahun 2018 pemakaian kontrasepsi hormonal, yaitu implan 280.188, injeksi 461.679, dan pil sejumlah 354.744. Risiko karsinoma *mammae* meningkat pada wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal daripada wanita yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi hormonal, serta risikonya bertambah dengan memanjangnya durasi pemakaian, meski kenaikan risiko secara absolut adalah kecil (Mørch et al., 2017). Pernyataan tersebut diperjelas oleh (White, 2018) di mana pemakaian kontrasepsi hormonal yang baru atau dalam kurun waktu 12 bulan ke belakang meningkatkan risiko karsinoma *mammae*. Peningkatan risiko karsinoma *mammae* didukung oleh pemakaian kontrasepsi oral kombinasi, terlepas dari komponen progestin atau monofasik ataupun pengadministrasian yang diperpanjang (White, 2018).

Paparan estrogen didapatkan juga sejak *menarche*, perempuan dengan usia

menarche yang terlalu dini, yaitu kurang dari dua belas tahun, (Dewi & Hendrati, 2015). Hal tersebut menimbulkan paparan hormon estrogen pada tubuh lebih dini dan berkontribusi dalam faktor risiko terhadap karsinoma *mammae*. Studi *case control* yang telah dilaksanakan di 35 negara, sebagian besar di Benua Eropa dan Amerika Utara, pada 118.964 wanita dengan karsinoma *mammae* dilaporkan bahwa 84% kriteria kasus *menarche* pada usia lebih muda dari 11 tahun dan 81% *menarche* pada usia lebih tua dari 15 tahun. Penelitian oleh Hamajima membuktikan bahwa usia *menarche* yang lebih muda berhubungan dengan banyak faktor yang menyebabkan meningkatnya risiko karsinoma *mammae*. Pernyataan tersebut didukung oleh penelitian dari Yang dkk bahwa dibandingkan *menarche* pada usia 13 tahun, peningkatan risiko kesakitan karsinoma *mammae* pada usia 40 tahun terlihat pada anak perempuan yang *menarche* dini atau ≤ 11 tahun (Bareppady & Nayak, 2019; Hamajima et al., 2012; Yang et al., 2022).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui lebih lanjut mengenai analisis risiko karsinoma *mammae* berdasarkan riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche* di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang saat ini menjadi RS rujukan tertinggi untuk Rumah Sakit di 15 kabupaten/kota di Provinsi Lampung (RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung) dan merupakan rujukan utama untuk penyakit tidak dapat menular seperti karsinoma dan merupakan rumah sakit dengan pelayanan medis terlengkap di Provinsi Lampung.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche* terhadap faktor risiko terjadinya karsinoma *mammae* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara pemakaian kontrasepsi hormonal dengan usia *menarche* terhadap faktor risiko terjadinya karsinoma *mammae* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

1.4 Tujuan Khusus

1. Mengetahui jumlah kejadian karsinoma *mammae* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
2. Mengetahui gambaran pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche*.
3. Mengetahui besar risiko pemakaian kontrasepsi hormonal terhadap kejadian karsinoma *mammae*.
4. Mengetahui besar risiko usia *menarche* terhadap kejadian karsinoma *mammae*.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Peneliti

Hasil penelitian diharapkan menjadi ilmu yang bermanfaat, membuka wawasan dan pengetahuan, serta memberikan pengalaman yang berguna bagi peneliti.

1.5.2 Bagi Institusi Pendidikan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sarana untuk melatih cara berpikir yang lebih sistematis dan logis. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sarana yang dapat melatih terutama bagi mahasiswa lain yang tertarik atau sedang melakukan penelitian khususnya mengenai faktor risiko kejadian karsinoma *mammae*.

1.5.3 Bagi Masyarakat

Diharapkan hasil penelitian dapat menjadi sumber informasi yang valid bagi masyarakat tentang hubungan pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche* sebagai faktor risiko dari karsinoma *mammae*.

1.5.4 Bagi Peneliti Lain

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi referensi dari penelitian yang akan dilakukan terutama dalam bidang faktor risiko dan penyebab terjadinya karsinoma *mammae*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

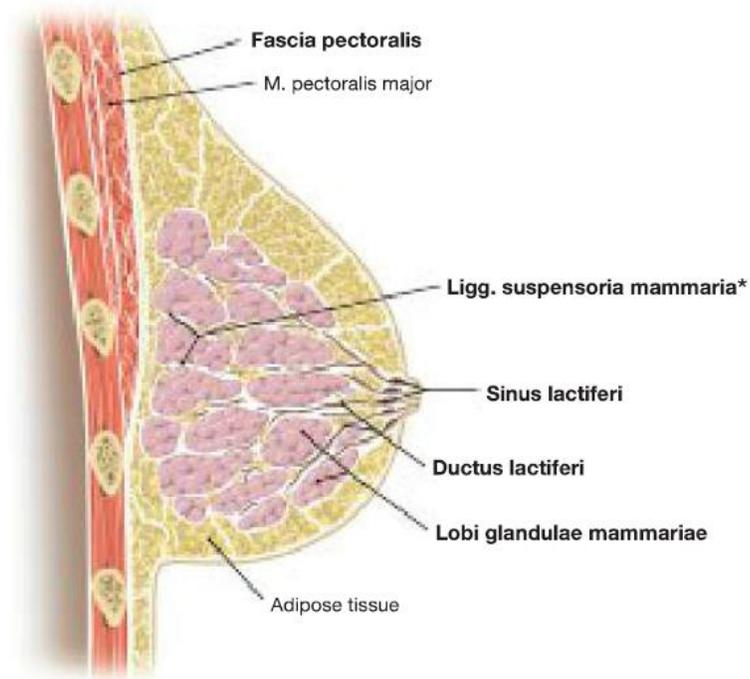
2.1 *Mammae*

2.1.1 Anatomi *Mammae*

Mammae atau payudara terbentuk pada kedua jenis kelamin dan merupakan tanda kelamin sekunder (Waschke et al., 2018). *Mammae* pada wanita terproyeksi anterior terhadap m. pectoralis dan yang termasuk pada bagiannya adalah glandula mammaria, sejumlah lemak, puting, dan areola (Martini et al., 2018). Ukuran *mammae* bervariasi, namun dalam banyak kasus, *mammae* memanjang dari iga II hingga ke iga VI, dan dari sternum hingga ke anterior linea axillaris anterior. Dengan ekor axilla di bagian luar dan atas, yang dapat dipalpasi di sepanjang batas luar dari m. pectoralis major. Jaringan mammaria terletak langsung pada m. pectoralis major dan dipisahkan oleh bagian luar *fascia m. pectoralis major* oleh satu lapisan jaringan adiposa yang berlanjut dengan stroma lemak kelenjar itu sendiri (Smith & Turek, 2011).

Glandula *mammae* merupakan modifikasi dari glandula sebacea yang terletak di dalam fascia superfisial, anterior dari muskulus pektoralis serta dinding anterior toraks (Drake et al., 2012). Melalui septum jaringan ikat kuat, badan kelenjar setiap glandula mammaria terbagi menjadi 15-24 lobus kelenjar, yang masing-masing mempunyai saluran keluar bernama *ductus lactiferi*. Setiap ductus lactiferi melebar menjadi sinus lactiferi sebelum bermuara di daerah puting. Melalui lubang bersama beberapa saluran, maka jumlah muara tidak selalu sama dengan jumlah lobus kelenjarnya. Setiap lobus kelenjar dibagi lagi menjadi lobulus lebih kecil, dengan saluran keluar yang bermuara masing-masing

ke *ductus lactiferi*. Penyangga badan kelenjar dilakukan oleh serat jaringan ikat yaitu ligamentum suspensoria mammaria dan ligamentum COOPER yang melekat pada kulit menuju fascia pectoralis superficialis. Ligamentum COOPER merupakan (Waschke et al., 2018).



Gambar 1. Anatomi *Mammae*

(Waschke et al., 2018).

Mammae berkaitan dengan ekstremitas superior karena hubungannya dengan dinding toraks, maka dari itu terdapat beberapa pasokan vaskular dan drainase. Di lateral pembuluh-pembuluh darah dari *a. axillaris* s.d. *a. thoracica superior*, *thoracoacromialis*, *a. thoracica lateralis*, dan *a. subscapularis*. Di medial, cabang dari *a. thoracica interna* serta dari *a. intercostales* 2-4 melalui cabang-cabang yang menembus dinding toraks dan musculus yang terletak di atasnya (Drake et al., 2012).

2.1.2 Fisiologi

Perkembangan pada *mammae* dimulai sejak pubertas, kejadian ini dirangsang oleh estrogen dari siklus seks bulanan perempuan. Selain melakukan perangsangan tumbuhnya kelenjar *mammae*, estrogen juga berperan dalam pembentukan deposit lemak yang akan membentuk massa *mammae*. Kadar estrogen yang menjadi tinggi pada saat hamil menyokong jaringan kelenjar berkembang sempurna untuk pembentukan ASI (Hall & Guyton, 2019) selain estrogen yang berperan utama dalam proliferasi duktus mammaria, progesteron berperan dalam perkembangan lobulus (Barret et al., 2012).

2.1.3 Histologi

Kelenjar *mammae* adalah kelenjar keringat apokrin yang termodifikasi bersama dengan kulit asalnya yang terdiri dari parenkim yang dibentuk oleh duktus dan stroma jaringan ikat. Pada wanita dewasa, kelenjar *mammae* tersusun atas 15 s.d. 25 lobulus yang masing-masingnya dipisahkan oleh jaringan ikat kuat dan jaringan adiposa, setiap lobul digambarkan oleh satu cabang, kelenjar tubulalveolar yang memiliki lubang masing-masing pada puting *mammae* (Ash et al., 2013).

Pada kulit puting terdapat ujung dari nervus sensorius dan dikelilingi oleh area berpigmentasi gelap yang disebut dengan areola. Pada areola, terdapat sejumlah banyak kelenjar keringat dan kelenjar sebacea. Sebelum masa pubertas, kelenjar *mammae* pada pria dan wanita tersusun atas sinus laktiferus yang terletak dekat dengan puting. Setelah mengalami pubertas, kelenjar pada wanita bertumbuh dan melalui beberapa perubahan struktur yang secara langsung dipengaruhi oleh hormon ovarium, yaitu progesteron dan estrogen (Ash et al., 2013; Ovalle & Nahirney, 2013).

2.2 Karsinoma *Mammae*

2.2.1 Definisi

Tubuh manusia terdiri dari triliunan sel, sel akan tumbuh dan membelah sesuai dengan kebutuhan dan akan mati jika terjadi keabnormalan atau saat sudah tua. *American Cancer Society* (ACS) menyatakan bahwa pada karsinoma, proses kematian sel tidak terjadi. Secara abnormal sel akan terus menerus membuat sel-sel baru, ketika secara tidak normal sel karsinoma tumbuh, akan mendesak sel normal. Pada saat itu akan membuat tubuh sulit untuk bekerja sebagaimana normalnya (ACS, 2020). Karsinoma adalah penyakit genetik yang terjadi saat informasi *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) berubah yang berakir pada perubahan pola ekspresi gen. Kejadian karsinoma umumnya dikarenakan oleh mutasi didapat pada sel somatik (Nenclares & Harrington, 2020).

Sementara menurut (Anda et al., 2018) karsinoma *mammae* merupakan penyakit neoplasma ganas yang terjadi pada jaringan parenkim, yaitu pertumbuhan jaringan *mammae* abnormal yang bersifat infiltratif dan destruktif serta dapat melakukan metastasis. Metastasis karsinoma belum diketahui secara pasti proses terjadinya, namun ahli menemukan bahwa metastasis berhubungan dengan ukuran tumor. Sehingga apabila tumor berukuran kecil, maka berbanding lurus dengan metastasis yang terjadi (Arafah & Notobroto, 2018). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dalam infodatin menyatakan bahwa keluhan utama dari pasien diduga terkena karsinoma *mammae* adalah benjolan pada *mammae* dengan pertumbuhan yang cepat, keluarnya cairan pada puting, retraksi puting *mammae*, kelainan kulit berupa dimpling, *peau d'orange*, ulserasi, venektasi, serta benjolan pada ketiak dan munculnya edema pada lengan (KEMENKES RI, 2019).

Dilansir dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) penegakkan diagnosis karsinoma *mammae* dapat menggunakan beberapa pemeriksaan penunjang, yaitu Ultrasonografi (USG) *mammae*, diagnostik

mammogram, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) *mammae*, biopsi, (CDC, 2021) dan memerlukan evaluasi histopatologi (Esserman & Bonnie, 2018). Evaluasi histopatologi dilakukan dengan prosedur biopsi yang hasilnya akan digunakan untuk kepentingan diagnosis serta jenis karsinoma *mammae* dan sebagai pemantauan keberhasilan terapi (Anda et al., 2018).

2.2.2 Epidemiologi

Karsinoma *mammae* merupakan karsinoma yang paling umum terjadi dan menempati peringkat kedua di dunia dan merupakan karsinoma yang paling banyak diderita oleh wanita. Risiko terkena karsinoma *mammae* di Amerika Serikat adalah satu dari delapan wanita atau 12,4%. Pada tahun 2012, 16,7 juta kasus baru karsinoma *mammae* diidentifikasi di seluruh dunia, terhitung 25% dari semua karsinoma. Tingkat kejadian *mammae* lebih tinggi di negara maju dengan angka kejadian yang bervariasi dengan ras dan etnis. Insidensi *mammae* bervariasi pada berbagai belahan dunia, mulai dari 27 per 100.000 di Afrika Tengah dan Asia Timur hingga 92 per 100.000 di bagian utara Amerika. Kejadian karsinoma *mammae* diperkirakan akan meningkat menjadi 3,2 juta pada tahun 2050 (Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

Meningkatnya populasi usia di negara berkembang, menyebabkan tingkat karsinoma *mammae* di antara orang lebih tua meningkat. Hampir 24% dari semua kasus karsinoma *mammae* terjadi di Kawasan Asia-Pasifik dengan angka kejadian tertinggi terlihat di Cina, Jepang, dan Indonesia (Momenimovahed & Salehiniya, 2019). Jumlah insidensi karsinoma *mammae* di Indonesia menduduki peringkat nomor dua tertinggi dan merupakan penyebab kematian. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) menunjukkan prevalensi karsinoma di Indonesia lebih besar daripada laki-laki, hal ini disebabkan oleh karsinoma *mammae* yang merupakan jenis karsinoma utama yang paling banyak dilaporkan. Selain itu, cakupan deteksi dini yang lebih baik daripada karsinoma jenis yang lain (RISKESDAS, 2018).

Proporsi karsinoma *mammae* di Rumah Sakit Dharmais pada tahun 2018 mencapai 19,18% dari seluruh kejadian karsinoma, sementara 34,3% dari seluruh kejadian karsinoma pada jenis kelamin perempuan di RS Dharmais. Jumlah kesakitan karsinoma di Indonesia memiliki gambaran dan pola yang sama dengan pola terjadinya karsinoma secara global. Menurut data GLOBOCAN terdapat tiga jenis karsinoma dengan insidensi tinggi yaitu, karsinoma paru-paru (2,094 juta kasus), *mammae* (2,089 juta kasus), serta karsinoma kolorektal (1,8 juta kasus) (RISKESDAS, 2018).

2.2.3 Klasifikasi

Sebagian besar kejadian tumor pada daerah *mammae* adalah karsinoma. Dalam kelompok besar karsinoma, terdapat banyak jenis yang berbeda yang diidentifikasi berdasarkan invasi relatif mereka ke lokasi tumor primer. Membedakan subtype karsinoma dengan akurat sangat penting karena dapat menentukan prognosis dan implikasi pengobatan yang berbeda. Didasari oleh kriteria fitur patologis, histologis, dan invasif, kejadian karsinoma *mammae* yang paling umum dapat dibedakan invasif dan non-invasif (in-situ) (Feng et al., 2018). PERABOI membagi klasifikasi tersebut menjadi (PERABOI, 2020):

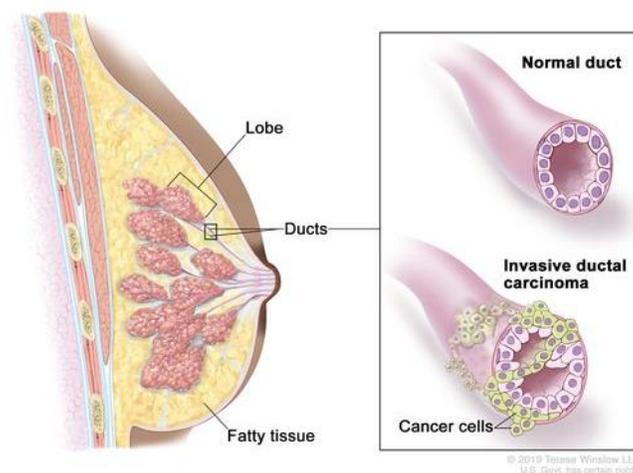
2.2.3.1 Invasif Karsinoma *Mammae*

ACS mendefinisikan invasif karsinoma *mammae* sebagai karsinoma yang telah menyebar atau bermetastasis dari daerah asal ke jaringan sekitar *mammae*. Kebanyakan kasus karsinoma *mammae* termasuk ke dalam klasifikasi invasif, namun terdapat dua tipe paling umum, yaitu ACS, 2022):

a. *Invasive Ductal Carcinoma (IDC)*

Invasif duktal karsinoma merupakan kasus karsinoma paling banyak dengan prevalensi hingga 80% dari seluruh angka kejadian karsinoma *mammae*. IDC merupakan tipe karsinoma yang bermula dari saluran kelenjar susu yang menjalar ke jaringan sekitar *mammae*. Karsinoma ini dapat termetastasis melalui nodus limfe

atau pembuluh darah ke area tubuh lain (ACS, 2022). IDC dapat diklasifikasikan menjadi *No-Specific Type* (IDC-NST) dan *Special Type* apabila memiliki karakteristik pembeda, ciri khas selular, dan perilaku molecular yang adekuat. IDC *Special Type* memiliki beberapa tipe yang paling umum, yaitu *medullary carcinoma*, *metaplastic carcinoma*, *tubular carcinoma*, *neuroendocrine carcinoma*, *classic lobular carcinoma*, dan *pleomorphic lobular carcinoma* (Nascimento & Otoni, 2020).



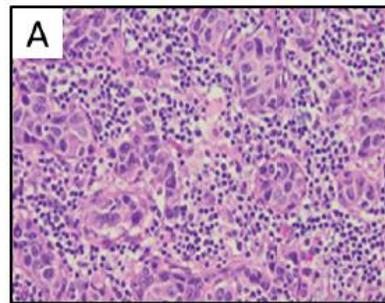
Gambar 2. Invasif Duktal Karsinoma
(National Cancer Institute, 2022)

1. *Invasive Ductal Carcinoma No Specific Type (IDC-NST)*

IDC dapat diklasifikasikan menjadi *No-Specific Type* (IDC-NST) apabila tidak memiliki karakteristik morfologis yang adekuat untuk dicirikan secara histologis. IDC-NST cenderung memiliki cakupan yang luas dalam variasi morfologis dan tanda klinis. Kasus terbanyak menunjukkan ciri tumor pleomorfis atau tumor berkomponen epitel, mioepitel, dan mesenkim yang variatif, nucleoli menonjol, dan mitosis. Pada beberapa kasus area nekrosis dan kalsifikasi dapat terdeteksi (Nascimento & Otoni, 2020).

2. *Medullary Carcinoma*

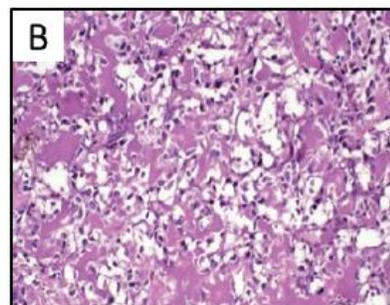
Medullary carcinoma merupakan subtype yang berhubungan dengan mutasi BRCA 1. Pada pemeriksaan mikroskopis medullary carcinoma merupakan karsinoma dengan batas tegas, tersusun atas sel tumor yang besar dan sel pleomorfis, dengan pola pertumbuhan *syncytial*, gambaran mitosis, dan infiltrasi lipoplasmasitik yang menonjol (Nascimento & Otoni, 2020).



Gambar 3. Representasi Patologi *Medullary Carcinoma* (Nascimento & Otoni, 2020)

3. *Metaplastic Carcinoma*

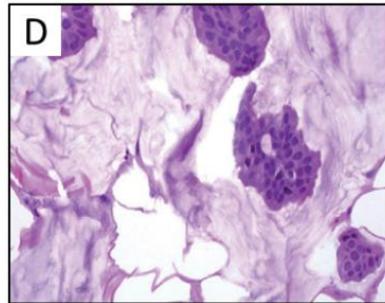
Metaplastic carcinoma secara histologis dikarakteristikan oleh komponen diferensiasi metaplastik yang dominan, 1% dari total perkiraan kasus dan memengaruhi wanita khususnya pada wanita yang sudah menopause. Pada subtype ini dicirikan dengan sifat biologis tumor yang agresif dan biasanya melibatkan limfe nodus.



Gambar 4. Representasi Patologi *Metaplastic Carcinoma* (Nascimento & Otoni, 2020)

4. *Mucinous Carcinoma*

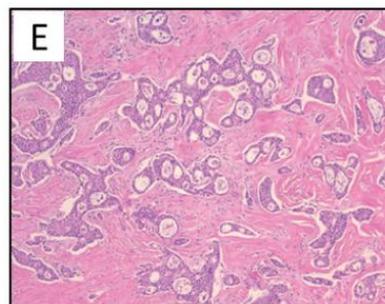
Merupakan sub tipe karsinoma *mammae* yang dapat disebut juga sebagai karsinoma koloid, gelatinosa, mukus, dan mukoid. Secara morfologis tumor ini memiliki jumlah ekstraselular mucin, mengelilingi sebagian kecil dari sel tumor dengan pola pertumbuhan yang berbeda dan disertai *mild nuclear atypia*.



Gambar 5. Representasi Patologi *Mucinous Carcinoma* (Nascimento & Otoni, 2020)

5. *Cribriiform Carcinoma*

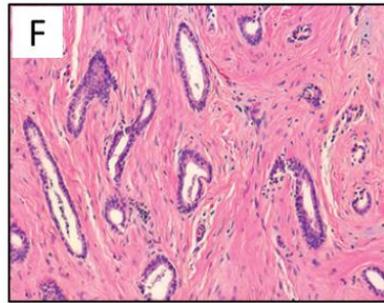
Karsinoma kribiform hampir tidak memiliki kasus metastasis regional atau jauh. Secara mikroskopis, sub tipe ini tampak pulau sel tumor yang seragam, *low grade atypia*, tampak kribiform pada 90% di tumor dan sering dihubungkan dengan *Ductal Carcinoma Insitu* (DCIS) tanpa invasi stroma yang dapat teridentifikasi (Nascimento & Otoni, 2020).



Gambar 6. Representasi Patologi *Cribriiform Carcinoma* (Nascimento & Otoni, 2020)

6. *Tubular Carcinoma*

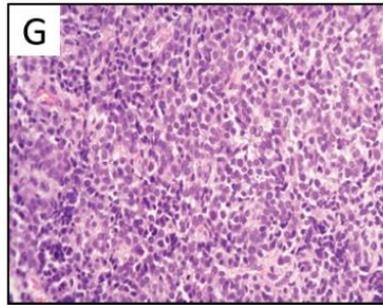
Kebanyakan kasus karsinoma tubular dihubungkan dengan potensi luas ke lesi premalignan proliferaatif. Subtipe ini dikarakteristikan oleh proliferasi tubulus yang prominen yang bersiku, oval atau berelongasi, dengan sebuah disposisi yang tidak terorganisir dengan lumen terbuka yang ditutupi oleh lapisan epitel yang biasanya tanpa presentasi dari nekrosis dan mitosis (Nascimento & Otoni, 2020).



Gambar 7. Representasi Patologi *Tubular Carcinoma* (Nascimento & Otoni, 2020)

7. *Neuroendocrine Carcinoma*

Tipe tumor pada karsinoma neuroendokrin memiliki kesamaan dengan karakteristik tumor pada traktus gastrointestinal dan paru-paru, secara konsisten mengekspresikan penanda kromogranin A dan sinaptosin pada lebih dari 50% sel neoplastik. Secara morfologis, terdapat pola pertumbuhan infiltratif dengan agregasi yang solid pada sel tumor yang tersusun di alveolar, trabecular atau pola *rosette*, palisade perifer dapat terobservasi. Sel neoplastic dapat diperbedakan dari ukuran dan secara general memiliki sitoplasma eosinofilik granular (Nascimento & Otoni, 2020).

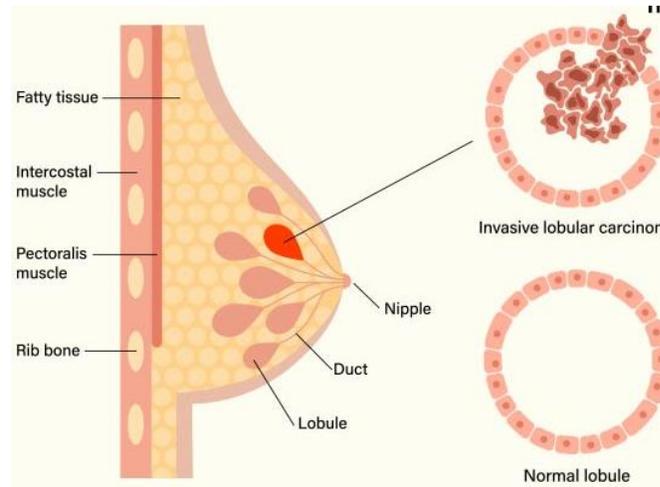


Gambar 8. Representasi Patologi *Neuroendocrine Carcinoma* (Nascimento & Otoni, 2020)

b. *Invasive Lobular Carcinoma (ILC)*

Invasif Lobular Karsinoma (ILC) merupakan tipe karsinoma yang bermula di glandula atau kelenjar *mammae* yang secara fisiologis melakukan sekresi Air Susu Ibu (ASI). ILC merupakan jenis karsinoma dengan karakteristik morfologis yang mudah dikenali. ILC memiliki komposisi tumor yang berhubungan dengan prognosis yang baik, *low grade*, dan *Estrogen Receptor* (ER) positif, namun tumor pada ILC juga memiliki kecenderungan untuk bermetastasis (Reed et al., 2015).

Tanda klasik yang membentuk ILC dikarakteristikan oleh kehadiran sel tumor kecil dengan *atypia* kecil, secara uniformis terdistribusi ke seluruh stroma pada pola konsentris. Diantara sel pleomorfis ILC, sel tumor memiliki nukleus yang hiperkromatis dan eksentrik, mitosis yang prominen, dan apokrin. Histiolitik atau sel *signet ring* dapat diobservasi dan memiliki kecenderungan untuk mutasi *Tumour Protein 53* (TP53) (Nascimento & Otoni, 2020; Reed et al., 2015).



Gambar 9. Invasif Lobular Karsinoma
(National Cancer Institute, 2022)

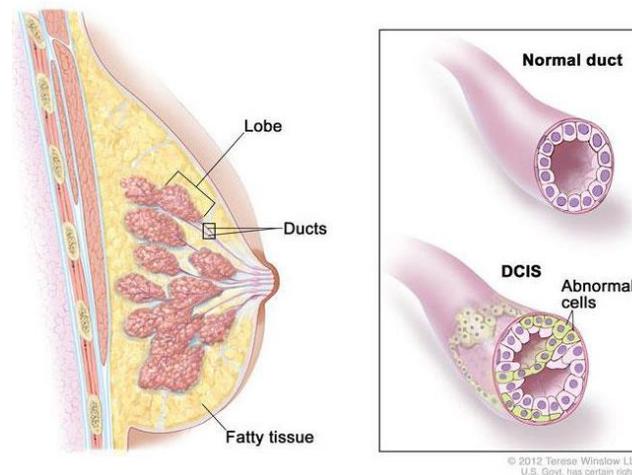
2.2.3.2 Non-Invasif Karsinoma *Mammae*

a. *Ductal Carcinoma in Situ (DCIS)*

Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) atau disebut juga sebagai karsinoma intraduktal. DCIS merupakan jenis karsinoma *mammae* non-invasif atau fase pre-invasif. DCIS dapat didefinisikan sebagai kelompok lesi heterogen dengan sifat klinis yang beragam. Karakteristik dari jenis karsinoma ini adalah pertumbuhan sel karsinoma di dalam duktus payudara tanpa infiltrasi membran basal. Apabila manajemen DCIS tidak adekuat, dapat meningkatkan potensi perkembangan karsinoma invasif (American Cancer Society, 2022; Sobri et al., 2018).

Kasus DCIS umumnya terdiagnosis melalui mamografi yang menunjukkan gambaran mikrokalsifikasi tipikal atau *typically clustered microcalcifications* pada 85-90% kasus. Penemuan gambaran lain meski pada lebih sedikit kasus, yaitu berupa massa berbatas, pola moduler fokal, asimetri, pelebaran duktus retroareolar, tumor berbatas tidak tegas, distorsi fokal, penemuan massa pada subareolar, serta terjadinya peningkatan densitas *mammae*. Pada sejumlah 20% kasus karsinoma *mammae* DCIS tidak

dapat terdeteksi melalui pemeriksaan mamografi. Hal tersebut disebabkan oleh ketidakmampuan untuk mendeteksi kalsifikasi atau dimensi tumor pada DCIS yang terlalu kecil (Sobri et al., 2018).



Gambar 10. *Ductal Carcinoma in Situ (DCIS)*
(National Cancer Institute, 2022)

2.2.4 Patogenesis

Kanker atau karsinoma adalah penyakit genetik yang terjadi ketika informasi dalam DNA selular rusak, menyebabkan pola gen yang abnormal. Akibatnya, efek dari gen normal yang mengontrol fungsi selular normal, seperti pertumbuhan, kelangsungan hidup, dan invasi/motilitas, diutamakan, gen yang menekan efek tersebut akan tertekan. Ekspresi gen yang menyimpang menyebabkan perubahan mendasar dalam proses biologis dalam sel karsinoma yang menjadi tanda dan memungkinkan bakat karsinoma (Nenclares & Harrington, 2020). Dikutip dari Malarkey dalam (Nadhila, 2017) karsinoma terjadi akibat kerusakan serta transformasi dari protoonkogen dan supresor gen yang mengakibatkan perubahan dalam produksi protein awal yang menyebabkan terjadinya kesalahan dalam transkripsi dan translasi gen yang membentuk protein abnormal yang bersifat tidak terkendali pada koordinasi pertumbuhan dan diferensiasi sel. Adapun tahap-tahap terbentuknya sel karsinoma adalah inisiasi, promosi, dan progresi

2.2.4.1 Inisiasi

Pada tahap ini sel yang semula normal akan berubah menjadi premaligna. Mutasi gen ditimbulkan oleh karsinogen. Inisiasi karsinogen yang bereaksi dengan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) menyebabkan terjadinya amplifikasi gen sehingga terproduksi salinan multipel gen. Mutagen berperan sebagai karsinogen yang menginisiasi atau inisiator dalam kejadian karsinoma. Paparan karsinogen meski satu kali akan menyebabkan keadaan ini permanen dan *irreversible*, namun proses ini tidak mengubah ekspresi gen (Nadhila, 2017).

2.2.4.2 Promosi

Tahap promosi merupakan tahap dimana terdapat zat non mutagen yang meningkatkan reaksi karsinogenik dan dapat menimbulkan perluasan genetik. Zat yang berperan penting dalam proses ini adalah promotor. Promotor yang paling umum adalah *esterphrobol* di mana terdiri atas *Tetradeconyl Phorbol Acetat* (TPA) dan *12-Retinol Phorbol Acetat* (RPA). Kerja promotor adalah menyertai kerja dari inisiator, sehingga dibutuhkan paparan yang berulang-ulang. Keadaan mutasi yang disebabkan oleh promotor bersifat *irreversible* dan dapat mengubah ekspresi gen menjadi *hyperplasia*, induksi enzim, serta induksi diferensiasi (Nadhila, 2017).

2.2.4.3 Progresi

Dalam fase progresi terjadi aktivasi, mutasi, atau hilangnya gen. Fase progresi ditandai dengan adanya perubahan pada sel benigna yang berubah menjadi premaligna serta maligna. Terdapat 3 mekanisme yang terlibat, yaitu:

- a. Onkogen, terlibat dalam induksi karsinoma.
- b. Anti-onkogen/ gen suppressor, pencegah timbulnya sel karsinoma.
- c. Gen modulator, berperan dalam persebaran sel karsinoma.

Pada tahap progresi dapat ditandai dengan perubahan massa sel yang telah melewati tahap inisiasi dan promosi mulai bersifat agresif. Onkogen mulai

memiliki kekebalan terhadap anti onkogen dengan melakukan mekanisme penyamaran menjadi sel normal. Tahap progresi juga dapat ditandai dengan adanya proses perubahan sel normal menjadi onkogen dan memiliki kemampuan untuk membentuk jalur pembuluh darah baru atau angiogenesis. Onkogen memiliki sifat menembus batas organ dengan melakukan ekspresi gen yang menyandi enzim penghancur jaringan ikat sekitar sehingga sel dapat melakukan perpindahan atau invasi (Sobri et al., 2018).

2.2.5 Peran Hormon Estrogen & Progesteron

Hormon steroid termasuk androgen, progesteron, dan estrogen adalah hormon yang terhubung secara struktural dan dikenal sebagai hormon seks yang dilepaskan oleh gonad dan kelenjar adrenal. Hormon tersebut disintesis dari *single precursor* umum, yaitu kolesterol melalui reaksi katalisis oleh berbagai enzim sehingga diproduksi berbagai enzim dengan target organ dan jaringan masing-masing. Progesteron adalah steroid 21-karbon yang memberikan fungsi fisiologis utama melalui pengikatan Reseptor Progesteron A dan B (PR-A dan PR-B) yang memulai transkripsi target gen yang menghasilkan konversi enzim proliferasi endometrium ke endometrium sekretorik di rahim yang mengandung estrogen (Trabert et al., 2019).

Estrogen endogen memiliki tiga bentuk, yaitu estradiol, estron, serta estriol. Estradiol merupakan jenis dari estrogen yang kadarnya paling banyak dimiliki oleh tubuh dan memiliki potensi paling kuat terhadap paparan karsinogenik di tubuh wanita berusia reproduktif, diikuti oleh estron dan estriol yang merupakan estrogen yang dihasilkan apabila terjadinya konversi androgen oleh jaringan plasenta selama kehamilan berlangsung (Suparman, 2014). Reseptor estrogen (ER) terlibat dalam mengatur berbagai sistem fisiologis seperti saraf pusat, kardiovaskular, dan sistem reproduksi, hubungan antara aktivitas reseptor estrogen dan siklus sel (Jameera Begam et al., 2017). Hal tersebut dapat mengungkapkan bahwa

ER atau estrogen memiliki andil dalam proliferasi seluler (Jameera Begam et al., 2017; Sawicka et al., 2019).

ER diklasifikasikan menjadi ER- α dan ER- β . ER- α lebih banyak diekspresikan di uterus, stroma prostat, sel teka ovarium, sel Leydig, epididimis, *mammae* dan hati sementara ER- β lebih banyak diekspresikan di dalam epitel prostat, testis, sel granulosa ovarium, sum-sum tulang dan otak. Ekspresi ER- α terkait erat dengan biologis karsinoma *mammae*. Kerja estrogen diperantarai oleh ER- α dan ER- β yang berperan sebagai faktor transkripsi. Keduanya bekerja melalui pengikatan estradiol pada lokasi yang sama namun terdapat perbedaan dalam afinitas dan respon yang dihasilkan. Keduanya dikode oleh gen Estrogen Reseptor 1 (ESR1) dan Estrogen Reseptor (ESR 2) yang terletak di kromosom 6 dan 14 (6q25 dan 14q) (Nadhila, 2017).

BRCA1 dan BRCA2 merupakan gen yang bertanggung jawab atas mutasi yang terjadi pada 3-8% kasus karsinoma *mammae*. Keduanya dipercaya memiliki andil dalam pertahanan integritas dan regulasi transkripsi DNA Karsinoma *mammae* pada individu karier dengan mutasi BRCA1 memiliki kecenderungan ditemukannya stadium lanjut saat pemeriksaan. Hal tersebut dikarenakan individu tersebut memiliki kecerendungan reseptor estrogen negatif, reseptor progesteron negatif, serta *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) yang negatif (Suparman, 2014).

Timbulnya karsinoma *mammae* diduga atas turut andil estrogen serta metabolitnya dan reseptor estrogen pada jaringan *mammae*. *Cytochrome P450 1A1* (CYP1A1), *Cytochrome P450 1B1* (CYP1B1), dan *17 β -Hidroksikortikosteroid Dehidrogenase* (*17 β -HSD*) adalah enzim yang dapat merangsang timbulnya sel karsinoma. Metabolisme lingkungan karsinogen adalah peran dari enzim CYP1A1, selain itu CYP1A1 juga memiliki aktivitas terhadap substrat *17 β -estradiol*. (Suparman, 2014).

Sementara CYPB1 mengatalisis katekol estrogen yang memiliki potensi karsinogenik, contohnya 4-hidroksiestrogen. *Cytochrome* P450 19A1 (CYP19A1) merupakan gen pengkode enzim aromatase yang berperan dalam katalisis C19 androgen ke C18 estrogen. Kompleks reseptor estrogen memulai stimulasi pertumbuhan jaringan epitel *mammae* serta bersifat mempengaruhi lokal. Kejadian polimorfisme pada salah satu gen pengode enzim atau reseptor estrogen menyebabkan perubahan milieu *mammae* yang memiliki potensi untuk keganasan atau maligna. (Suparman, 2014).

Dikutip dari Onland-Moret dalam (Suparman, 2014), polimorfisme pada gen *Cytochrome* P450 17A1 (CYP17A1) serta *Cytochrome* P450 17A2 (CYP17A2) dan terdapat peran CYP17A2 dalam steroidgenesis. Enzim yang memiliki peran dalam steroidgenesis memiliki kemampuan untuk meningkatkan steroid yang merupakan faktor predisposisi terjadinya maligna.

2.2.6 Faktor Risiko

Beberapa faktor yang berhubungan dengan risiko tinggi karsinoma *mammae*, yaitu:

2.2.6.1 Estrogen

Estrogen merupakan hormon seks yang lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki. Sekresi estrogen paling utama berada di ovarium dan plasenta pada wanita dan berada di bawah efek langsung dari *Follicle Stimulating Hormone* (FSH). Estrogen memiliki banyak fungsi fisiologis pada tubuh manusia, pada wanita estrogen melakukan regulasi terhadap sistem reproduksi dan karakteristik seks sekunder, yaitu pertumbuhan *mammae* (Khadem et al., 2020).

Terdapat tiga tipe estrogen yang secara alamiah diproduksi oleh tubuh manusia, yaitu estrone (E1), 17β -estradiol (E2), dan estriol (E3). Tipe 17β -estradiol (E2) merupakan jenis estrogen yang paling aktif dan memiliki peran paling efektif dalam mekanisme fisiologis, mulai dari regulasi

aktivitas organ reproduksi hingga organ lain, seperti kardiovaskular, imun, muskuloskeletal, dan sistem saraf pusat. Dalam melakukan perannya, estrogen akan mengikat dengan reseptor selular spesifik atau disebut sebagai ER. ER memiliki dua tipe, yaitu ER α dan ER β . ER α merupakan tipe utama dengan variabel regulasi reproduksi dan aktivitas fisiologis pada tubuh manusia sementara ER β bekerja sebagai modulator aktivitas biologis dari ER α (Khadem et al., 2020).

Estradiol (E2) memiliki hubungan dengan perkembangan karsinoma *mammae*. Studi dari Clemons dan Gross menemukan bahwa estrogen dan metabolitnya memiliki andil dalam tahap promosi di karsinoma *mammae* melalui tahap yang kompleks. Katekol estrogen kuinon 4 dan katekol estrogen-2, 4-kuinon merupakan metabolit estrogen pada tubuh manusia yang memiliki peran spesifik terhadap karsinoma *mammae* melalui proses reaktif dengan DNA untuk menginduksi mutasi onkogenik (Khadem et al., 2020).

Estrogen endogen maupun eksogen berhubungan dengan risiko karsinoma *mammae*. Estrogen endogen biasanya diproduksi oleh ovarium pada wanita premenopause dan ovariectomi dapat mengurangi risikonya. Sumber utama estrogen eksogen adalah kontrasepsi oral dan terapi penggantian hormon. Kontrasepsi oral meski telah mengalami banyak formulasi pengurangan efek samping, namun angka kejadian menggunakan kontrasepsi oral masih 1,5 kali lebih tinggi pada populasi wanita Afrika-Amerika dan Iran (Sun et al., 2017).

2.2.6.2 Riwayat Keluarga dengan Karsinoma *Mammae*

Hampir satu perempat dari kasus karsinoma *mammae* berkaitan dengan riwayat sakit keluarga. Wanita yang ibu atau saudara perempuannya memiliki karsinoma *mammae* lebih rentan terhadap karsinoma *mammae*. Sebuah studi kohort di Inggris membuktikan bahwa wanita yang merupakan hubungan darah dekat memiliki risiko 1,75 kali lipat lebih

tinggi daripada wanita tanpa kerabat yang terkena karsinoma. Kerentanan ini diwariskan oleh mutasi gen terkait karsinoma *mammae* seperti BRCA1 dan BRCA2 (Sun et al., 2017).

2.2.6.3 Faktor Reproduksi

Hubungan antara faktor reproduksi dengan karsinoma *mammae* terkait dengan efek hormon ovarium yang dimulai pada usia pubertas dan berlanjut selama siklus bulanan, dan hormon-hormon ini juga dipengaruhi oleh jumlah kehamilan dan akhirnya menurun pada menopause (Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

a. *Menarche* lebih awal atau menopause lebih lambat

Usia terlalu muda saat *menarche* merupakan salah satu faktor risiko terjadinya karsinoma *mammae*. Pubertas merupakan periode yang memulai percepatan pertumbuhan *mammae* dan dapat meningkatkan kecurigaan karsinoma karena perkembangan jaringan yang mungkin rentan terhadap karsinogenik (Goldberg et al., 2020). Usia *menarche* lebih awal berperan lebih krusial dibandingkan menopause pada kejadian karsinoma *mammae*.

Wanita akan memiliki siklus menstruasi lebih banyak jika memulai menstruasi lebih awal terutama bila sebelum berusia 12 tahun, dan dengan demikian mereka akan memiliki paparan estrogen dan progesteron lebih lama menyebabkan risiko karsinoma *mammae* lebih tinggi. Paparan siklus hormon ovarium ini akan memicu perkembangan glandula mammaria sehingga berkonsekuensi terhadap kejadian karsinoma *mammae* (Feng et al., 2018; Hayes, 2016).

b. Nullipara

Wanita yang belum memiliki anak atau memiliki anak setelah berusia 30 tahun memiliki risiko sedikit lebih tinggi (Feng et al., 2018).

2.2.6.4 Laktasi

Menyusui merupakan faktor protektif terhadap karsinoma *mammae* dan banyak peneliti yang telah menunjukkan peran laktasi terhadap pencegahan karsinoma *mammae*. Efek perlindungannya meningkat sesuai dengan durasi laktasi. Menyusui memiliki kaitan dengan perbaikan prognosis dan menurunkan tingkat kekambuhan serta meningkatkan tingkat mortalitas pada pasien karsinoma *mammae* (Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

2.2.6.5 Ras dan Etnis

Di Amerika Serikat, risiko karsinoma *mammae* tertinggi terjadi pada ras kulit putih, meski karsinoma *mammae* masih menjadi karsinoma yang paling umum di antara kelompok etnis. Sebagian besar perbedaan etnis dalam tingkat karsinoma *mammae* disebabkan oleh faktor yang berkaitan dengan pola gaya hidup (Hayes, 2016) Ras lain seperti Asia, Hispanik, dan wanita asli Amerika memiliki risiko mortalitas karsinoma *mammae* lebih kecil (Feng et al., 2018).

2.2.6.6 Jaringan Mammae Padat

Wanita dengan *mammae* padat pada pemeriksaan mammogram sekitar memiliki risiko terkena kurang lebih 1,5 kali lebih daripada wanita yang memiliki kepadatan *mammae* yang normal. Adapun kepadatan pada *mammae* ditentukan oleh usia, status menopause, pemakaian obat-obatan (misalnya terapi hormon), dan kehamilan (Feng et al., 2018). Kepadatan *mammae* mencerminkan jumlah relatif kelenjar dan jaringan ikat (parenkim) ke jaringan adiposa (Hayes, 2016).

2.2.6.7 Penuaan

Penuaan merupakan salah satu faktor yang penting pada peningkatan risiko karsinoma *mammae*. Angka kejadian karsinoma *mammae* dan proses penuaan memiliki hubungan yang berkaitan. Angka mortalitas karsinoma *mammae* pada tahun 2016 di Amerika serikat dengan prevalensi

99,3% dan 71,2% terjadi pada wanita berusia diatas 40 dan 60 tahun (Sun et al., 2017).

2.2.7 Diagnosis

Diagnosis merupakan penentuan kondisi kesehatan yang sedang dialami oleh pasien dengan tujuan sebagai dasar pengambilan keputusan medis, pengobatan, serta prognosis penyakit pada pasien. Prosedur diagnostik menurut (PERABOI, 2020), yaitu:

2.2.7.1 Pemeriksaan Klinis

a. Anamnesis

Anamnesis merupakan kegiatan berkomunikasi verbal antara dokter sebagai pemeriksa dan pasien dengan tujuan untuk mendapatkan informasi mengenai penyakit. Selain data pribadi, faktor risiko, dan progresivitas penyakit, pada anamnesis dokter sebagai pemeriksa dapat memastikan kausa atau penyebab penyakit. Kausa pada penyakit secara garis besar dapat dibagi menjadi (Sobri et al., 2018):

i. Kongenital

Pada karsinoma *mammae* kasus massa kongenital lebih banyak dicirikan dengan adanya *mammae* aberans pada bagian aksila.

ii. Inflamasi atau infeksi

Inflamasi dikarakteristikkan dengan adanya tanda-tanda peradangan, seperti timbulnya massa dengan progresivitas tinggi (tumor), nyeri (dolor), panas (kalor), warna kemerahan (rubor), dan demam.

iii. Trauma

Trauma merupakan riwayat cedera berupa benturan, gigitan, atau cedera karena benda tajam yang dapat menimbulkan gejala klinis berupa rasa nyeri pada payudara.

iv. Hormonal

Kondisi ini dapat berupa siklik dan nonsiklik. Keadaan hormonal siklik yaitu dipengaruhi oleh menjelang siklus menstruasi.

v. Autoimun / degeneratif

Penyakit autoimun merupakan suatu kegagalan pertahanan tubuh sehingga sistem imun menyerang tubuh yang sehat karena dianggap suatu benda asing yang harus dimusnahkan. Kelainan ini lebih banyak ditemukan pada wanita namun kasus autoimun pada payudara jarang ditemukan.

vi. Neoplasma

Neoplasma merupakan suatu kondisi di mana terdapat massa yang membesar, disertai dengan kelainan kulit ataupun benjolan pada area lain, dan dapat ditemui *discharge* berupa darah yang keluar dari puting payudara.

b. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik merupakan salah satu prosedur yang dilakukan untuk menegakkan diagnosis. Terdapat dua tahapan dalam pemeriksaan fisik, yaitu inspeksi dan palpasi yang akan dijelaskan berikut:

i. Inspeksi

Inspeksi merupakan pemeriksaan fisik yang dilakukan dengan cara memerhatikan kondisi fisik dari *mammae*. Pemeriksaan ini dilakukan dengan dua metode, yaitu dalam posisi duduk dan posisi tangan relaksasi dan terangkat. Pertama, bandingkan ukuran dan bentuk *mammae* dan evaluasi apakah ada asimetri. Bentuk *mammae* dapat diperhatikan apakah terdapat benjolan dan retraksi kulit. Kedua, kulit *mammae* dapat lebih diperhatikan apakah terdapat perubahan pada kulit *mammae* dan puting, terutama evaluasi apakah ada gambaran *peau d'orange* yang disebabkan oleh edema ekstensif pada kulit *mammae*. Ketiga, memerhatikan adanya eritema yang timbul akibat selulitis atau abses payudara. Keempat, puting payudara dapat diperhatikan apakah ada retraksi puting serta adakah *discharge* yang keluar (Sobri et al., 2018).

ii. Palpasi

Palpasi merupakan metode pemeriksaan dengan cara menyentuh bagian yang dikeluhkan dalam hal ini adalah payudara. Pemeriksaan palpasi harus diperhatikan pada deskripsi massa yang ditemukan. Deskripsi tersebut meliputi (PERABOI, 2020; Sobri et al., 2018):

1. Lokasi anatomis

Mendeskripsikan hasil palpasi yang ditemukan massa dengan cara pelaporan di arah jam ... dan ... sentimeter (cm) dari *Nipple Areola Complex* (NAC) atau berdasarkan kuadran payudara yang dibagi menjadi empat bagian, yaitu: superior medial, superior lateral, inferior medial, dan inferior lateral.

2. Jumlah

Mendeskripsikan massa yang ditemukan berjumlah tunggal, majemuk atau melekat satu sama lain.

3. Ukuran

Minimal dua dimensi terbesar atau ditambahkan satu dimensi yang merupakan kedalaman massa.

4. Konsistensi

Penemuan massa pada pemeriksaan fisik palpasi dapat dibagi menjadi tiga, yaitu konsistensi kistik, padat, dan keras. Konsistensi kistik merupakan massa yang berisi cairan, konsistensi padat merupakan massa berupa jaringan solid namun pada tipe ini memiliki kemungkinan massa tumor bersifat jinak, konsistensi keras merupakan massa yang ditemukan bersifat solid namun bersifat ganas.

5. Permukaan

Permukaan pada pasien dapat ditemukan bertekstur licin atau kasar. Permukaan licin serta berdungkul-dungkul atau rata dapat diartikan bahwa massa tersebut berkapsul sehingga berkemungkinan merupakan tumor yang jinak. Permukaan kasar menandakan sifat massa infiltratif, sehingga dapat dicurigai ganas.

6. Batas

Penafsiran batas pada massa yang ditemukan apabila berbatas tegas maka tumor kemungkinan bersifat jinak, sedangkan pada batas difus berkemungkinan bahwa tumor bersifat ganas karena massa tidak berkapsul.

7. Mobilitas

Pada pemeriksaan palpasi apabila ditemukan massa yang dapat digerakkan terhadap jaringan sekitar atau terfiksir.

8. Tanda inflamasi

Tanda inflamasi pada *mammae* ditunjukkan dengan nyeri tekan, suhu lebih hangat dibandingkan dengan area lain pada tubuh, serta permukaan kulit yang terlihat eritema.

2.2.7.2 Pemeriksaan Radiodiagnostik / *Imaging*

a. Ultrasonografi (USG) *mammae*

USG *mammae* dapat dilakukan sebagai metoda diagnostik awal pada wanita mulai pubertas dengan keluhan di *mammae* serta evaluasi KGB regional. Gambaran USG pada benjolan yang harus dicurigai ganas diantaranya (PERABOI, 2020):

- i. Permukaan tidak rata
- ii. Diameter vertikal > horizontal
- iii. *Echo* interna heterogen.
- iv. Vaskularisasi meningkat (dengan doppler)

b. Mammografi

Mammografi merupakan prosedur yang dilakukan pada wanita berusia diatas 40 tahun atau pada wanita yang tidak memiliki densitas *mammae* yang padat. Pada wanita yang memiliki risiko sangat tinggi, mammografi disarankan dikerjakan 5 tahun lebih awal. Penilaian berstandarisasi dan pelaporan hasil mammografi menggunakan BIRADS yang merupakan prosedur yang dikembangkan oleh *American College of Radiology*. Tanda primer berupa:

- i. Densitas yang meninggi pada tumor.

- ii. Batas tumor yang tidak teratur oleh karena adanya proses infiltrasi ke jaringan sekitarnya atau batas yang tidak jelas (*comet sign*).
- iii. Gambaran translusen disekitar tumor.
- iv. Gambaran stelata.
- v. Adanya mikrokalsifikasi (ukuran $<50 \mu\text{m}$), berkelompok (cluster) dan jumlah > 5 .
- vi. Ukuran klinis tumor lebih besar dari radiologis.

Tanda sekunder:

- i. Retraksi atau penebalan kulit.
- ii. Bertambahnya vaskularisasi.
- iii. Perubahan posisi puting.
- iv. Terdapat pembesaran Kelenjar Getah Bening (KGB) aksila.
- v. Keadaan daerah tumor dan jaringan fibroglandular tidak teratur.

c. *Magnetic Resonance Imaging (MRI) mammae*

MRI telah dikenal sebagai alat yang sensitif dalam mendeteksi karsinoma *mammae*, terutama pada wanita yang memiliki banyak faktor risiko untuk paparan karsinoma *mammae*. Pemeriksaan MRI sebagai alat sensitifitas tinggi memiliki keterbatasan, yaitu spesifisitas yang rendah, sehingga dapat terjadi hasil pemeriksaan positif palsu. Hal tersebut menyebabkan MRI sebagai deteksi dini belum direkomendasikan (Sobri et al., 2018).

d. Pemeriksaan penunjang untuk mencari metastasis

- i. Pemeriksaan radiologi rutin
 - 1. Ultrasonografi abdomen.
 - 2. Foto toraks.
 - 3. *Bone scan* (pada tumor ukuran $>5 \text{ cm}$).
- ii. Untuk ukuran tumor $<5 \text{ cm}$ dan KGB aksila klinis negative (stadium klinis I-IIB), pertimbangkan pemeriksaan tambahan jika terdapat tanda atau gejala.

1. CT abdomen (dengan atau tanpa CT pelvis), dikerjakan apabila:
 - Terdapat gejala gastrointestinal.
 - Pemeriksaan fisik abdomen atau pelvis abnormal.
 - Peningkatan tes fungsi hepar.
 2. CT toraks dikerjakan apabila terdapat gejala paru
 3. Bone *scan*, diindikasikan jika terdapat:
 - Nyeri tulang terlokalisir.
 - Peningkatan alkali fosfatase (ALP).
- iii. Untuk ukuran tumor >5 cm dan/atau KGB aksila klinis positif (stadium klinis IIIA (T3N1MO)), dipertimbangkan pemeriksaan CT scan toraks, CT atau MRI abdomen, atau FDG/PET CT.

2.2.7.3 Pemeriksaan Histologi

1. Biopsi, pemeriksaan histopatologi untuk penentuan diagnosis. Biopsi tersebut dapat berupa:

Biopsi *core* dengan panduan USG adalah standar diagnostik terpilih untuk evaluasi diagnostik massa pada *mammae*. Tindakan ini merupakan prosedur invasi minimal menggunakan jarum 140 untuk mengambil sampel jaringan dengan kesesuaiannya mencapai 90% dibandingkan biopsi terbuka. Indikasi dari biopsi *core mammae* menurut kategori *Breast Imaging Reporting & Data System* (BI-RADS) 14.

 - a. BI-RADS 5 (risiko keganasan 95%).
 - b. BI-RADS 4 (risiko keganasan 20-40%).
 - c. BI-RADS 3 (risiko keganasan < 20%), dipertimbangkan pada:
 - i. Faktor psikologis pasien.
 - ii. Hambatan dalam *short interval follow up*.
 - iii. Pasien dengan faktor risiko multipel karsinoma *mammae*.
 - iv. Keperluan untuk *diagnostic anticipation*.

2.2.8 Stadium Karsinoma *Mammae*

Stadium anatomi klinis menggambarkan sejauh mana penyakit tumor primer (Tis ke T4), status kelenjar getah bening regional (N0 hingga N3), dan jauh metastatis (M0 atau M1) untuk menghasilkan nilai anatomi keseluruhan tahap (0 hingga IV) (Kalli et al., 2018).

Tabel 1. Pengelompokan Stadium Anatomi Klinis Dan Patologis Tumor Primer

Kategori T	Kriteria T
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai.
T0	Tidak ada bukti tumor primer.
Tis (DCIS)	Karsinoma duktal in situ.
Tis (Paget)	Penyakit paget yang tidak berhubungan dengan karsinoma <i>invasive</i> atau DCIS.
T1	Ukuran tumor ≤ 20 mm.
T1mi	Ukuran tumor ≤ 1 mm.
T1a	Ukuran tumor > 1 mm hingga ≤ 5 mm.
T1b	Ukuran tumor > 5 mm hingga ≤ 10 mm.
T1c	Ukuran tumor > 10 mm hingga ≤ 50 mm.
T2	Ukuran tumor > 20 mm hingga ≤ 50 mm.
T3	Ukuran tumor > 50 mm.
T4	Tumor dengan perluasan langsung ke dinding dada dan/atau kulit dengan perubahan makroskopik.
T4a	Tumor dengan invasi dinding dada.
T4b	Tumor dengan perubahan kulit makroskopik termasuk ulserasi dan/atau nodul kulit satelit dan/atau edema.
T4c	Tumor dengan kriteria T4a dan T4b.
T4d	Karsinoma inflamasi.

Sumber : (Hortobagyi et al., 2020)

Tabel 2. Stadium Kelenjar Getah Bening Regional Anatomi Klinis

Kategori cN	Kriteria cN
cNX	Nodus limfe tidak dapat dinilai (contoh: telah diangkat).
cN0	Tidak ada metastasis nodul regional.
cN1	Metastasis ke nodus aksila level I dan/atau level II ipsilateral yang dapat digerakkan.
cN1mi	Mikrometasis.
cN2	Metastasis ke aksila tingkat I dan/atau tingkat II ipsilateral terfiksir satu sama lain.
cN2a	Metastasis ke aksila tingkat I .
cN2b	Metastasis ke glandula <i>mammae</i> internal ipsilateral tanpa metastasis ke daerah aksila.
cN3	Metastasis ke nodus aksila level III ipsilateral dengan atau tanpa level I dan/atau metastasis aksila tingkat II, atau metastasis ke internal ipsilateral glandula <i>mammae</i> dengan metastasis aksila tingkat I dan/atau tingkat II, atau metastasis ke glandula supraklavikula ipsilateral.
cN3a	Metastasis ke nodus aksila level III ipsilateral dengan atau tanpa level I dan/atau metastasis aksila tingkat II.
cN3b	Metastasis ke glandula <i>mammae</i> interna ipsilateral dengan tingkat I dan.atau metastatis aksila tingkat II.
cN3c	Metastasis ke nodus supraklavikula ipsilateral.

Sumber: (Hortobagyi et al., 2020)

Tabel 3. Metastasis Jauh: Stadium Anatomi (Klinis Dan Patologis)

Kategori M	Kriteria M
M0	Tidak ada bukti klinis atau pencitraan metastasis jauh.
cM0(i+)	Tidak ada bukti klinis atau pencitraan metastasis jauh, tetapi dengan sel tumor atau deposit berukuran 0,2mm terdeteksi dalam sirkulasi darah, sumsum tulang, atau jaringan nodus nonregional lainnya tanpa adanya tanda dan gejala klinis dan metastasis.

Kategori M	Kriteria M
cM1	Metastasis jauh berdasarkan temuan klinis atau pencitraan.
pM1	Metastasis jauh yang terbukri secara histologis pada organ padat atau jika dalam nonregional nodus, metastasis berukuran <0,2mm.

Sumber: (Hortobagyi et al., 2020)

Tabel 4. Stadium Anatomis Keseluruhan

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Stadium 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
Stadium IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stadium IIIC	T4	N2	M0
	Semua T	N3	M0
Stadium IV	Semua T	Semua N	M1

Sumber: (Hortobagyi et al., 2020)

2.3 *Menarche*

2.3.1 Definisi

Menarche atau menstruasi pertama merupakan penanda awal dari kehidupan reproduksi seorang gadis yang memiliki arti penting bagi kesehatan seksual dan reproduksi remaja (Wahab et al., 2020). *Menarche* menunjukkan inisiasi siklus menstruasi yang rata-rata terjadi pada usia 12 hingga 14 tahun. Menurut (Yu et al., 2020) terjadi penurunan usia *menarche* yang sebagian besar dipengaruhi oleh faktor genetik, tren ini mencerminkan peran lingkungan dalam inisiasi haid.

Hipofisis bekerja secara progresif dan mulai melakukan sekresi *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan *Luteinizing Hormone* (LH) lebih banyak yang memulai *menarche* atau siklus menstruasi bulanan (Hall, 2019). Siklus menstruasi adalah siklus pola berulang dari perubahan struktur endometrium yang biasanya berdurasi 28 hari namun pada sebagian perempuan dapat berlangsung singkat atau lebih sesuai dengan kondisi kesuburannya (Hall, 2019; Martini, 2018). Hormon gonadotropik kelenjar hipofisis anterior menginisiasi sekitar 8 hingga 12 folikel baru untuk memulai perkembangan di ovarium dengan siklus setiap 18 hari. Setiap folikel yang berhasil matang dan melakukan ovulasi pada hari ke-14 setelah siklus seks. Selama pertumbuhan folikel ini bersamaan dengan sekresi estrogen (Hall, 2019).

Setelah masa ovulasi, sel-sel sekretorik yang terdapat di folikel berovulasi dan akan berkembang menjadi korpus luteum yang menyekresi sejumlah besar kedua hormon utama perempuan yaitu progesteron dan estrogen. Lalu dua minggu kemudian, korpus luteum berdegenerasi, sedangkan hormon ovarium, yaitu estrogen dan progesteron akan berkurang jumlahnya lalu akan terjadi menstruasi. Keadaan ini akan diikuti dengan siklus ovarium yang baru (Hall, 2019).

2.3.2 Faktor yang Mempengaruhi *Menarche*

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Febrianti, 2017) terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi kejadian *menarche*, yaitu:

a. Status Gizi

Status gizi dipengaruhi oleh asupan makanan yang tidak seimbang antara asupan kebutuhan dan kecukupan yang menyebabkan timbulnya masalah gizi, baik gizi lebih maupun kurang. Konsumsi asupan makanan berlebih akan berakhir dengan penambahan jumlah lemak yang dapat menyebabkan kegemukan hingga obesitas. Pola makan yang salah dengan kecenderungan tinggi lemak akan meningkatkan berat badan yang berbanding lurus dengan meningkatnya status gizi. Status gizi berkaitan dengan asupan yang dikonsumsi, hal tersebut disebabkan oleh asupan akan mempengaruhi hormon yang memiliki peran dalam perkembangan hormon seksual, seperti progesteron, estrogen, FSH, dan LH. Hormon yang dibuat oleh sel lemak adalah leptin, leptin memiliki pengaruh terhadap kadar *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) serta dapat berpengaruh terhadap kadar sekresi LH. Leptin memiliki andil dalam proses maturasi dari oosit yang merangsang pematangan ovum yang merupakan hasil dari ovarium.

b. Paparan Media Massa

Paparan berulang yang tertangkap oleh penglihatan dan pendengaran akan ditangkap sinyalnya oleh korteks serebri, sistem limbik, serta bagian persarafan lain. Sinyal tersebut dapat berupa pesan serta isyarat melalui mekanisme implus saraf yang akan diteruskan ke hipotalamus. Rangsangan dengan pola terus-menerus menimbulkan memori yang lama sehingga terjadi rangsangan terhadap kelenjar penghasil hormon seksual, yaitu hipofisis anterior yang memiliki pengaruh terhadap perkembangan seksual secara biologis. Rangsangan audio maupun visual seperti, adegan berciuman, film dewasa, atau hal yang meningkatkan keingintahuan tentang seks.

c. Konsumsi *Fast Food*

Fast food meski dapat disajikan secara cepat, jenis makanan ini memiliki kandungan garam dan lemak yang tinggi namun rendah pada kandungan serat. Perubahan pola makan kebaratan yang mengandung banyak kalori, lemak, dan kolesterol dapat meningkatkan masalah gizi lebih.

2.4 Kontrasepsi

2.4.1 Definisi

Kontrasepsi berasal dari kata kontra yang berarti melawan atau mencegah, sedangkan konsepsi merupakan berjumpanya antara sel telur yang matang dengan sperma yang akan menginisiasi terjadinya kehamilan. Kontrasepsi memiliki konsep kerja dengan mencegah terbuahnya sel telur oleh sel sperma. Kontrasepsi merupakan program dari Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional (BKKBN) yang merupakan upaya pengelolaan kelahiran anak, jarak, dan usia ideal melahirkan, pengelolaan kehamilan melalui promosi, perlindungan dan bantuan sesuai dengan hak reproduksi untuk terwujudnya keluarga berkualitas (D. D. Anggraini et al., 2021).

2.4.2 Kontrasepsi Hormonal

Kontrasepsi hormonal merupakan kontrasepsi dengan komposisi kombinasi estrogen seperti etilenestradiol dan satu dari beberapa steroid C₁₉ dengan aktivitas progesteron berupa noretindron atau hanya progestin (Narulita & Prihatin, 2017) komposisi kontrasepsi hormonal didasarkan pada progestin saja atau pada kombinasi progesteron dan estrogen (Casado-Espada et al., 2019). Bentuk sediaan kontrasepsi hormonal adalah:

2.4.2.1 Oral

Kontrasepsi hormonal sediaan oral berbentuk pil kombinasi diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu:

a. Monofasik

Monofasik merupakan pil yang tersedia dalam kemasan 21 tablet dengan komposisi hormon aktif estrogen atau progestin dalam dosis yang sama, 7 tablet tanpa komposisi hormon aktif. Pil ini mengandung 20-35 μg etilenestradiol dan merupakan pil yang paling umum untuk digunakan. Komposisi tablet ini terdiri atas 21 tablet dengan masing-masing terkandung 2 mg *cypterone acetate* dan 0,03 mg etilenestradiol serta 7 tablet plasebo (Narulita & Prihatin, 2017).

b. Bifasik

Pil jenis bifasik tersedia dalam kemasan 21 tablet yang didalamnya terkandung etilenestradiol 35 μg , dan pada 10 tablet pertama terkandung progesteron 0,5mg dan pada 11 tablet berikutnya terkandung progesteron sebanyak 1 mg dan 7 mg diantaranya tanpa hormon aktif . (Kusumawardani, 2016). Komposisi kontrasepsi oral ini terdiri dari 16 tablet putih yang berisikan estradiol valerate 2 mg dan 12 tablet merah muda yang terkandung campuran dari 2 mg estradiol valerate serta 1mg *cyproterone acetate* (Narulita & Prihatin, 2017).

c. Trifasik

Tersedia dalam 21 tablet per kemasan, memiliki komposisi hormon aktif estrogen/progestin dalam 3 dosis dengan pembagian 7 tablet tanpa hormon aktif. Pil Trifasik bertujuan untuk mengurangi dosis total steroid selama 21 hari, pada waktu yang sama kerjanya juga menyamakan fluktuasi estrogen dan progesteron yang khas terjadi pada saat siklus menstruasi.

Setiap kemasan terdiri atas 28 tablet yang terdiri atas 6 tablet kuning tua dengan komposisi 0,03 mg etilenestradiol dan 0,05mg levonorgestrel; 5 tablet putih dengan komposisi 0,04mg

etilenestradiol dan 0,075 mg levonorgestrel; 10 tablet kuning dengan komposisi 0,03 mg etilenestradiol dan 0,0125 mg levonorgestrel; serta 7 tablet *innert* merah dengan komposisi 31,835 mg laktosa.

2.4.2.2 Injeksi

Kontrasepsi dengan registrasi injeksi diklasifikasikan menjadi dua, yaitu (BKKBN, 2017) :

1. Suntik KB Kombinasi

Terdapat dua jenis suntik KB kombinasi/ suntik KB 1 bulanan, yaitu komposisi 5 mg estradiol sipionat dan 25 mg depo medroksiprogesteron asetat atau 5 mg estradiol valetrat dan 50 mg noretindron enantat yang diregistrasikan secara intramuskular setiap empat minggu sekali (Akbar, 2020).

2. Suntik KB Progestin

Kontrasepsi injeksi progestin yaitu *depot medroksiprogesteron asetat* (DMPA) diregistrasikan secara injeksi intramuskular dalam dosis tunggal sebesar 150 mg diberikan selama 12 minggu satu kali (Susilowati, 2011).

2.4.2.3 Implant/susuk KB

Implan atau susuk KB merupakan alat kontrasepsi dengan bentuk batang kecil yang terbuat dari plastik yang memiliki komposisi hormon progestin, dipasang di bawah lapisan kulit (subkutan) pada lengan atas bagian samping dalam (BKKBN, 2017).

Jenis-jenis implant:

1. Norplan

Terdiri dari 6 kapsul dengan komposisi 216 mg levonorgestrel dengan panjang implant 34mm dan diameter 2,4 mm.

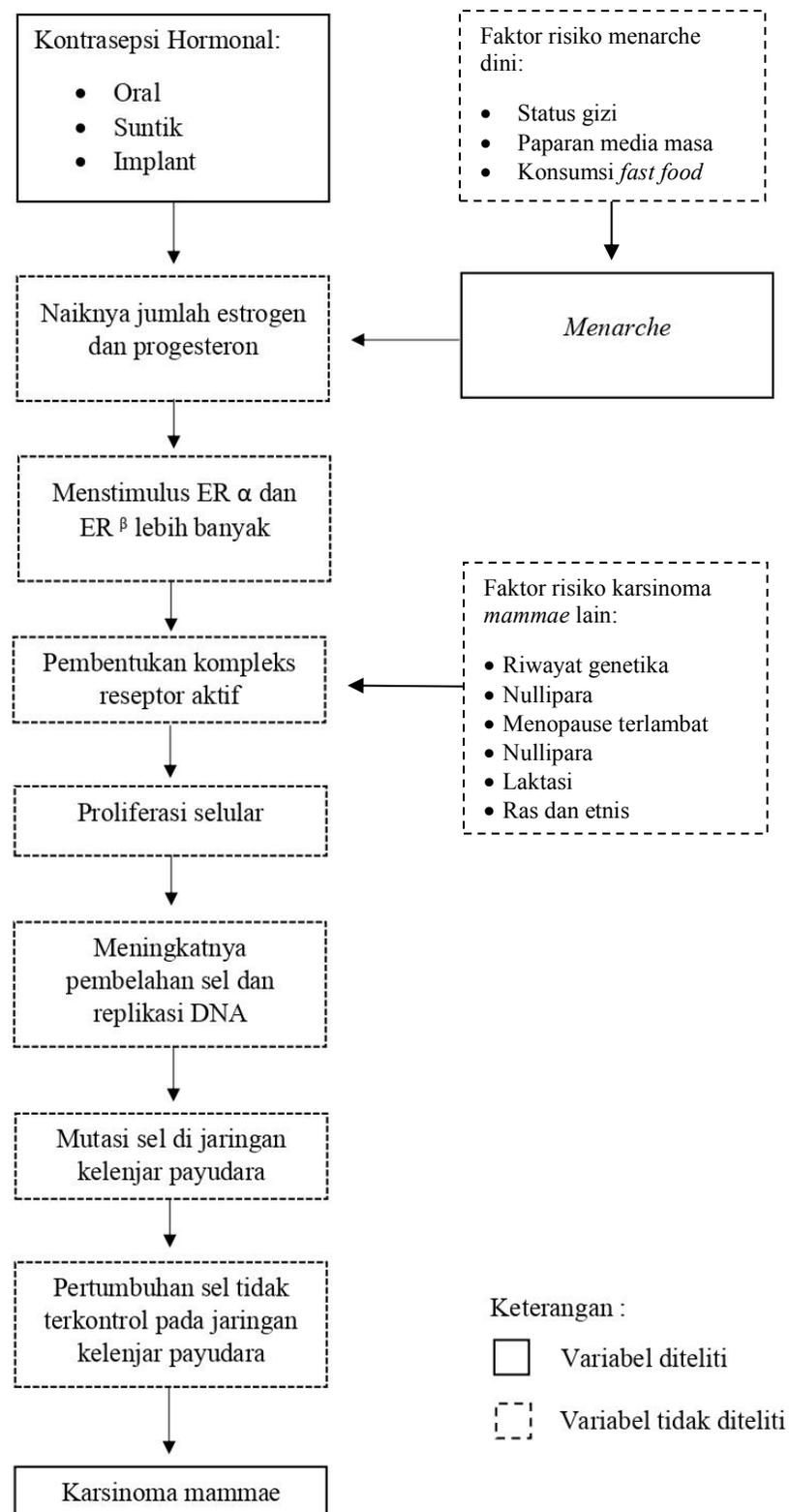
2. Implanon

Merupakan implan sepanjang 40 mm dengan diameter 20 mm dengan komposisi 68 mg 3-ketodesogestrel.

3. Jadena atau Norplant II

Merupakan dua batang implant yang berisi levonogestrel.

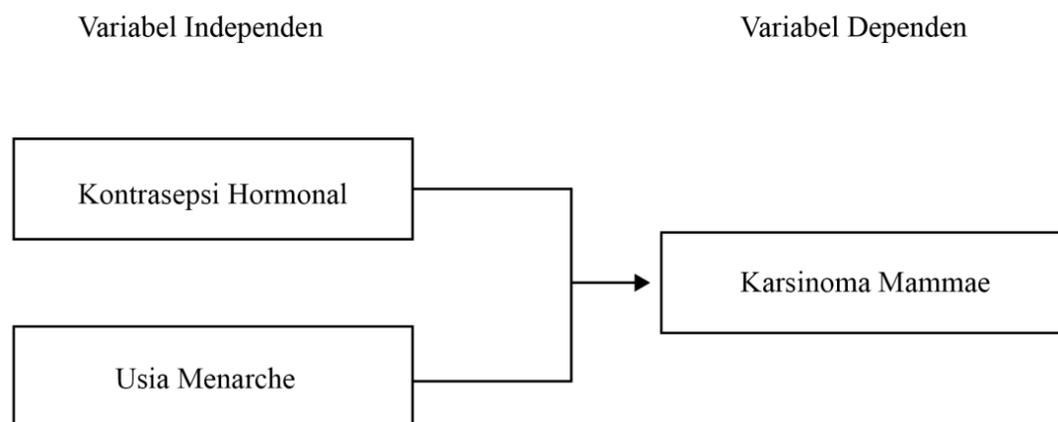
2.5 Kerangka Teori



Gambar 11. Kerangka Teori

Narulita & Prihatin, 2017; Hall, 2019; Sun et al., 2017; Suparman & Suparman 2014.

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 12. Kerangka Konsep

(D. W. Anggraini, 2018)

2.7 Hipotesis

Berdasarkan uraian di atas, hipotesis penelitian ini adalah:

1. H_0 : Kontrasepsi hormonal bukan merupakan faktor risiko kejadian karsinoma *mammae*.
 H_1 : Kontrasepsi hormonal merupakan faktor risiko kejadian karsinoma *mammae*.
2. H_0 : Usia *menarche* bukan merupakan faktor risiko kejadian karsinoma *mammae*.
 H_1 : Usia *menarche* merupakan faktor risiko kejadian karsinoma *mammae*.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan analitik observasional dengan desain penelitian *case control* yang bersifat retrospektif. Penelitian *case control* adalah rancangan penelitian dengan tujuan untuk mengetahui faktor risiko dengan kejadian penyakit. Retrospektif adalah penelitian analitik yang menyangkut bagaimana faktor risiko dipelajari dengan cara mengidentifikasi pada saat ini, kemudian faktor risiko diidentifikasi adanya atau terjadinya pada waktu lampau.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

3.2.1 Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Poli Bedah Onkologi, Poli Kebidanan dan Ginekologi, dan Bagian Rekam Medis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Provinsi Lampung.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Januari 2023.

3.3 Subjek Penelitian

3.3.1 Populasi

3.3.1.1 Populasi Kasus

Populasi kasus pada penelitian ini adalah pasien wanita yang terdiagnosis karsinoma *mammae* di Rumah Sakit Umum Daerah dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari 2022 – Desember 2022.

3.3.1.2 Populasi Kontrol

Populasi kontrol pada penelitian ini adalah pasien wanita yang sedang melakukan pemeriksaan di Poli Kebidanan dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Daerah dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari – Desember 2022.

3.3.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.3.2.1 Inklusi

Inklusi didefinisikan sebagai subjek pada penelitian yang dapat mewakili sampel penelitian dan memenuhi kriteria yang telah ditentukan. Kriteria inklusi pada penelitian ini, yaitu:

a. Kriteria Kasus

- i. Responden merupakan pasien wanita usia produktif 20-49 tahun.
- ii. Responden terdiagnosis klinis karsinoma *mammae*.
- iii. Data responden tercatat di Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

b. Kriteria Kontrol

- i. Responden merupakan wanita yang sedang melakukan pemeriksaan di Poli Kebidanan dan Ginekologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
- ii. Responden tidak terdiagnosis karsinoma *mammae* atau keganasan pada organ lain.

3.3.2.2 Eksklusi

Kriteria eksklusi merupakan subjek yang tidak dapat dimasukkan ke dalam sampel karena tidak memenuhi kriteria yang telah ditentukan. Kriteria eksklusi pada penelitian ini, yaitu:

- a. Responden terdiagnosis karsinoma metastasis pada organ lain.
- b. Responden telah menopause saat terdiagnosis karsinoma *mammae* pada *grade* akhir .

3.3.3 Teknik Sampling

Teknik sampel yang digunakan pada penelitian ini dilakukan secara berurutan (*consecutive sampling*), yaitu setiap pasien yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian sampai kurun waktu tertentu sehingga jumlah pasien yang diperlukan terpenuhi. Subjek penelitian adalah pasien karsinoma *mammae* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

3.3.4 Besar Sampel

Pada penelitian kasus kontrol menggunakan rumus sampel berikut (Hardisman, 2021):

$$n = \frac{\{Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1 Q_1 + P_2 Q_2}\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan:

n = Jumlah subjek teliti

Z_{α} = Deviat baku alfa,
dengan nilai α ditetapkan 5% maka Z_{α} dua arah 1,96

Z_{β} = Deviat baku beta,
Dengan nilai β ditetapkan 10% maka Z_{β} dua arah 1,28

P = Proporsi kasus yang diteliti pada populasi. Nilai 34,30% atau 0,34 (KEMENKES, 2019)

P_1 = Proporsi subjek pada kelompok kasus. Nilai 43,2% atau 0,43 (Hasnita et al., 2019)

P_2 = Proporsi subjek pada kelompok control. Nilai 19,4% atau 0,19 (Hasnita et al., 2019)

Q = 1 - P
= 1 - 0,34 = 0,66

Q_1 = 1 - P_1
= 1 - 0,43 = 0,57

Q_2 = 1 - P_2
= 1 - 0,19 = 0,81

Perhitungan jumlah sampel :

$$n = \frac{\{Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1 Q_1 + P_2 Q_2}\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$n = \frac{\{1,96 \sqrt{2(0,34)(0,66)} + 1,28 \sqrt{(0,43)(0,57) + (0,19)(0,81)}\}^2}{(0,43 - 0,19)^2}$$

$$n = \frac{\{1,96 \sqrt{2(0,2244)} + 1,28 \sqrt{(0,245 + 0,153)}\}^2}{(0,24)^2}$$

$$n = \frac{\{1,96 \sqrt{0,448} + 1,28 \sqrt{(0,398)}\}^2}{0,0576}$$

$$n = \frac{\{(1,31 + 0,8064)\}^2}{0,0576}$$

$$n = \frac{\{2,1196\}^2}{0,0576}$$

$$n = 77,9$$

$$n = 78$$

Besar sampel adalah sejumlah 78 responden dengan perbandingan kelompok kontrol dan kasus adalah 1:1. Untuk menghindari *drop out*, sampel ditambah sebanyak 10 %, maka pada sampel kasus dan kontrol masing-masing berjumlah 86 responden. Sehingga dalam penelitian ini ditubuhkan sampel sejumlah 172 responden (Budiati & Duarsa, 2012).

1. Besar Sampel Kelompok Kasus

Pasien wanita terdiagnosis karsinoma *mammae* di Poli Bedah Onkologi RSUD dr. H. Abdul Moeloek sejumlah 86 orang.

2. Besar Sampel Kelompok Kontrol

Pasien wanita di Poli Kebidanan dan Ginekologi RSUD dr. H. Abdul Moeloek sejumlah 86 orang.

3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Independen

Variabel independen dalam penelitian ini adalah riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche*.

3.4.2 Variabel Dependen

Variabel dependen dalam penelitian ini adalah kejadian karsinoma *mammae*.

3.5 Definisi Operasional

Definisi operasional variabel adalah penjelasan lengkap dari variabel penelitian tentang apa dan bagaimana pengukurannya. Komponen yang terdapat pada definisi operasional adalah nama variabel dan definisi pada penelitian tersebut, cara pengukurannya, alat ukur yang digunakan, hasil pengukuran, dan skala ukurnya (Hardisman, 2021). Definisi operasional penelitian ini akan dijelaskan oleh tabel berikut.

Tabel 5. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Sumber Data	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Independen					
Riwayat Pemakaian Kontrasepsi Hormonal	Kontrasepsi hormonal terdiri atas pil, minipil, suntik, dan implant (Anggraini, 2018).	Kuesioner	Format pengumpulan data.	1= tidak menggunakan alat kontrasepsi hormonal. 2= menggunakan alat kontrasepsi hormonal.	Nominal
Usia <i>Menarche</i>	Usia responden pada saat pertama kali mengalami menstruasi (Wahab et al., 2020).	Kuesioner	Format pengumpulan data.	1= tidak berisiko (>12 tahun) 2= berisiko (\leq 12 tahun).	Nominal

Variabel	Definisi	Sumber Data	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Dependen					
Kejadian Karsinoma <i>Mammae</i>	Terdiagnosisnya pasien secara pemeriksaan histopatologis terhadap karsinoma <i>mammae</i> (PERABOI, 2020).	Rekam Medis	Hasil diagnosis dari data rekam medis pasien.	1= Tidak (Tidak terdiagnosis Ca <i>Mammae</i>). 2= Ya (Terdiagnosis Ca <i>Mammae</i>).	Nominal

3.6 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam pengumpulan data adalah kuesioner yang akan dibagikan di Poli Bedah Onkologi dan Poli Kebidanan dan Ginekologi RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Kuesioner yang digunakan diambil dari penelitian oleh (Nadhila, 2017) dengan judul *Hubungan Pemakaian Kontrasepsi Hormonal Terhadap Kejadian Kanker Mammae pada Usia di Bawah 35 Tahun di RSUP. H. Adam Malik* yang telah teruji validitasnya.

3.7 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian merupakan tahap yang akan dilakukan untuk mengumpulkan data dengan tujuan untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan yang diajukan dalam penelitian ini.

1. Pengajuan judul penelitian
2. *Presurvey* dan pembuatan proposal
3. Seminar proposal
4. Pengajuan *ethical clearance*
5. Pengajuan surat penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek
6. Pengambilan data
Pengambilan data kelompok kasus dilakukan dengan cara melakukan pelacakan keberadaan pasien karsinoma *mammae* periode Januari-

Desember 2022 dengan menggunakan rekam medis yang tercatat dan tersimpan di Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Data yang akan diambil dari rekam medis adalah data pribadi termasuk nomor telepon pasien serta data mengenai diagnosis karsinoma *mammae*. Langkah selanjutnya adalah menghubungi pasien tersebut untuk selanjutnya menanyakan hal yang tidak tercatat dalam rekam medis. Kelompok kontrol dilakukan pengambilan data berupa kuesioner di Poli Kebidanan dan Ginekologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

7. Pengolahan data
8. Interpretasi hasil pada seminar hasil

3.8 Pengolahan dan Analisis Data

3.8.1 Pengolahan Data

1. Pemeriksaan data (*editing*)

Pemeriksaan data dilakukan dengan tujuan untuk meneliti kelengkapan, kesinambungan, dan keseragaman data.
2. Pemberian kode (*coding*)

Pemberian kode dilakukan dengan tujuan untuk melabeli kode pada data sehingga memudahkan dalam pengelompokan data.
3. Pemasukan data (*entry data*)

Pemasukan data dilakukan dengan cara memindahkan data yang telah didapat ke dalam aplikasi komputer untuk kemudian dianalisis.
4. Pembersihan data (*cleaning data*)

Pembersihan data dilakukan dengan cara melakukan pengecekan kembali terhadap data yang telah dimasukkan ke dalam aplikasi komputer.
5. Penyusunan data (*tabulating data*)

Penyusunan data dilakukan dengan tujuan mempermudah penjumlahan dan pendataan untuk disajikan dan dianalisis.

3.8.2 Analisis Data

Analisis yang digunakan pada penelitian ini adalah analisis univariat dan bivariat. Data yang didapatkan dari instrumen penelitian untuk analisis faktor karsinoma *mammae* pada penelitian ini adalah rekam medis yang dimiliki oleh responden dan lembar jawaban kuesioner.

3.8.2.1. Analisis Univariat

Analisis univariat bertujuan untuk menjelaskan atau mendeskripsikan karakteristik setiap variabel penelitian. Analisis ini menghasilkan distribusi frekuensi dalam bentuk persentase dari tiap variabel.

3.8.2.2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat pada penelitian ini digunakan untuk mengetahui hubungan variabel independen dengan variabel dependen. Penelitian ini menggunakan uji statistik *chi-square* dengan tingkat kepercayaan 95% dan $\alpha = 0,05$. Penelitian ini menguji hubungan antara kontrasepsi hormonal dan usia *menarche* dengan kejadian karsinoma *mammae* menggunakan uji statistik *chi-square*.

Secara epidemiologis, *Odds Ratio* merupakan probabilitas dari dua kejadian yang bertolak belakang pada faktor yang sama. Nilai *OR* didapatkan dari pembagian nilai *OR* pada kelompok kasus dan kelompok kontrol (Hardisman, 2021). Adapun penarikan kesimpulan dari *OR*, yaitu:

- a. $OR > 1$, dengan syarat rentang *lower* dan *upper* nilai *Confidence Interval* (CI) > 1 maka faktor risiko menyebabkan sakit.
- b. $OR = 1$, faktor risiko paparan bersifat netral yang mana risiko kelompok terpapar sama dengan kelompok tidak terpapar untuk menjadi sakit.
- c. $OR < 1$, dengan syarat rentang *lower* dan *upper* nilai *Confidence Interval* (CI) < 1 maka faktor paparan menjadi faktor protektif atau pencegah terjadinya sakit.

3.9 Etik Penelitian

Penelitian ini tidak memerlukan intervensi pada sampel penelitian karena data yang digunakan adalah data rekam medis dan riwayat pasien. Pelaksanaan penelitian menggunakan *ethical clearance* yang didapatkan dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 93/UN26.18/PP.05.02.00/2023. Identitas sampel pada penelitian akan dirahasiakan dan tidak akan dilakukan publikasi tanpa seizin responden penelitian.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Pada penelitian ini ditemukan sejumlah 342 pasien karsinoma *mammae* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada tahun 2022.
2. Jenis kontrasepsi hormonal yang dipakai oleh responden, yaitu suntik kombinasi, suntik progesterin, implan, serta pil. Jenis kontrasepsi hormonal yang paling banyak ditemukan adalah jenis pil.
3. Karsinoma *mammae* memiliki risiko sebesar 2,533 kali dibandingkan tidak memiliki riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal.
4. Terdapat risiko sebesar 2,049 kali pada responden dengan riwayat usia *menarche* dini.

5.2 Saran

1. Bagi peneliti selanjutnya, disarankan melakukan penelitian dengan desain penelitian yang berbeda dan memperhatikan faktor-faktor lain yang berhubungan dengan metastasis kanker payudara.
2. Penelitian ini diharapkan menjadi sarana pembelajaran akan risiko karsinoma *mammae* terhadap usia *menarche* dan pemakaian kontrasepsi hormonal sehingga diharapkan dapat dilakukan prevensi dan sosialisasi dari pihak RSUD. Dr. Hi. Abdul Moeloek Provinsi Lampung untuk sebagai upaya mengurangi prevalensi karsinoma *mammae*.

DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society. 2022. Breast Cancer What is breast cancer ? *American Cancer Society*. Cancer Facts and Figures Atlanta, Ga: American Cancer Society, 1–19. <http://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>
- Anda, P., Adiputra, T., Putu, N., Pande, A., & Dewi, A. 2018. Gambaran stadium dan jenis histopatologi kanker payudara di Subbagian Bedah Onkologi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015-2016. 9(1), 80–84.
- Anggraini, D. D., Hapsari, W., Hutabarat, J., Nardina, E. A., Sinaga, L. R. V, Sitorus, S., Azizah, N., Argaheni, N. B., & Samaria, D. 2021. Pelayanan Kontrasepsi. Yayasan Kita Menulis.
- Anggraini, D. W. 2018. Hubungan Pemakaian Kontrasepsi Hormonal Dengan Kejadian Kanker Payudara di RSUP DR. Sardjito Yogyakarta. [Skripsi]. Yogyakarta : Poltekes Kesehatan Yogyakarta.
- Anwar, R. 2005. Teori Sederhana Prosedur Pemilihan Uji Hipotesis. Statistik Untuk Kedokteran Dan Kesehatan, 26.
- Arafah, A. B. R., & Notobroto, H. B. 2018. Faktor Yang Berhubungan Dengan Perilaku Ibu Rumah Tangga Melakukan Pemeriksaan Payudara Sendiri (Sadari). *The Indonesian Journal of Public Health*, 12(2), 143.
- Ash, R., Morton, D. A., & Scott, S. A. 2013. *The Big Picture : Histology*. USA: McGraw Hill.
- Awaliyah, N., Pradjatmo, H., & Kusnanto, H. 2017. Pemakaian kontrasepsi hormonal dan kejadian kanker payudara di rumah sakit Dr . Sardjito. *Berita Kedokteran Masyarakat (BKM Journal of Community Medicine and Public Health)*, 33(10), 487–494.
- Bareppady, S., & Nayak, S. 2019. Relation of Menarche, and Breast and Ovarian Cancer in Women. *Journal of Health and Allied Sciences NU*, 09(02), 76–80.
- Barret, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. L. 2012. *Fisiologi Kedokteran Ganong (24th ed.)*. Jakarta:McGraw Hill.
- BKKBN. 2017. Aman dan Sehat Menggunakan Kontrasepsi. *Bkkbn*, 53(9), 1689–1699.

- Budiati, E., & Duarsa, A. B. S. 2012. Kondisi Rumah dan Pencemaran Udara Dalam Rumah Sebagai Faktor Risiko Kejadian Pneumonia Balita Condition and Air Pollution of the House as Risk Factors for Pneumonia in Toddlers. *Jurnal Kedokteran Yarsi*, 20(2), 87–101.
- Casado-Espada, N. M., de Alarcón, R., de la Iglesia-Larrad, J. I., Bote-Bonaecha, B., & Montejo, Á. L. (2019). Hormonal contraceptives, female sexual dysfunction, and managing strategies: A review. *Journal of Clinical Medicine*, 8(6), 1–22.
- Dewi, G. A. T., & Hendrati, L. Y. 2015. Analisis risiko kanker payudara berdasar riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 3(1), 12–23.
- Esserman, L., & Bonnie, N. 2018. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer - UpToDate. UpToDate, 8.
- Febrianti, R. 2017. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Menarche Dini Pada Siswi Kelas Vii Di Mtsn Model Padang Tahun 2017. *UNES Journal of Scientech Research*, 2(1), 73–84.
- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppapapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T. C., & Ren, G. 2018. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes and Diseases*, 5(2), 77–106.
- Goldberg, M., D'Aloisio, A. A., O'Brien, K. M., Zhao, S., & Sandler, D. P. 2020. Pubertal timing and breast cancer risk in the Sister Study cohort. *Breast Cancer Research*, 22(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01326-2>
- Hall, J. E., & Guyton, A. C. 2019. *Guyton dan Hall: Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (13th ed.)*. Jakarta: Elsevier.
- Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., Rohan, T., Friedenreich, C. M., Calle, E. E., Gapstur, S. M., Patel, A. V., Coates, R. J., Liff, J. M., Talamini, R., Chantarakul, N., Koetsawang, S., Rachawat, D., Marcou, Y., Kakouri, E., Duffy, S. W., Morabia, A., Schuman, L., Fukao, A. 2012. Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*, 13(11), 1141–1151.
- Hardisman. 2021. *Tanya Jawab Metodologi Penelitian Kesehatan*. Yogyakarta: Gosyen.
- Hasnita, Y., Harahap, W. A., & Defrin. 2019. Penelitian Pengaruh Faktor Risiko Hormonal pada Pasien Kanker Payudara di RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

Jurnal Kesehatan Andalas, 8(3), 522–528.

- Hayes, D. F. 2016. Factors that modify breast cancer risk in women. *Uptodate*, 7, 1–26.
- Hortobagyi, G. N., Connolly, J. L., Orsi, C. J. D., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S., Solin, L. J., Weaver, D. L., Winchester, D. J., & Giuliano, A. 2020. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*. In Definitions.
- Jameera Begam, A., Jubie, S., & Nanjan, M. J. 2017. Estrogen receptor agonists/antagonists in breast cancer therapy: A critical review. *Bioorganic Chemistry*, 71(February 2017), 257–274.
- Kalli, S., Semine, A., Cohen, S., Naber, S. P., Makim, S. S., & Bahl, M. 2018. American joint committee on cancer's staging system for breast cancer, eighth edition: What the radiologist needs to know. *Radiographics*, 38(7), 1921–1933.
- KEMENKES. 2019. *BEBAN KANKER*. Jakarta: Infodatin.
- Khadem, R., Mahdi, F., Ai-Mosawi, K., & Al-Janabi, A. A. H. S. 2020. The role of estrogen in breast cancer. *Biomedical and Biotechnology Research Journal*, 4(4), 293–296. https://doi.org/10.4103/bbrj.bbrj_59_20
- Khalis, M., Charbotel, B., Chajès, V., Rinaldi, S., Moskal, A., Biessy, C., Dossus, L., Huybrechts, I., Fort, E., Mellas, N., Elfakir, S., Charaka, H., Nejari, C., Romieu, I., & Rhazi, K. El. 2018. Menstrual and reproductive factors and risk of breast cancer: A case-control study in the Fez region, Morocco. *PLoS ONE*, 13(1), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191333>
- Mariahadi, E. V. 2012. Hubungan Antara Terjadinya Kanker Payudara dengan Pemakaian Kontrasepsi Hormonal dan Non Hormonal di RSUD dr. Soebandi Jember. [Skripsi]. Jember : Universits Jember.
- Matahari, R., Utami, F. P., & Sugiharti, S. 2018. *Buku Ajar Keluarga Berencana dan Kontrasepsi*. Jember: Pustaka Ilmu.
- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. 2019. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. In *Breast Cancer: Targets and Therapy* (Vol. 11)
- Mørch, L. S., Skovlund, C. W., Hannaford, P. C., Iversen, L., Fielding, S., & Lidegaard, Ø. 2017. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(23).
- Muhammad Ilham Aldika Akbar, B. A. T. H. H. 2020. *Ginekologi Praktis Komprehensif*. Surabaya : Airlangga University Press.

- Nadhila, D. C. 2017. Hubungan Pemakaian Kontrasepsi Hormonal Terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Usia Dibawah 35 tahun. [Skripsi]. Medan: USU.
- Narulita, E., & Prihatin, J. 2017. Kontrasepsi Hormonal Jenis, Fisiologi dan Pengaruhnya Bagi Rahim. Jember : UPT Penerbitan Universitas Jember.
- Nascimento, R. G. do, & Otoni, K. M. 2020. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology*, 30, 1–8. <https://doi.org/10.29289/25945394202020200024>
- Nasution, W. M., & Siregar, F. A. 2018. Pengaruh Pemakaian Kontrasepsi Hormonal dan Riwayat Keluarga terhadap Kejadian Kanker Payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2017. *Medika Respati*, 13(April).
- National Cancer Institute. 2022. Breast Cancer. [online]. Tersedia di: <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-cancer-institute-nci>.
- Nenclares, P., & Harrington, K. J. 2020. The biology of cancer. *Medicine (United Kingdom)*, 48(2), 67–72. doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.11.001
- Nurhayati, Arifin, Z., & Hardono. 2019. Analisis Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Payudara. *Holistik Jurnal Kesehatan*, 13(2), 175–185.
- Ovalle, W. K., & Nahirney, P. C. 2013. *Netter's Essential Histology* (2nd ed.). USA:Elsevier.
- PERABOI. 2020. Panduan Penatalaksanaan Kanker. Jakarta:PERABOI.
- Rahayu, S. A., & Arania, R. 2018. Hubungan Usia Dan Paritas Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Rsud Dr.H.Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2017. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*, 5(1), 44–50.
- Reed, M. E. M. C., Kutasovic, J. R., Lakhani, S. R., & Simpson, P. T. 2015. Invasive lobular carcinoma of the breast: Morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Research*, 17(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0519-x>
- Rondonuwu, I. A., Haroen, H., & Wantania, F. 2016. Profil Kanker Payudara Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Tahun 2013 – 2014. *e-CliniC*, 4(1). <https://doi.org/10.35790/ecl.4.1.2016.10972>
- Setiowati, D. A. I., Tanggo, E. H., & Soebijanto, R. I. 2016. Hubungan antara Pemakaian KB Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara di Poli Bedah Onkologi Satu Atap RSUD Dr. Soetomo 2015. *Indonesian Journal of Cancer*, 10(1), 11. <https://doi.org/10.33371/ijoc.v10i1.409>

- Sabel, M. 2021. Clinical manifestations, differential diagnosis, and clinical evaluation of a palpable breast mass - UpToDate. UpToDate, 1–16.
- Sawicka, E., Woźniak, A., Drąg-zalesińska, M., & Piwowar, A. 2019. Wpływ genotoksyczności estrogenów i ich metabolitów na patogenezę oraz progresję estrogenozależnego raka gruczołu sutkowego Effect of estrogens and their metabolites genotoxicity on the pathogenesis and progression of estrogen-dependent breast cancer. 909–919.
- Sobri, F. B., Azhar, Y., Wibisana, I. G., & Rachman, A. 2018. Manajemen terkini kanker payudara (2 ed.). CV Agung Seto.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P. P., & Zhu, H. P. 2017. Risk factors and preventions of breast cancer. In *International Journal of Biological Sciences* (Vol. 13, Issue 11).
- Syafri, M., Rachmawati, M., Dewi, R., & Istuti, I. 2015. Karakteristik Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Gambaran Histopatologi di RSUD Al-Ihsan Bandung Periode 2011-2015. *Prosiding Pendidikan Dokter*, 821–828.
- Suparman, E., 2014. Peran Estrogen Dan Progesteron Terhadap Kanker Payudara. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 6(3), 141–148.
- Susilowati, E. 2011. KB Suntik 3 (Tiga) Bulan Dengan Efek Samping Gangguan Haid Dan Penanganannya. *Majalah Ilmiah Sultan Agung*, 3(1), 1–11.
- Trabert, B., Sherman, M. E., Kannan, N., & Stanczyk, F. Z. 2019. Progesteron and breast cancer. *Endocrine Reviews*, 41(2), 320–344.
- Wahab, A., Wilopo, S. A., Hakimi, M., & Ismail, D. 2020. Declining age at menarche in Indonesia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 32(6), 1–9.
- Wahidin, M., Djuwita, R., & Adisasmita, A. 2018. Oral contraceptive and breast cancer risks: A case control study in six referral hospitals in Indonesia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(8), 2199–2203. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.8.2199>
- Wahyuni, F. A., Supadmi, W., & Yuniarti, E. (2021). Hubungan Karakteristik Pasien dan Rejimen Kemoterapi Terhadap Kualitas Hidup Pasien Kanker di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 3(2), 310–

316. <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i2.488>

White, N. D. 2018. Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 12(3), 224–226.

WHO. 2021. Breast Cancer. [online]. [diunduh 23 September 2022]. Tersedia di: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

Widya Kusumawardani, A. 2016. Pemakaian Kontrasepsi Pil Kombinasi Sebagai Faktor Risiko Kejadian Preeklamsia / Eklamsia Pada Ibu Bersalin di DIY Tahun 2015. *Kebidanan Poltekkes Kemenkes Yogyakarta*, 1(2012), 2012–2013.

Yang, P. J., Hou, M. F., Ou-Yang, F., Tsai, E. M., & Wang, T. N. 2022. Association of early-onset breast cancer with body mass index, menarche, and menopause in Taiwan. *BMC Cancer*, 22(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09361-2>.

Yu, E. J., Choe, S. A., Yun, J. W., & Son, M. 2020. Association of Early Menarche with Adolescent Health in the Setting of Rapidly Decreasing Age at Menarche. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 33(3), 264–270.