

## Usia Hamil Pertama Sebagai Prediktor Kadar Estradiol Wanita Usia Subur Penderita Kanker Payudara

Nirmala Sari<sup>1</sup>, Sukmayenti<sup>2</sup>, Putri Engla Pasalina<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup> Prodi DIII Kebidanan, Fakultas Vokasi, Universitas Baiturrahmah, Jl Bypass Km 15 Aie Pacah Padang, 25176

Email: [nirmalasari@jurkeb.unbrah.ac.id](mailto:nirmalasari@jurkeb.unbrah.ac.id)<sup>1</sup>, [sukmayenti24@gmail.com](mailto:sukmayenti24@gmail.com)<sup>2</sup>, [putripasalina@gmail.com](mailto:putripasalina@gmail.com)<sup>3</sup>

### Abstrak

Kanker adalah penyebab kematian kedua secara global, 9,6 juta kematian, atau 1 dari 6 kematian pada tahun 2018. Kanker payudara penyebab kematian pertama pada wanita di dunia, tahun 2020 terdapat 2,3 juta wanita terdiagnosis kanker payudara dan 685.000 kematian. Hingga akhir tahun 2020 terdapat 7,8 juta wanita hidup didiagnosis menderita kanker payudara dalam waktu 5 tahun terakhir. Estrogen memiliki efek signifikan pada pertumbuhan, diferensiasi dan berfungsinya jaringan payudara. Salah satu faktor yang meningkatkan risiko kanker payudara adalah usia ibu hamil anak pertama yang cenderung melibatkan jalur hormonal dari organ reproduksi wanita. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan usia hamil anak pertama dengan kadar estradiol wanita usia subur penderita kanker payudara di Padang. Desain penelitian ini adalah cross sectional dengan populasinya wanita usia subur penderita kanker payudara. Pengumpulan data dilakukan dengan wawancara menggunakan kuesioner untuk variabel usia ibu, sedangkan kadar estradiol diperiksa dengan metode Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Pengujian statistik menggunakan uji Man Whitney. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan antara usia hamil anak pertama dengan kadar estradiol wanita usia subur kanker payudara di Padang ( $p > 0,05$ ). Saran untuk peneliti selanjutnya dapat melakukan pemeriksaan kadar estradiol dengan faktor risiko kanker payudara lainnya.

**Kata Kunci:** Usia Hamil Pertama, Estradiol, Kanker Payudara

### *First Gestational Age as A Predictor of Estradiol Levels in Woman of Childbearing Age with Breast Cancer*

### Abstract

Cancer is the second leading cause of death globally, 9.6 million deaths, or 1 in 6 deaths in 2018. Breast cancer is the first cause of death for women in the world, in 2020 there are 2.3 million women diagnosed with breast cancer and 685,000 deaths. Until the end of 2020 there were 7.8 million living women diagnosed with breast cancer in the last 5 years. Estrogen has a significant effect on the growth, differentiation and functioning of breast tissue. One of the factors that increases the risk of breast cancer is the age of the mother with her first child, which tends to involve the hormonal pathways of the female reproductive organs. The purpose of this study was to determine the relationship between gestational age of the first child and estradiol levels in women of childbearing age with breast cancer in Padang. The design of this study was cross sectional with a population of women of childbearing age with breast cancer. Data collection was carried out by interview using a questionnaire for the mother's age variable, while estradiol levels were examined using the Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. Statistical testing using the Man Whitney test. The results showed that there was no significant relationship between the gestational age of the first child and the estradiol levels of women of childbearing age with breast cancer in Padang ( $p > 0.05$ ). Suggestions for future researchers can check estradiol levels with other breast cancer risk factors.

**Keywords:** Age of First Pregnancy, Estradiol, Breast Cancer

## PENDAHULUAN

Kanker adalah penyebab kematian kedua global, terhitung sekitar 9,6 juta kematian, atau 1 dari 6 kematian pada tahun 2018. Pada wanita, kanker payudara merupakan penyebab kematian pertama di dunia, tahun 2020 terdapat 2,3 juta wanita yang terdiagnosis kanker payudara dan 685.000 kematian. Hingga akhir tahun 2020 terdapat 7,8 juta wanita hidup yang didiagnosis menderita kanker payudara dalam waktu 5 tahun terakhir. Kejadian Kanker payudara di Indonesia yaitu 58.256 kejadian, diikuti kanker serviks 32.469, kanker paru 30.023, kanker hati 18.468 dan kanker nasopharinx sebanyak 17.992 (IARC, 2018; WHO, 2022).

Tujuan WHO Global Breast Cancer Initiative (GBCI) untuk mengurangi kematian akibat kanker payudara global sebesar 2,5% per tahun, sehingga mencegah 2,5 juta kematian akibat kanker payudara secara global antara tahun 2020 dan 2040. Mengurangi kematian akibat kanker payudara global sebesar 2,5% per tahun akan mencegah 25% kematian akibat kanker payudara pada tahun 2030 dan 40% pada tahun 2040. Tiga pilar untuk mencapai tujuan tersebut adalah promosi kesehatan untuk deteksi dini, diagnosis tepat waktu dan manajemen kanker payudara yang komprehensif (WHO, 2022).

Faktor risiko kanker payudara diantaranya faktor risiko hormonal yaitu usia awal menstruasi, usia hamil pertama, dan menyusui. Kejadian ini cenderung melibatkan jalur yang berhubungan secara hormonal dalam jangka panjang (Oh, 2017; Mørch, 2017).

Dua mekanisme yang mungkin memberikan dukungan untuk hubungan antara hormon steroid ovarium dan risiko kanker payudara. Pertama, estrogen alami (estrone dan estradiol) dilaporkan bersifat mutagenik dan karsinogenik melalui mekanisme genotoksik-pembentukan deproduktif estrogen – DNA oleh reaksi katekol estrogen kuinon dengan DNA. Kedua, mekanisme juga dapat melibatkan efek stimulasi estrogen dan progesteron pada proliferasi sel di payudara, berpotensi melalui sel induk tumor payudara (Lovett, 2017; DeSantis, 2017).

Estrogen memiliki efek signifikan pada pertumbuhan, diferensiasi dan berfungsinya jaringan payudara. Perkembangan tumor payudara sering tergantung pada aksi hormon

seks yaitu estrogen, progesteron dan androgen yang menunjukkan sejumlah besar efek biologis dalam kondisi seluler normal dan abnormal. Sel-sel stroma payudara dapat memodulasi pertumbuhan sel-sel payudara normal dan neoplastik, dan dapat mengeluarkan faktor-faktor pertumbuhan setelah stimulasi oleh hormon endogen (Danish, 2018).

Kadar estrogen yang tinggi dan paparan estrogen dalam waktu lama meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Estrogen memiliki setidaknya dua peran penting dalam karsinogenesis kanker payudara. Peran tersebut melalui interaksi  $17\beta$ -Estradiol, yang merupakan bentuk estrogen utama, dengan ER (estrogen reseptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ ) yang menyebabkan proliferasi jaringan payudara normal maupun pada tumor serta melalui metabolit estrogen yang mengakibatkan mutasi gen dan menghasilkan radikal bebas yang dapat merusak DNA (Soewoto, 2018; Danish, 2018).

Paparan estrogen yang lama dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara, hal ini karena estrogen dapat meningkatkan tingkat mitosis dengan memicu proliferasi sel payudara dan menghambat terjadinya apoptosis. Peningkatan mitosis inilah yang kemudian meningkatkan terjadinya mutasi gen saat replikasi DNA (*deoxyribonucleid acid*). Estrogen juga membentuk kumpulan jaringan adipose yang kemudian akan mengekspresikan CYP19 (aromatase). CYP19 akan menginduksi konversi peripheral dari androgen menjadi estrogen, yang kemudian menyebabkan jumlah estrogen akan semakin meningkat. Begitu pula dengan kecepatan mitosis sel payudara (Femmy, 2022; Syarlina, 2019).

Selama kehamilan prolaktin akan banyak di sekresi, dan dipengaruhi oleh hormon lain seperti estrogen, progesterone, human placenta lactogen, dan cortisol untuk merangsang pertumbuhan payudara. Hal ini dapat menyebabkan jaringan payudara untuk berdiferensiasi dengan cepat dan proliferasi yang cepat pada epithelium payudara. Risiko kanker payudara akan berkurang pada kehamilan dan paritas yang tinggi hingga setengah dari risiko wanita yang tidak pernah melahirkan anak (DeSantis, 2017).

Kehamilan pertama di usia kurang dari 30 tahun mengurangi risiko kanker payudara sebesar 25% dibandingkan dengan wanita yang belum pernah melahirkan. Hal ini terjadi karena

kehamilan dapat menyebabkan jaringan payudara untuk berdiferensiasi dengan cepat dan proliferasi yang cepat pada epithelium payudara. Tingginya wanita yang terlambat hamil dan tidak menyusui disebabkan oleh prevalensi fertilitas yang tinggi yaitu sebesar 48 juta pasangan dan 186 juta orang hidup dengan infertilitas secara global (Danish, 2018).

Beban kanker terus tumbuh secara global memberikan tekanan fisik, emosional, keuangan yang luar biasa pada individu, keluarga, komunitas, dan sistem kesehatan. Di Negara-negara yang sistem kesehatannya kuat, tingkat kelangsungan hidup penderita kanker payudara meningkat berkat deteksi dini yang dapat diakses, pengobatan berkualitas, dan perawatan kelangsungan hidup (WHO, 2017; WHO,2022).

RSUP M Djamil Padang merupakan rumah sakit rujukan tipe A. Data penderita kanker payudara selalu berfluktuasi setiap tahunnya namun prevalensi kanker payudara masih tinggi, pada tahun 2015 yaitu 972 kunjungan rawat jalan, meningkat drastis tahun 2016 yaitu 4.132 kunjungan rawat jalan dan 1.941 pada tahun 2017 (RSUP DR M Djamil 2018).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui usia hamil anak pertama dengan kadar estradiol wanita usia subur penderita kanker payudara di Padang.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan metode pendekatan Cross Sectional. Penelitian ini dilaksanakan di RSK Bedah Ropanasuri pada bulan September hingga Desember 2022. Populasi dalam penelitian ini adalah wanita usia subur penderita kanker payudara dengan jumlah sampel sebanyak 48 responden. Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan metode consecutive sampling. Pada subjek penelitian diberikan informed consent mengenai: tujuan penelitian, manfaat penelitian, cara penelitian, hak dan kewajiban subjek penelitian serta resiko sebagai subjek penelitian. Setelah subjek penelitian memahami informasi yang disampaikan, subjek penelitian diminta memberikan persetujuan tertulis. Pengambilan darah

sampel dilakukan setelah pasien diperiksa oleh dokter.

Pengumpulan data dilakukan dengan wawancara menggunakan kuesioner untuk variabel usia ibu hamil anak pertama. Sementara kadar hormone estradiol diperiksa dengan metode Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

Pengujian statistic dilakukan secara univariat dan bivariat. Uji bivariat dilakukan dengan menggunakan uji *Man Whitney*. (Dahlan, 2016)

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Distribusi Responden Berdasarkan Usia Hamil Pertama

Variabel	f	%
<b>Usia Hamil Pertama</b>		
Beresiko (≥ 30tahun)	6	12,5
Tidak Beresiko (< 30tahun)	42	87,5
Total	48	100,0

Berdasarkan tabel 1 sebagian kecil (12,5%) responden mengalami usia hamil pertama beresiko ( hamil pertama ≥ 30 tahun)

Tabel 2. Rerata Kadar Estradiol Responden

Variabel	Mean±SD (pg/ml)	Median (min-max)
<b>Kadar</b>	350,871 ±	295,312
<b>Estradiol</b>	214,038	(90,808 – 874,962)

Berdasarkan tabel 2 didapatkan rerata kadar estradiol responden 350,871 ± 214,038 pg/ml

Tabel 3. Usia Hamil Pertama dengan Kadar Estradiol Wanita Usia Subur Kanker Payudara

Variabel	Kadar Estradiol Median (minimum-maksimum) pg/ml	p
<b>Usia Hamil Pertama</b>		
Beresiko (≥30 thn)	219,796 (108,26-715,54)	0,3
Tidak Beresiko (<30 thn)	302,055 (90,808-874,96)	

Berdasarkan tabel 3 terdapat median kadar hormone estradiol pada wanita dengan usia hamil pertama ≥ 30 tahun (219,796 (108,26-715,54) pg.ml) lebih rendah dibandingkan

dengan kadar estradiol wanita dengan usia hamil pertama < 30 tahun (302,055 (90,808-874,96)pg/ml). Hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan antara usia hamil pertama dengan kadar hormone estradiol wanita usia subur penderita kanker payudara ( $p > 0,05$ ).

Penelitian ini sejalan dengan dengan penelitian yang dilakukan oleh Femmy (2022) pada 158 orang wanita kanker payudara yang juga menemukan tidak ada hubungan antara usia saat kehamilan pertama dengan kejadian kanker payudara reseptor estrogen positif di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya ( $p=0,074$ ).

Penelitian ini juga sama dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Rusdyah tidak adanya hubungan antara interval waktu usia saat menarche dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara pada responden dengan rentang usia 30-39 tahun ( $p=0,122$ ).

Teori menyatakan bahwa wanita yang belum pernah hamil sebelum usia 30 tahun dapat meningkatkan risiko perkembangan kanker payudara. Usia hamil anak pertama diatas 30 tahun dilaporkan dapat meningkatkan risiko perkembangan kanker payudara karena lebih lama terpapar dengan hormon estrogen dibandingkan wanita yang memiliki anak pada saat usia dibawah 30 tahun. (Hutahaeen, 2021). Hal ini dikarenakan jarak waktu antara usia menarche dengan kehamilan pertama terjadi peningkatan signifikan hormon estrogen tiap terjadinya siklus menstruasi. Diperkirakan periode diantara usia menarche dan usia kehamilan pertama terjadi ketidakseimbangan hormone dan jaringan payudara sangat peka terhadap hal tersebut sehingga periode ini merupakan permulaan dari perkembangan kanker payudara (Femmy, 2022).

Paparan estrogen yang lama dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara, hal ini karena estrogen dapat meningkatkan tingkat mitosis dengan memicu proliferasi sel payudara dan menghambat terjadinya apoptosis. Peningkatan mitosis inilah yang kemudian meningkatkan terjadinya mutasi gen saat replikasi DNA (*deoxyribonucleid acid*). Estrogen juga membentuk kumpulan jaringan adipose yang kemudian akan mengekspresikan CYP19 (aromatase). CYP19 akan menginduksi konversi peripheral dari androgen menjadi

estrogen, yang kemudian menyebabkan jumlah estrogen akan semakin meningkat. Begitu pula dengan kecepatan mitosis sel payudara. (Femmy, 2022; Fard 2018) Namun, teori tersebut tidak sesuai dengan hasil penelitian ini karena kadar estradiol tidak semata hanya dipengaruhi oleh usia hamil anak pertama, namun juga dipengaruhi oleh faktor lainnya yang dapat mempengaruhi kadar estradiol penderita kanker payudara.

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan tidak terdapat hubungan signifikan antara usia hamil pertama dengan kadar hormone estradiol wanita usia subur penderita kanker payudara.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi dan memfasilitasi pelaksanaan penelitian ini, yaitu kepada Kemendikbudristek, Universitas Baiturrahmah, Rumah Sakit Khusus Bedah Ropanasuri dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

## DAFTAR PUSTAKA

- Dahlan, MS. 2016. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan: Deskriptif, Bivariat dan multivariat. Epidemiologi Indonesia: Jakarta. pp 61-78, 92-105, 165-169
- Danish, S., Ahmed, H., Idrees, F., Ahsan, M., Khanam, A., Sultan, N., & Akhter, N. 2018. Association of serum leptin with serum estradiol in relation to breast carcinogenesis : A comparative case-control study between pre- and postmenopausal women Association of serum leptin with serum estradiol in relation to breast carcinogenesis : a comparative case-control study between pre- and postmenopausal women. Turkish Journal of Medical Sciences. Doi.org/10.3906/sag-1704-10
- DeSantis, Carol E., Jiemin Ma, Ann Goding Sauer, Lisa A. Newman, and Ahmedin Jemal. 2017. "Breast Cancer Statistics, 2017, Racial Disparity in Mortality by

- State.” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. pp. 1–10. Doi: 10.3322/caac.21412.
- Fard, Tahmasebi Z., Rouhollah, F., & Nafisi, N. 2018. Serum Liver Proteins and 17  $\beta$  Estradiol in Postmenopausal Women with Breast Cancer. *Research in Molecular Medicine*, 6(4), 48–58. <https://doi.org/10.18502/rmm.v6i4.4803>
- Femmy, Jennifer. 2022. Hubungan antara usia saat kehamilan pertama dengan kejadian kanker payudara reseptor estrogen positif di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya. Skripsi. Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
- Hutahaean, A., Qodir, N., Fadilah, M., Umar, M., & Roflin, E. (n.d.). 2021. Gambaran Risiko Hormonal Pasien Kanker Payudara di RSMH Palembang. *Agustus*, 10(8), 2021. <https://doi.org/10.24843.MU.2021.V10.i8.P07>
- International Agency for Research on Cancer. 2018. Latest global cancer data : Cancer burden rises to 18 . 1 million new cases and 9 . 6 million cancer deaths in 2018 Latest global cancer data : Cancer burden rises to 18 . 1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018, (September), 13-15. Retrieved from [http://www.iarc.fr/en/mediacentre/pr/2018/pdfs/pr263\\_E.pdf](http://www.iarc.fr/en/mediacentre/pr/2018/pdfs/pr263_E.pdf)
- Lovett, J. L., Chima, M. A., Wexler, J. K., Arslanian, K. J., Friedman, A. B., Yousif, C. B., & Strassmann, B. I. 2017. Oral contraceptives cause evolutionarily novel increases in hormone exposure. *Evolution, Medicine, and Public Health*. pp. 97–108. Doi: 10.1093/emph/eox009
- 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*. pp. 2228–2239. Doi: 10.1056/NEJMoa1700732
- Oh, H., Eliassen, A. H., Beck, A. H., Rosner, B., Schnitt, S. J., Collins, L. C., Tamimi, R. M. 2017. Breast cancer risk factors in relation to estrogen receptor, progesterone receptor, insulin-like growth factor-1 receptor, and Ki67 expression in normal breast tissue. *Npj Breast Cancer*. Doi: 10.1038/s41523-017-0041-7
- Soewoto, W., Mudigdo, A., Aryandono, T., & Dirgahayu, P. 2018. Correlation between duration of estrogen exposure with grading of breast cancer. *Bali Med J*, 7(3), 778–781. <https://doi.org/10.15562/bmj.v7i3.1211>
- Syarlina, R., Suchitra, A., & Arif Harahap, W. 2019. Hubungan Interval Waktu Antara Usia Menarche Dan Usia. In *Jurnal Kesehatan Andalas* (Vol. 8, Issue 1). <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
- RSUP DR. M DJAMIL. 2018. Data Rekam Medis Kejadian Kanker Payudara. Tahun 2014-2017
- WHO. 2022. Age standardized (World) incidence rates, breast, all ages. (n.d.). <https://doi.org/10.8>
- World Health Organization. 2017. Cancer Country Profiles: Indonesia. *Cancer Country Profiles*.