

**GAMBARAN KLINIS PASIEN**  
***FIBROADENOMA MAMMAE* TERKAIT OBESITAS**

**SKRIPSI**



**Oleh :**

**SASKIA PUTRI NISRINA ZULKARNAIN**

**1808260132**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**  
**MEDAN**  
**2022**

**GAMBARAN KLINIS PASIEN**  
***FIBROADENOMA MAMMAE* TERKAIT OBESITAS**

**Skripsi ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk**  
**Memperoleh Kelulusan Sarjana Kedokteran**



**Oleh :**

**SASKIA PUTRI NISRINA ZULKARNAIN**

**1808260132**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**MEDAN**

**2022**

**i**

### HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar

Nama : Saskia Putri Nisrina Zulkarnain

NPM : 1808260132

Judul Skripsi : Gambaran Klinis Pasien *Fibroadenoma Mammae*

Terkait Obesitas

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 10 Februari 2022



Saskia Putri Nisrina Zulkarnain



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488  
Website : [www.umsu.ac.id](http://www.umsu.ac.id) E-mail : [rektor@umsu.ac.id](mailto:rektor@umsu.ac.id)  
Bankir : Bank Syariah Mandiri, Bank Bukopin, Bank Mandiri, Bank BNI 1946, Bank Sumut

**HALAMAN PENGESAHAN**

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : SASKIA PUTRI NISRINA ZULKRNAIN  
NPM : 1808260132  
Judul : GAMBARAN KLINIS PASIEN *FIBROADENOMA MAMMAE*  
TERKAIT OBESITAS

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(dr. Rini Syahrani Harahap, M. Ked (PA), Sp.PA)

Penguji 1

Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M. Ked (PA), Sp. PA

Penguji 2

(dr. Ery Suhaymi, S.H., M.H., M.Ked (Surg), Sp. B, FINACS, FICS)

Dekan FK-UMSU



(dr. Siti Maslana Siregar, Sp.THT-KL(K))  
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter  
FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)  
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 10 Februari 2022

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warohmatullahiwabarokatuh

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala limpahan hidayah-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“Gambaran Klinis Pasien Fibroadenoma Mammae Terkait Obesitas”**

Alhamdulillah, sepenuhnya penulis menyadari bahwa selama penyusunan dan penelitian skripsi ini, penulis banyak mendapat dukungan, bimbingan, arahan dan bantuan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini. Ilmu, kesabaran dan ketabahan yang diberikan semoga menjadi amal kebaikan baik di dunia maupun di akhirat. Adapun tujuan didalam penulisan ini adalah untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU).

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih serta penghormatan yang sebesar-besarnya atas segala bimbingan dan bantuan yang telah diberikan dalam penyusunan skripsi kepada:

1. dr. Siti Masliana sp.THT KL(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. dr. Desi Isnayanti, M.PD.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter
3. dr. Rini Syahrani Harahap, M.Ked (PA), Sp.PA selaku dosen pembimbing, yang telah mengarahkan dan memberikan bimbingan, terutama selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
4. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked (PA), Sp.PA yang telah bersedia menjadi dosen penguji satu dan memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
5. dr. Ery Suhaimi, S.H., M.H., M.Ked (Surg), Sp.B, FINACS, FICS yang telah bersedia menjadi dosen penguji dua dan memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.

6. Seluruh staf civitas RSU. Mitra Medika Amplas dan RSU Haji Medan selaku tempat penelitian.
7. Orang tua saya yang teramat saya sayangi, surga saya, Ayahanda Zulkarnain dan Ibunda Khairunnisa yang telah memberikan dukungan materi dan moral.
8. Adikku Rasya Zulkarnain yang turut memberikan semangat pada saat pengerjaan skripsi dan seluruh keluarga besar yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.
9. Teman teman penulis Amelia Amanda, Dina Yasmina Nst, Chairiyah Atiqah, Maulia Utari, Avira Wirandha, yang telah membantu saya sedari awal saya memasuki dunia perkuliahan.
10. Sigit Prasetyo, Risky Ananda Hsb, Zulhilmi, Deny Hidayatullah, yang telah membantu memberikan keceriaan pada penulis.
11. Teman saya Anggrainy Barus, Yusmawati Yusran, Rizka Arief Nst yang telah memberikan waktu luang untuk diskusi skripsi ini.
12. Teman-teman sejawat 2018 yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu, kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan. Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 10 Februari 2022

Penulis

Saskia Putri Nisrina Zulkarnain

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK  
KEPENTINGAN AKADEMI**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Saskia Putri Nisrina Zulkarnain

NPM : 1808260132

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul : *Gambaran Klinis Pasien Fibroadenoma Mammae* Terkait Obesitas.

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 10 Februari 2022

Yang Menyatakan,

Saskia Putri Nisrina Zulkarnain

## ABSTRAK

Latar belakang: Obesitas merupakan suatu penyakit yang di tandai dengan adanya akumulasi lemak abnormal atau berlebihan pada jaringan adiposa yang dapat menjadi risiko bagi kesehatan. Pada wanita muda, obesitas dapat berdampak menjadi tumor jinak payudara. Tumor jinak payudara yang paling umum ditemukan adalah *fibroadenoma mammae* (FAM). *Fibroadenoma mammae* (FAM) di defenisikan sebagai tumor jinak payudara berupa benjolan yang dapat digerakkan (mobile), berbatas tegas, berkonsistensi padat kenyal. Penyakit tumor jinak payudara lebih sering dijumpai pada wanita usia muda dan pasca-menopause, hal ini berkaitan dengan kadar estrogen yang tinggi dalam darah yang merupakan faktor risiko dari timbulnya benjolan pada payudara. Angka Indeks Massa Tubuh (IMT) yang tinggi tampaknya menjadi faktor risiko substansial untuk pengembangan FAM, terutama pada perempuan usia muda. Penelitian lainnya telah menunjukkan IMT tinggi dikaitkan dengan pola histopatologi FAM aktif yang mencerminkan stimulasi estrogenik; oleh karena itu, menyimpulkan bahwa peningkatan IMT merupakan faktor risiko yang signifikan dari pembentukan FAM. **Tujuan:** penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran klinis pada pasien *fibroadenoma mammae* terkait obesitas. **Metode:** penelitian ini menggunakan metode deskriptif menggunakan data sekunder dari rekam medis dan data primer berupa wawancara pasien pada rekam medik. **Hasil:** pada penelitian ini terdapat gambaran klinis berupa usia, mayoritas pada kelompok dewasa awal (51,9%). Berdasarkan usia menarche, siklus haid dan durasi haid dijumpai kelompok terbanyak normal. Sementara itu, mayoritas pasien mengalami nyeri ringan pada nyeri haid (63,0%) dan nyeri payudara (63,0%). Pada ukuran tumor paling banyak dijumpai dengan ukuran  $\leq 3$ cm (59,3%), dengan konsistensi kenyal (100,0%). Proporsi indeks massa tubuh pada penelitian ini paling banyak pada kelompok obesitas I sebanyak 48,1%. **Kesimpulan:** Karakteristik fibroadenoma mammae berdasarkan usia, mayoritas pada kelompok dewasa awal. Berdasarkan usia menarche, siklus haid dan durasi haid dijumpai kelompok terbanyak normal. Sementara itu, mayoritas pasien mengalami nyeri ringan pada nyeri haid dan nyeri payudara. Pada ukuran tumor paling banyak dijumpai dengan ukuran  $\leq 3$ cm, dengan konsistensi kenyal. Proporsi indeks massa tubuh pada penelitian ini paling banyak pada kelompok obesitas I.

**Kata kunci:** *Fibroadenoma mammae*, FAM, obesitas

## **ABSTRACT**

*Background: Obesity is a disease characterized by abnormal or excessive fat accumulation in adipose tissue which can be a health risk. In young women, obesity can lead to benign breast tumors. The most common benign breast tumor is fibroadenoma mammae (FAM). Fibroadenoma mammae (FAM) is defined as a benign breast tumor in the form of a lump that can be moved (mobile), well-defined, with a firm consistency. Benign breast tumors are more common in young and post-menopausal women, this is related to high levels of estrogen in the blood which is a risk factor for breast lumps. A high body mass index (BMI) appears to be a substantial risk factor for the development of FAM, especially in young women. Other studies have shown high BMI is associated with a histopathological pattern of active FAM reflecting estrogenic stimulation; therefore, concluded that increased BMI was a significant risk factor for the formation of FAM.*

***Purpose:** This study aims to determine the clinical manifestations in patients with fibroadenoma mammae associated obesity. **Method:** this research uses a descriptive method using secondary data from medical records and primary data in the form of patient interviews in medical records. **Results:** in this study there was a clinical manifestations in the form of age, the majority in the early adult group (51.9%). Based on the age of menarche, menstrual cycle and duration of menstruation, the most groups were found to be normal. Meanwhile, the majority of patients experienced mild pain in menstrual pain (63.0%) and breast pain (63.0%). The most common tumor size was  $\leq 3$ cm (59.3%), with a springy consistency (100.0%). The proportion of body mass index in this study was mostly in the obese group I as much as 48.1%. **Conclusion:** Characteristics of mammary fibroadenoma by age, the majority in the early adult group. Based on the age of menarche, menstrual cycle and duration of menstruation, the most groups were found to be normal. Meanwhile, the majority of patients experienced mild pain in menstrual pain and breast pain. The most common tumor size is  $\leq 3$ cm in size, with a springy consistency. The proportion of body mass index in this study was mostly in the obese group I.*

**Keywords:** *Fibroadenoma mammae, FAM, obesity*

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vi
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT .....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1 Tujuan Umum .....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1 Bagi Peneliti .....	4
1.4.2 Bagi Masyarakat .....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Obesitas .....	5

2.1.1 Defenisi .....	5
2.1.2 Epidemiologi .....	5
2.1.3 Faktor Risiko .....	6
2.1.4 Diagnosis .....	6
2.2 <i>Fibroadenoma Mammae</i> .....	8
2.2.1 Defenisi .....	8
2.2.2 Epidemiologi .....	8
2.2.3 Faktor Risiko .....	9
2.2.4 Etiologi .....	10
2.2.5 Patogenesis dan Patologi Molekular .....	10
2.2.6 Diagnosis .....	11
2.2.7 Tatalaksana.....	14
2.2.8 Prognosis .....	15
2.3 Korelasi Antara Obesitas dengan <i>Fibroadenoma Mammae</i> .....	15
2.3.1 Faktor Genetik dan Hormonal .....	15
2.3.2 Faktor Gaya Hidup ( <i>lifestyle</i> ).....	16
2.3.3 Faktor Diet .....	17
2.3.4 Obesitas dengan <i>Fibroadenoma Mammae</i> .....	17
2.4 Kerangka Teori .....	20
2.5 Kerangka Konsep.....	20
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>21</b>
3.1 Defenisi Operasional .....	21

<b>3.2 Jenis Penelitian .....</b>	<b>24</b>
<b>3.3 Waktu dan Tempat .....</b>	<b>24</b>
<b>3.3.1 Waktu Penelitian .....</b>	<b>24</b>
<b>3.3.2 Tempat Penelitian .....</b>	<b>25</b>
<b>3.4 Populasi dan Sampel .....</b>	<b>25</b>
<b>3.4.1 Populasi .....</b>	<b>25</b>
<b>3.4.2 Sampel .....</b>	<b>25</b>
<b>3.4.3 Prosedur Pengambilan dan Besar Sample.....</b>	<b>25</b>
<b>3.4.3.1 Pengambilan Data .....</b>	<b>25</b>
<b>3.4.3.2 Besar Sampel .....</b>	<b>26</b>
<b>3.4.4 Kriteria Inklusi.....</b>	<b>26</b>
<b>3.4.5 Kriteria Eksklusi .....</b>	<b>26</b>
<b>3.4.6 Identifikasi Variabel .....</b>	<b>26</b>
<b>3.5 Teknik Pengumpulan Data .....</b>	<b>26</b>
<b>3.6 Pengolahan dan Analisis Data .....</b>	<b>27</b>
<b>3.6.1 Pengolahan Data .....</b>	<b>27</b>
<b>3.6.2 Analisis Data.....</b>	<b>27</b>
<b>3.7 Kerangka Kerja.....</b>	<b>28</b>
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>29</b>
<b>4.1 Hasil.....</b>	<b>29</b>
<b>4.2 Distribusi frekuensi karakteristik pasien Fibroadenoma Mammae berdasarkan usia, usia menarche, siklus haid, durasi haid, nyeri haid, nyeri payudara, ukuran tumor, konsistensi dan obesitas .....</b>	<b>29</b>

<b>4.3 Pembahasan .....</b>	<b>31</b>
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>38</b>
<b>5.1 Kesimpulan .....</b>	<b>38</b>
<b>5.2 Saran .....</b>	<b>38</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>39</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>44</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1 Mammografi FAM.....</b>	<b>11</b>
<b>Gambar 2 Homogen, Hypoechoic, Lesi Lobulasi Halus dari FAM...12</b>	
<b>Gambar 3A Diff-Quick Smear menunjukkan agregat epitel bercabang yang kohesif diselingi oleh ruang luminal sekunder, inti ovoid yang tersebar di latar belakang .....</b>	<b>13</b>
<b>Gambar 3B Pewarnaan Papanicolau menunjukkan populasi sel epitel dengan diselingi inti mioepitel ovoid.....</b>	<b>13</b>
<b>Gambar 4 Eksisi menunjukkan FAM .....</b>	<b>14</b>
<b>Gambar 5 Jalur pensinyalan yang di aktifkan oleh leptin yang di induksi obesitas .....</b>	<b>19</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2.1 Klasifikasi Berat Badan Lebih dan Obesitas berdasarkan IMT Menurut WHO Kriteria Asia Pasifik .....</b>	<b>7</b>
<b>Tabel 3.1 Defenisi Operasional .....</b>	<b>21</b>
<b>Tabel 4.1 Distribusi frekuensi karakteristik pasien FAM berdasarkan usia, usia menarche, siklus haid, durasi haid, nyeri haid, nyeri payudara, ukuran tumor, konsistensi dan obesitas .....</b>	<b>29</b>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Obesitas merupakan suatu penyakit yang di tandai dengan adanya akumulasi lemak abnormal atau berlebihan pada jaringan adiposa yang dapat menjadi risiko bagi kesehatan. Obesitas dapat terjadi pada setiap umur. Pada tahun 2016, *World Health Organization* mendata pada anak (18 tahun) angka kejadian obesitas sebanyak 650 juta orang.<sup>1</sup>

Pada tahun 2015-2016 di Amerika Serikat, prevalensi obesitas pada orang dewasa sebesar 39,8% dan pada usia muda sebesar 18,5%. Prevalensi pada kelompok usia 2-5 tahun sebesar 13,9%, pada kelompok usia 6-11 tahun sebesar 18,4%, pada kelompok umur 12-19 tahun sebesar 20,6% dan pada kelompok usia  $\geq 20$  tahun sebesar 39,6%.<sup>2</sup>

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar 2018, prevalensi obesitas pada kelompok usia dewasa ( $\geq 18$  tahun) di Indonesia sebesar 21,8% dan di Sumatera Utara sebesar 31,06%. Laporan hasil Profil Kesehatan Sumatera Utara pada tahun 2017, prevalensi obesitas di Sumatera Utara sebesar 1,51% (84.686 orang) dan prevalensi tertinggi terdapat di Kota Tebing Tinggi yaitu (11,94%) sedangkan di Medan prevalensi obesitas sebesar 1,31%.<sup>3</sup>

Dampak buruk akibat obesitas pada wanita terjadi pada setiap tahap siklus kehidupan seorang wanita. Pada wanita muda, obesitas dapat berdampak menjadi tumor jinak payudara. Tumor jinak payudara adalah pertumbuhan jaringan yang abnormal pada payudara dan bersifat tidak menyebar.<sup>4</sup> Tumor jinak payudara yang paling umum ditemukan adalah *fibroadenoma mammae* (FAM). *Fibroadenoma mammae* (FAM) di definisikan sebagai tumor jinak payudara

berupa benjolan yang dapat digerakkan (mobile), berbatas tegas, berkonsistensi padat kenyal.<sup>5</sup>

Data mengenai FAM di Indonesia masih terbatas, namun di perkirakan pada tahun 2011, terdapat 100 yang telah mengindap tumor jinak payudara. Data yang diperoleh dari Rumah Sakit Umum Daerah Semarang pada tahun 2013 di bulan Januari jumlah pasien FAM sebanyak 79 orang. Pada bulan Februari jumlah pasien FAM meningkat menjadi 106 orang. Pada bulan Maret jumlah pasien FAM menurun menjadi 42 orang.<sup>5</sup>

Data dari Rekam Medik RS Santa Elisabeth Medan melaporkan 103 kasus FAM pada tahun 2007-2011. Pada tahun 2007 ditemukan 5 kasus, tahun 2008 ditemukan 25 kasus, tahun 2009 dan 2010 masing masing ditemukan 23 kasus dan tahun 2011 ditemukan 27 kasus.<sup>6</sup>

Faktor lingkungan dan gaya hidup merupakan faktor risiko terbesar dari tumor payudara yaitu 90-95%. Termasuk didalamnya pola makan sebesar 30-35%, merokok sebesar 25-30 % dan mengonsumsi alkohol sekitar 4-6%. Penyakit tumor jinak payudara lebih sering dijumpai pada wanita usia muda dan pasca-menopause, hal ini berkaitan dengan kadar estrogen yang tinggi dalam darah yang merupakan faktor risiko dari timbulnya benjolan pada payudara.<sup>4</sup>

Angka Indeks Massa Tubuh (IMT) yang tinggi tampaknya menjadi faktor risiko substansial untuk pengembangan FAM, terutama pada perempuan usia muda.<sup>7</sup> Dalam studi tentang faktor risiko pada awal kehidupan, wanita yang melaporkan ukuran tubuh pada masa kanak-kanak yang lebih besar secara konsisten terbukti memiliki hubungan terhadap kejadian FAM.<sup>8</sup> Dalam sebuah penelitian terhadap 1.717 pasien, kejadian FAM memuncak pada kelompok indeks massa tubuh 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>.<sup>9</sup> Penelitian lainnya telah menunjukkan IMT tinggi dikaitkan dengan pola histopatologi FAM aktif yang mencerminkan stimulasi estrogenik; oleh karena itu, menyimpulkan bahwa peningkatan IMT merupakan faktor risiko yang signifikan dari pembentukan FAM.<sup>7</sup>

Selain itu, wanita dengan diagnosis FAM memiliki tingkat diagnosis kanker payudara 74% lebih tinggi daripada wanita tanpa diagnosis. Riwayat penggunaan kontrasepsi oral dan usia saat diagnosis FAM merupakan faktor risiko transisi dari FAM ke kanker payudara. Wanita yang lebih tua yang terdiagnosis FAM yang dikonfirmasi dengan biopsi lebih mungkin untuk kemudian mengalami kanker payudara. Peningkatan risiko penyakit ganas bersamaan pada wanita yang lebih tua yang didiagnosis dengan FAM juga telah dilaporkan sebelumnya.<sup>8</sup>

Sudah banyak penelitian sejenis ditemukan di mesin pencari internet, namun di Sumatera Utara khususnya Medan belum ditemukan penelitian seperti ini, sehingga peneliti merasa perlu untuk mengetahui bagaimana hubungan obesitas dengan *Fibroadenoma mammae* pada Rumah Sakit yang berada di Medan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan sebelumnya, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Bagaimana karakteristik klinis pasien *fibroadenoma mammae* terkait obesitas?”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui gambaran klinis pada pasien *fibroadenoma mammae*.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Yang menjadi tujuan khusus penelitian ini adalah

1. Mengetahui karakteristik pasien *fibroadenoma mammae* di RS meliputi usia, usia menarche, siklus haid, durasi haid (lama haid), nyeri haid, nyeri payudara sebelum/sesaat haid, ukuran tumor dan konsistensi.
2. Mengetahui proporsi Indeks Massa Tubuh pada pasien *Fibroadenoma Mammae* pada RSU Haji Medan dan RS Mitra Medika Amplas.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Dengan adanya penelitian ini peneliti dapat menambah pengetahuan tentang FAM serta selanjutnya dapat menjadi acuan sebagai mahasiswa klinik dan dokter umum dalam melakukan pemeriksaan, diagnostik, dan pencegahan pada penderita FAM.

### **1.4.2 Bagi Masyarakat**

Dengan mengetahui informasi gambaran klinis dan karakteristik FAM masyarakat dapat mengetahui dan mengupayakan deteksi dini untuk memperkecil kemungkinan mengalami FAM

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Obesitas**

##### **2.1.1 Defenisi**

Obesitas di definisikan sebagai suatu penyakit yang ditandai dengan adanya penimbunan jaringan lemak tubuh secara berlebihan pada tubuh.<sup>10</sup> Interpretasi pasien dengan IMT lebih dari 25 kg/m<sup>2</sup> dan 30kg/m<sup>2</sup> dianggap kelebihan berat badan atau obesitas. Pasien yang memiliki IMT antara 18,5-25 kg/m<sup>2</sup> di interpretasikan sebagai normal, dan mereka yang kurang dari 18,5 kg/m<sup>2</sup> dianggap berat badan kurang.<sup>11</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Pada tahun 2016, *World Health Organization* (WHO) mendata sekitar 650 juta dari total >1.9 miliar penduduk dewasa berumur lebih dari 18 tahun mengalami berat badan berlebih. Secara keseluruhan pada tahun 2016, sekitar 13% dari populasi penduduk dewasa mengalami obesitas dengan 11% laki laki dan 15% perempuan.<sup>12</sup>

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar 2018, prevalensi obesitas pada kelompok usia dewasa ( $\geq 18$  tahun) di Indonesia sebesar 21,8%. Peringkat pertama tertinggi terdapat di Provisnsi Sulawesi Utara sebesar 30,2%, peringkat kedua terdapat di Provinsi DKI Jakarta sebesar 29,8%, dan peringkat ketiga terdapat di Provinsi Kalimantan Timur sebesar 28,7%.<sup>3</sup>

Laporan hasil Profil Kesehatan Sumatera Utara pada tahun 2017, prevalensi obesitas di Sumatera Utara sebesar 1,51% (84.686 orang), prevalensi tertinggi terdapat di Kota Tebing Tinggi yaitu (11,94%) sedangkan di Medan prevalensi obesitas sebesar 1,31%.<sup>3</sup>

Hasil dari Profil Kesehatan Kota Medan tahun 2016 yang mengalami obesitas dengan usia  $\geq 15$  tahun sebesar 15,98% (1.766 orang) terdiri dari 779 orang laki laki dan 987 orang perempuan. Di Puskesmas Simalingkar Kecamatan Medan Tuntungan prevalensi obesitas dijumpai sebesar 16% (45 orang) terdiri dari 20 orang laki laki dan 25 orang perempuan.<sup>3</sup>

### 2.1.3 Faktor Risiko

Obesitas terjadi dikarenakan adanya ketidakseimbangan antara jumlah kalori yang masuk dengan jumlah kalori yang di keluarkan.<sup>13</sup> Faktor risiko yang menyebabkan terjadinya obesitas di antaranya yaitu tingkat pendidikan dan pekerjaan, asupan gizi, stress, aktivitas fisik, jenis kelamin serta usia. Analisis lanjutan data Riskesdas pada tahun 2007 di Jakarta, faktor risiko obesitas sentral yaitu usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, pendapatan per kapita, konsumsi makanan berlemak, dan gangguan mental. Lingkar perut juga dipengaruhi oleh lemak viseral, sehingga semakin tinggi persen lemak viseral maka semakin tinggi pula risiko untuk terkena obesitas sentral.<sup>14</sup>

Faktor lainnya yang dapat mempengaruhi adalah perubahan *lifestyle*, seperti konsumsi serat seperti buah dan sayur yang rendah, aktivitas fisik yang rendah, serta konsumsi alkohol yang tinggi.<sup>10</sup> Risiko setiap pasien dapat dikelompokkan lebih lanjut berdasarkan riwayat medis pribadi dan keluarga, riwayat psikiatri, dan pemeriksaan darah. Lingkar pinggang juga digunakan untuk pengukuran jaringan adiposa subkutan intraabdominal dan tubuh bagian atas. Beberapa pedoman memasukkannya sebagai faktor risiko selain IMT.<sup>15</sup>

### 2.1.4 Diagnosis

Obesitas dapat di klasifikasikan menggunakan berbagai metode, seperti indeks massa tubuh (IMT), *abdominal girth* (lingkar perut), dan *body fat %* (BF%) masing masing metode memiliki kelebihan dan kekurangannya.

a. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Survei laporan diri nasional seperti *The Behavioral Risk Factor Surveillance System* (BRFSS) menggunakan IMT untuk mengklasifikasikan status berat badan, sebagian besar karena kemudahan dan biaya minimal karena hanya menggunakan tinggi dan berat badan yang dilaporkan sendiri. Namun, kekurangannya tidak bisa membedakan antara lemak dan massa lemak bebas.<sup>10</sup> IMT merupakan indeks ukuran yang paling umum digunakan untuk populasi dan skrining klinis untuk obesitas. Pengukuran IMT meliputi berat badan dan tinggi badan. IMT dihitung sebagai berat badan seseorang dalam kilogram dibagi tinggi badan seseorang dalam meter kuadrat ( $\text{kg/m}^2$ ).<sup>16</sup>

Tabel 2.1 Klasifikasi Berat Badan Lebih dan Obesitas Berdasarkan IMT Menurut WHO Kriteria Asia Pasifik.<sup>17</sup>

Klasifikasi	IMT ( $\text{kg/m}^2$ )
Underweight	<18,5
Normal	18,5-22,9
Overweight	23,0-24,9
Obesitas I	25,0-29,9
Obesitas II	$\geq 30,0$

b. *Abdominal Girth* (lingkar perut)

*Abdominal girth* adalah pengukuran adipositas yang mempertimbangkan adipositas sentral, dapat dinilai sendiri dengan pita pengukur tetapi lebih akurat oleh pemeriksa yang terlatih. AG diukur oleh pemeriksa terlatih langsung pada kulit, pada lingkar paling sempit antara umbilicus dan prosesus xiphoideus sternum menggunakan pita pengukur seperti Gullick II. Pria dan wanita dengan lingkar perut dibawah 40 dan 35 inci masing masing di kategorikan memiliki berat badam normal. Jika >40 pada pria dan >35 pada wanita maka di kategorikan obesitas.<sup>11</sup>

c. Body Fat %

Sebaliknya *body fat%* dapat ditentukan dengan berbagai metode. Beberapa metode memerlukan peralatan yang relatif mahal dan diperiksa oleh yang terlatih seperti *Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)*, *hydrostatic weighing*, atau *air displacement plethysmography* (seperti Bod Pod). *Body fat%* juga dapat di tentukan dengan menggunakan *Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)*, yang menggunakan arus listrik untuk menentukan persentase berbagai jaringan di dalam tubuh. Pria dan wanita dengan persentase lemak tubuh 25 dan 30% masing masing di kategorikan normal. Jika >25% pada pria dan >30% pada wanita maka di kategorikan obesitas.<sup>11</sup>

## 2.2 Fibroadenoma Mammae

### 2.2.1 Defenisi

*Fibroadenoma mammae* adalah tumor jinak payudara yang bersifat unilateral, yang berupa benjolan padat, tidak berisi cairan. Ini terjadi paling sering pada waanita antara usia 14-35 tahun tetapi dapat ditemukan pada usia berapapun. FAM merupakan massa yang terdiri dari jaringan epitel dan stroma yang terletak dibawah kulit payudara. Massa berbatas tegas dan ukurannya bervariasi.<sup>18</sup> FAM seringkali berukuran kecil (<3cm) tetapi mungkinn besar dan bahkan tumbuh dengan cepat, terutama *juvenile fibroadenoma* yang berisiko untuk menjadi tumor *phyllodes*.<sup>19</sup>

### 2.2.2 Epidemiologi

Berdasarkan hasil pemeriksaan klinis payudara di Indonesia, jumlah perempuan yang dideteksi tumor payudara meningkat setiap tahunnya. Prevalensi tumor payudara pada wanita usia 30-50 tahun, sebesar 1,8 per 100.000 wanita di tahun 2015. Kemudian prevalensinya meningkat menjadi 3,3 per 100.000 wanita di tahun 2016. Dan meningkat drastis menjadi 21,3 per 100.000 wanita pada tahun 2017.<sup>20</sup>

Data mengenai FAM di Indonesia masih terbatas, namun di perkirakan pada tahun 2011, terdapat 100 yang telah mengindap tumor jinak payudara. Data yang diperoleh dari Rumah Sakit Umum Daerah Semarang pada tahun 2013 di bulan Januari jumlah pasien FAM sebanyak 79 orang. Pada bulan Februari jumlah pasien FAM meningkat menjadi 106 orang. Pada bulan Maret jumlah pasien FAM menurun menjadi 42 orang.<sup>5</sup>

Data dari RSUP Hasan Sadikin Bandung menyatakan dalam rentang waktu 10 tahun terakhir pasien yang datang dengan keluhan benjolan pada payudara, 16% diantaranya mengalami tumor jinak payudara dan 8% mengalami kanker payudara. Berdasarkan data dari Rekam Medik RSUD Bengkalis tahun 2016, kasus kejadian FAM meningkat dari tahun ke tahun. Pada tahun 2013 sebanyak 262 kasus (28,38%), tahun 2014 terjadi kenaikan menjadi 276 kasus (29,9%), dan tahun 2015 meningkat menjadi 385 kasus (41,71%).<sup>5</sup>

Data dari Rekam Medik RS Santa Elisabeth Medan melaporkan 103 kasus FAM pada tahun 2007-2011. Pada tahun 2007 ditemukan 5 kasus, tahun 2008 ditemukan 25 kasus, tahun 2009 dan 2010 masing masing ditemukan 23 kasus dan tahun 2011 ditemukan 27 kasus.<sup>6</sup>

### **2.2.3 Faktor Risiko**

Penyakit tumor jinak payudara lebih sering dijumpai pada wanita usia muda, hal ini berkaitan dengan kadar estrogen yang tinggi dalam darah merupakan faktor risiko dari timbulnya benjolan pada payudara.<sup>4</sup> Usia akhir pada saat menarche umumnya dikaitkan dengan penurunan risiko FAM. Dalam studi tentang faktor risiko pada awal kehidupan, wanita yang melaporkan ukuran tubuh pada masa kanak-kanak yang lebih besar secara konsisten terbukti memiliki hubungan terhadap kejadian *fibroadenoma mammae*.<sup>8</sup>

*Nulliparous* juga merupakan faktor risiko yang diketahui untuk kanker payudara dan FAM. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral, terutama estrogen dengan progestin, menurunkan insiden tumor jinak payudara (termasuk *fibroadenoma mammae*).<sup>8</sup> Respon imun dan biomarker

pro-inflamasi berhubungan dengan risiko tumor payudara dan prognosinya. Wanita yg mengalami tumor payudara menunjukkan adanya gangguan pada sistem imun tubuh yang ditandai dengan peningkatan IL4, IL6, IL10 serta rendahnya kadar interferon. Ketika terjadi penurunan kadar secara spontan maka akan memicu tumbuhnya tumor. Interferon  $\gamma$  memiliki aktivitas anti-angiogenik sehingga sitotoksik pada beberapa sel-sel ganas.<sup>21</sup>

Pada hampir 65% kasus FAM juga disebabkan oleh mutase gen MED12 (*Mediator Complex Subunit 12*) dengan mayoritas mutase pada kodon 44 dari ekson 2. Mengingat bahwa mediator complex telah terbukti memiliki interaksi seluler dengan reseptor estrogen  $\alpha$  dan  $\beta$ , mutase MED12 di stroma intralobular mungkin terlibat dalam pensinyalan estrogen yang menyimpang yang pada akhirnya mengarah pada patogenesis FAM.<sup>22</sup>

#### **2.2.4 Etiologi**

Etiologi pasti dari *fibroadenoma mammae* masih belum diketahui, tetapi pengaruh hormonal merupakan salah satu etiologinya.<sup>23</sup> Lesi ini berkaitan dengan peningkatan sensitivitas jaringan payudara terhadap hormon estrogen. Hal ini mendukung teori etiologi hormonal. Wanita yang menggunakan kontrasepsional sebelum usia 20 tahun cenderung menderita *fibroadenoma mammae* pada tingkat yang lebih tinggi daripada populasi umum.<sup>18</sup>

#### **2.2.5 Patogenesis dan patologi molekular**

Patogenesis *fibroadenoma mammae* secara keseluruhan masih sulit untuk dipahami, tetapi interaksi epitel-stroma dianggap sebagai pusat perkembangan dan pertumbuhan lesi fibroepitel. *Stroma insulin-like growth factor* (IGF) 1 dan pensinyalan IGF-2 melalui  $\beta$ -catenin. Seiring dengan epidemiologis dan klinikopatologis, peran pengaruh hormonal di dukung oleh stroma ER $\beta$  dan mutasi somatik berulang pada MED12, sebuah komponen regulator transkripsi multi protein. Kompleks mediator yang menunjukkan spektrum mutasi yang serupa pada leiomioma uteri. Mutasi pada ekson 2 dari MED12 telah diidentifikasi di seluruh spektrum lesi fibroepitel, termasuk hingga 65% FAM,

yang sebagian besar terjadi pada kodon 44. Mutasi MED12 mungkin lebih sering dikaitkan dalam pertumbuhan intrakanalikular. Mutasi pengelompokan dalam *domain ligand-binding* dari *gen retinoic acid receptor  $\alpha$*  (RARA) juga telah diidentifikasi pada FAM dan tumor phyllodes dan terbukti berdampak pada yang dimediasi transkripsi RARA. Identifikasi stroma berulang MED12 dan mutasi RARA merupakan indikasi monoklonalitas dan mendukung klasifikasi setidaknya beberapa FAM sebagai lesi neoplastik daripada lesi hiperplastik.<sup>19</sup>

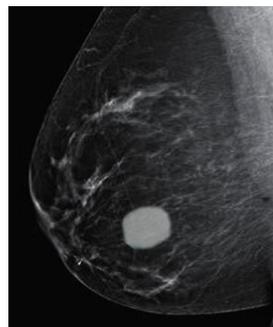
*Fibroadenoma mammae* juga dapat tumbuh dari sel-sel jaringan ikat stroma dan epitel yang secara fungsional penting di payudara. Jaringan ini mengandung reseptor untuk estrogen dan progesteron. Untuk alasan ini, FAM cenderung tumbuh selama kehamilan karena produksi hormon reproduksi wanita yang berlebihan. Sensitivitas hormon menyebabkan proliferasi berlebihan dari jaringan ikat payudara.<sup>18</sup>

### 2.2.6 Diagnosis

Beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis FAM, diantaranya yaitu :

#### a. Mammogram Diagnostik

Mammogram menggunakan sinar-x untuk mengevaluasi massa yang mencurigakan pada wanita di atas 35 tahun. FAM pada mammogram muncul sebagai area yang berbeda dari jaringan payudara lainnya, dengan tepi bulat.<sup>18</sup>

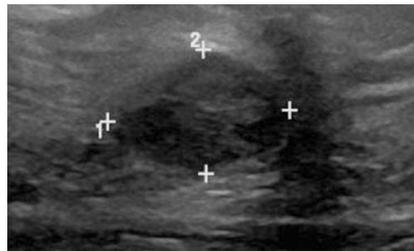


Gambar 1 Gambaran Mammografi FAM<sup>18</sup>

Gambaran mamografi FAM bervariasi dari hipodens atau isodens jaringan kelenjar payudara yang berbatas tegas, hingga massa dengan lobulasi makro atau sebagian tepi yang tidak jelas.<sup>18</sup>

b. Ultrasonografi Payudara

Ultrasonografi payudara menggunakan gelombang suara untuk mendeteksi *fibroadenoma mammae* pada wanita yang lebih muda dari 35 tahun. USG dengan mudah membedakan massa padat dari massa kistik. Pada USG, FAM biasanya terlihat sebagai massa yang berbatas tegas, bulat hingga ovoid, atau berlobus besar dengan hypoekogenisitas yang umumnya seragam.<sup>18</sup>



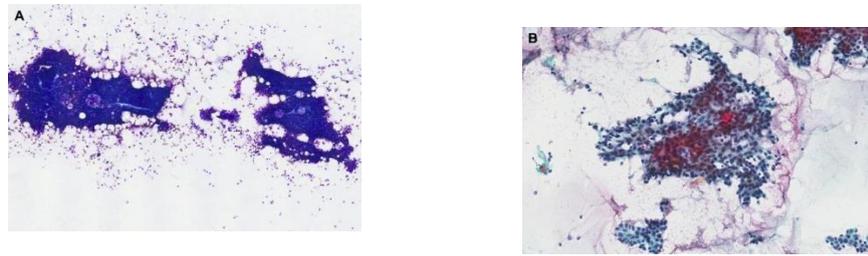
Gambar 2 Homogen, hypoechoic, lesi lobulasi halus dari FAM.<sup>24</sup>

c. *Core Needle Biopsy*

Sampel biopsi inti mengambil sebagian kecil jaringan yang tersedia untuk penilaian patologis dari keseluruhan tumor, secara histologis lesi payudara fibroepitel samar-samar dengan tumor jinak seperti cellular fibroadenoma atau tumor phyllodes.<sup>25</sup>

d. *Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB)*

Pemeriksaan sitologi FNAB dari FAM biasanya menghasilkan gambaran seluler dan "staghorn" kelompok sel epitel, bercampur dengan banyak inti mioepitel. Dengan latar stroma, termasuk stroma miksoid, juga dapat dilihat pada gambar berikut. Sangat jarang, multinucleated giant cell dapat dilihat. Kehadiran epitel atypia yang signifikan menunjukkan adanya epitel in situ atau invasive keganasan.<sup>25</sup>



Gambar 3 A) *Diff-Quik* smear menunjukkan agregat epitel bercabang yang kohesif diselingi oleh ruang luminal sekunder, dengan inti ovoid yang tersebar di latar belakang.<sup>25</sup>

Gambar 3 B) Pewarnaan Papanicolaou menunjukkan populasi sel epitel dengan diselingi inti mioepitel ovoid. Nuclear atypia dapat terlihat, yang dapat menyebabkan diagnosis positif palsu.<sup>25</sup>

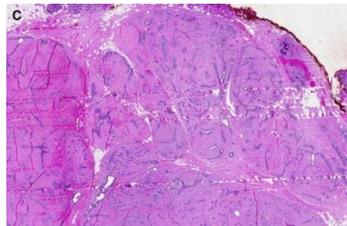
#### e. Histopatologi

Terdapat proliferasi seluler stroma dan kelenjar (saluran payudara jinak). Rasio antara stroma dengan kelenjar relatif konstan di seluruh lesi. Stroma seragam, hipovaskular, dan terdiri dari sel-sel berbentuk spindle dengan inti lonjong memanjang dan tidak ada pleomorfisme sel stroma. Pada stroma dapat diidentifikasi otot polos, tulang rawan, dan tulang. Meskipun jarang, mitosis stroma dapat terlihat terutama FAM pada wanita yang lebih muda, dan tidak menunjukkan keganasan. Sedangkan pada wanita yang lebih tua, stroma dapat mengalami hialinisasi.

Kelenjar dalam *fibroadenoma mammae* terdiri dari lapisan *bi-cell* normal di saluran payudara. Lapisan innerglandular terdiri dari sel berbentuk kuboid hingga kolumnar dengan inti seragam. Lapisan mioepitel utuh di seluruh lesi menunjukkan sifat jinak dari *fibroadenoma mammae*. Perubahan jinak seperti hiperplasia duktus, metaplasia apokrin, metaplasia skuamosa, perubahan kistik, dan adenosis sklerosis dapat melibatkan epitel. Kalsifikasi juga bisa di kelenjar. Pada kehamilan, epitel dapat menunjukkan perubahan laktasi.<sup>18</sup>

Ada dua pola pertumbuhan histologis pada FAM, pola intrakanalikular dan pola perikanalikular. Pada pola intrakanalikular, stroma menekan dan mendistorsi kelenjar menjadi ruang seperti celah

dalam. Sedangkan pada pola perikanalikular, stroma mengelilingi kelenjar, tanpa mendistorsinya, dan kelenjar mempertahankan lumen terbukanya. *Myxoid fibroadenoma* memiliki perubahan miksoid berwarna biru yang menonjol di stroma. Meskipun jarang, beberapa pasien dengan *myxoid fibroadenoma* memiliki gangguan sindrom Carney (gangguan autosomal dominan yang ditandai dengan tumor endokrin, myxoma, hiperpigmentasi kulit). *Cellular fibroadenoma* memiliki seluleritas stroma yang lebih banyak dari biasanya. Pada *juvenile fibroadenoma*, terjadi peningkatan stroma selularitas dan derajat hiperplasia epitel yang relative cepat, umumnya terlihat pada perempuan berusia muda dan remaja. *Complex fibroadenoma* memiliki adenosis sklerosis, kalsifikasi epitel, perubahan apokrin papiler, dan berukuran lebih dari 3 mm.<sup>18,25</sup>



Gambar 4 Eksisi menunjukkan *fibroadenoma mammae*.<sup>25</sup>

### 2.2.7 Tatalaksana

Pada sebagian besar kasus, FAM tidak memerlukan pengobatan. Mereka menyusut dan menghilang seiring waktu, tetapi jika ukurannya besar dan menekan jaringan payudara lainnya, mereka harus dilakukan operasi. Banyak wanita memutuskan untuk tidak menjalani operasi karena lesinya tidak berbahaya dan tidak menimbulkan risiko keganasan jangka panjang. Pembedahan juga mengubah bentuk payudara.<sup>18</sup>

Indikasi untuk intervensi bedah yaitu pertumbuhan yang cepat, ukuran lebih besar dari 2 cm, dan permintaan pasien. Ada 2 prosedur bedah yang digunakan untuk mengangkat FAM:

1. Lumpektomi atau biopsi eksisi: Dalam prosedur ini, ahli bedah mengangkat FAM dan mengirimkannya ke laboratorium untuk evaluasi lebih lanjut.
2. Cryoablasi: Ahli bedah menggunakan cryoprobe untuk membekukan dan menghancurkan struktur seluler dari FAM. Biopsi jarum inti harus dilakukan sebelum cryoablasi untuk memastikan FAM.<sup>18</sup>

### 2.2.8 Prognosis

Secara umum, FAM tidak kambuh setelah operasi pengangkatan total, namun beberapa pasien remaja mungkin mengalami pertumbuhan lesi baru pasca eksisi. *Complex fibroadenoma* tampaknya memberikan peningkatan risiko relatif (3,1x) dari perkembangan kanker payudara berikutnya, dengan risiko yang diperkuat oleh adanya riwayat keluarga karsinoma payudara. Tidak ada peningkatan yang pasti risiko kanker telah ditemukan untuk pasien dengan *juvenile fibroadenoma*.<sup>25</sup>

## 2.3 Korelasi antara obesitas dengan *fibroadenoma mammae*

Penelitian mengenai penyebab pasti *fibroadenoma mammae* hingga saat ini belum dapat dijelaskan. Korelasi antara peningkatan IMT dengan penyakit tumor jinak payudara masih terus dalam penelitian. Berdasarkan penelitian yang ada, semua penyakit tumor jinak payudara berkaitan dengan penurunan IMT kecuali FAM, yang banyak terjadi pada kelompok individu dengan IMT  $25\text{kg/m}^2 - 29,9\text{kg/m}^2$ .<sup>7</sup>

### 2.3.1 Faktor genetik dan hormonal

Genetik merupakan pewarisan sifat yang di wariskan oleh orang tuanya. Hampir 40-70% fenotip yang berkaitan dengan variasi genetik pada kejadian obesitas dapat di wariskan. Gen yang diwariskan yaitu Ob-gen, Ob-gen merupakan nama lain untuk gen leptin yang bertanggung jawab untuk mengatur keseimbangan antara asupan makanan dan pengeluaran energi. Pada manusia gen ini terdapat pada kromosom ke 7.<sup>26</sup> Leptin adalah hormon yang di sekresikan oleh

jaringan adiposa, kadar leptin berhubungan langsung dengan adipositas pada manusia.<sup>27</sup> Karena kesamaan struktural dan fungsional dengan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin6 (IL-6), leptin juga disebut sitokin atau adipositokin/adipokin.<sup>28</sup> Leptin bersifat anoreksigenik dan tampaknya menjadi indikator adipositas dan sinyal status gizi: kadar plasma sangat berkorelasi dengan jumlah adiposit dan massa lemak. Tingkat leptin juga sangat berkorelasi dengan resistensi insulin terlepas dari volume lemak. Dengan demikian, hiperleptinemia dapat dianggap sebagai faktor dalam obesitas.<sup>27</sup>

Cara kerja hormon leptin adalah dengan memberikan umpan balik negatif dalam mengatur keseimbangan energi. Bersirkulasi melewati darah dan otak berhubungan dengan reseptor pada neuron untuk mempengaruhi keseimbangan energi, sehingga memberikan efek untuk mengurangi adiposit dengan mengurangi nafsu makan dan peningkatan termogenesis. Perubahan kadar leptin pada sirkulasi disebabkan oleh perubahan adiposit pada tubuh sehingga otak akan memberikan respon dengan pengeluaran energi dan pengaturan asupan dan serta mempertahankan lemak tubuh.<sup>29</sup>

Estrogen juga memainkan peran utama dalam penyebab dan konsekuensi dari obesitas wanita. Sehubungan dengan adipositas, estrogen berhubungan dengan gen jaringan adiposa untuk meningkatkan massa jaringan adiposa subkutan gluteofemoral dan menurunkan massa jaringan adiposa sentral pada usiareproduktif wanita, yang mengarah ke efek kardiometabolik protektif. Cacat genetik di otak *α-melanocyte-stimulating hormone–melanocortin receptor* (melanocortin 4 receptor, MC4R) menyebabkan sindrom makan berlebihan dan obesitas yang terutama menonjol pada wanita.<sup>30</sup>

### **2.3.2 Faktor gaya hidup (lifestyle)**

Gaya hidup sedentary didefinisikan sebagai kebiasaan seseorang yang tidak banyak melakukan aktivitas fisik ataupun bergerak, waktu yang dihabiskan untuk duduk maupun berbaring kecuali waktu tidur.<sup>31</sup> Perilaku *sedentary lifestyle* berkaitan dengan rendahnya aktivitas fisik pada remaja overweight dan obesitas.

Mereka cenderung lebih sering melakukan aktivitas pasif seperti menonton televisi, bermain *gadget* atau laptop, tiduran disertai mendengarkan lagu. Pada remaja dengan berat badan normal hanya menghabiskan waktu 1-2 jam dalam melakukan kegiatan *sedentary*, sementara pada remaja *overweight* dan obesitas mereka menghabiskan waktu >2 jam, dengan rata rata 3-5 jam.<sup>32</sup>

Selain itu, peningkatan gaya hidup *sedentary* pada wanita juga memiliki interaksi yang signifikan dengan konsumsi makanan tidak sehat dengan kejadian obesitas. Pola makan yang tidak sehat tentu dapat menyebabkan penumpukan lemak di dalam tubuh. Oleh karena itu, konsumsi makanan berkalori tinggi tanpa aktivitas fisik yang memadai dapat menyebabkan risiko obesitas pada remaja.<sup>31</sup>

### 2.3.3 Faktor diet

Makanan berisiko merupakan makanan yang dapat menimbulkan risiko penyakit degenerative, misalnya seperti makanan asin, manis, berpenyedap, berlemak, jeroan dan berpengawet. Seringnya mengonsumsi makanan siap saji berhubungan dengan kejadian obesitas. Penelitian menunjukkan bahwa wanita yang kerap mengonsumsi makanan yang di goreng (*fried food*) >4 kali/minggu memiliki risiko 1,37 kali mengalami *overweight* ataupun obesitas dibandingkan wanita yang mengonsumsi <2 kali/minggu.<sup>10</sup>

### 2.3.4 Obesitas dengan *Fibroadenoma Mammae*

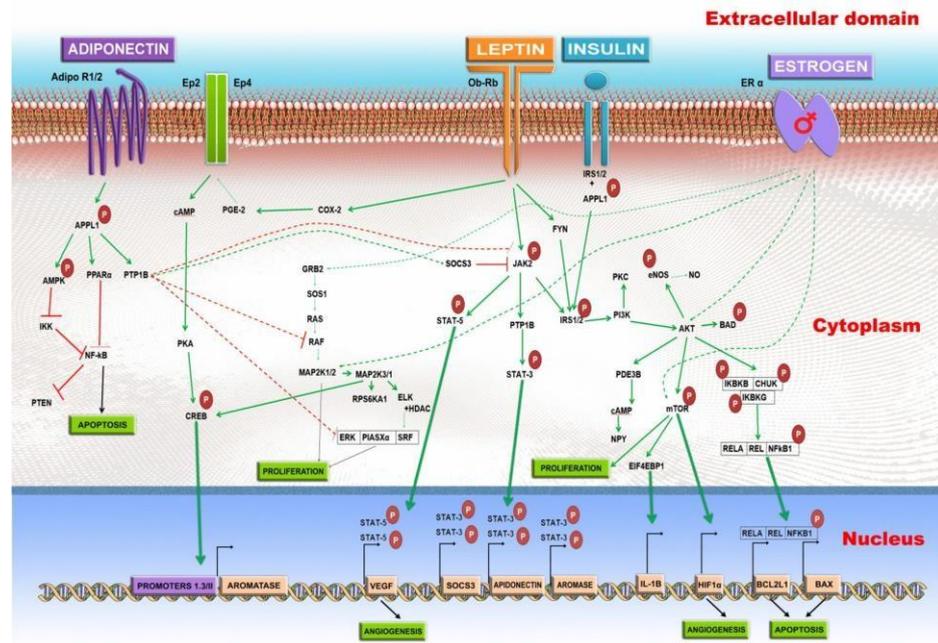
Jaringan adiposa bertindak sebagai organ endokrin, yang pada orang obesitas akan menghasilkan hormon pemicu tumor tingkat tinggi seperti:

- Estrogen

Jaringan target utama estrogen adalah payudara dan rahim, kompleks mediator telah terbukti berinteraksi dengan reseptor estrogen  $\alpha$  dan  $\beta$ . Gen yang di regulasi dalam fibroadenoma mutan MED12 diperkaya untuk gen yang terkait dengan kanker payudara yaitu ER+ (*estrogen receptors positive*) serta stimulasi estrogen pada ER+ garis sel kanker payudara. Kurangnya mutase gen berulang lainnya menunjukkan bahwa MED12

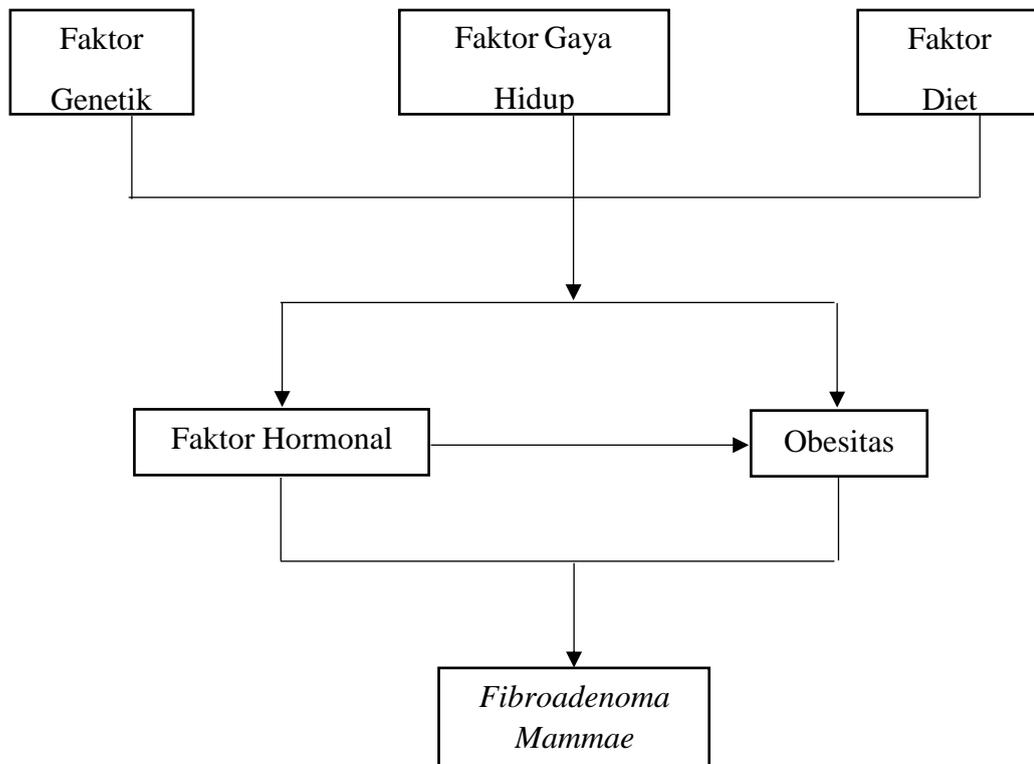
memiliki peran sentral dalam tumorigenesis fibroadenoma. Teori ini diperkuat oleh penelitian yang melaporkan tidak adanya mutase berulang di uterine leiomyoma selain pada MED12, menunjukkan bahwa mutase ini cukup untuk tumorigenesis pada kedua jenis tumor. Ini menjelaskan bahwa mutase MED12 ekson 2 dapat mengubah fungsinya terkait pensinyalan estrogen yang menyimpang yang pada akhirnya mengarah pada patogenesis FAM.<sup>33</sup>

Selain itu, estrogen memainkan peran penting dalam perkembangan normal epitel payudara dengan merangsang proliferasi dan morfogenesis duktus. Estrogen dapat dimetabolisme menjadi katekol diikuti oleh oksidasi lebih lanjut menjadi semi-kuinon dan kuinon melalui proses siklus redoks yang menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS). Hal ini penting dalam konteks tumorigenesis karena kuinon estrogen bersifat mutagenik dan dapat berinteraksi langsung dengan DNA untuk membentuk adisi, suatu bentuk kerusakan DNA. Dengan berinteraksi langsung dengan DNA, metabolit estrogen tidak memerlukan reseptor estrogen untuk mengerahkan efek mutageniknya. Penelitian menemukan bahwa estrogen dan metabolit estrogen menyebabkan *double strand break* (DSB) DNA pada sel epitel payudara normal dan sel kanker payudara. Mengingat banyaknya bukti untuk efek mutagenik dan mitogenik dari estrogen, peningkatan produksi estrogen lokal yang diinduksi obesitas kemungkinan besar akan mendorong kerusakan DNA pada sel epitel payudara yang mengarah pada risiko tumorigenesis yang lebih besar.<sup>34</sup>

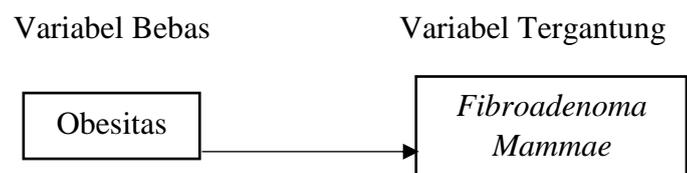


Gambar 5 Jalur pensinyalan yang diaktifkan oleh leptin yang diinduksi obesitas, produksi berlebih estrogen, dan penghambatan adiponektin.<sup>35</sup>

## 2.4 Kerangka Teori



## 2.5 Kerangka Konsep



**BAB III**  
**METODE PENELITIAN**

**3.1 Defenisi Operasional**

No.	Variabel	Defenisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Usia	Usia pasien yang sesuai dengan data.	Rekam Medis	Remaja : 12-20 tahun Dewasa awal : 21-35 tahun Dewasa akhir : 36-45 tahun Lansia : >45 tahun	Skala Ordinal
2.	Usia <i>Menarche</i>	Haid atau perdarahan pertama dari uterus	Wawancara	Menarche dini : <12 tahun Menarche normal : 12-14 tahun	Skala Ordinal
3.	Siklus Haid	Jarak dari hari pertama menstruasi bulan ini sampai hari pertama menstruasi berikutnya.	Wawancara	Polimenore : <21 hari Normal : 21-30 hari Oligomenore : >35 hari	Skala Ordinal

4.	Durasi Haid	Rentang waktu berlangsungnya haid.	Wawancara	Hipomenore : <3 hari Normal : 5-7 hari Hipermenore : ≥8 hari	Skala Ordinal
5.	Nyeri Haid	Nyeri atau kram di perut bagian bawah, yang muncul sebelum atau sewaktu haid.	Wawancara	Skala VAS 0 : tidak nyeri 1-3 : nyeri ringan 4-6 : nyeri sedang 7-10 : nyeri berat	Skala Ordinal
6.	Nyeri Payudara	Nyeri atau kram pada payudara.	Wawancara	Skala VAS 0 : tidak nyeri 1-3 : nyeri ringan 4-6 : nyeri sedang 7-10 : nyeri berat	Skala Ordinal
7.	Ukuran Tumor	Besarnya lesi FAM (dalam cm) yang ditemukan di payudara saat di palpasi	Rekam Medis	≤ 3 cm 3-10 cm >10 cm	Skala Ordinal

8.	Konsistensi	Fibroadenoma yang memiliki struktur keras, kenyal atau lunak pada saat dilakukan palpasi	Rekam Medis	Keras Kenyal Lunak	Skala Nomina I
9.	Obesitas	Suatu penyakit yang ditandai dengan adanya penimbunan jaringan lemak di dalam tubuh	Rekam Medis	Normal : 18,5-22,9 kg/m <sup>2</sup> Overweight : ≥23,0-24,9 kg/m <sup>2</sup> Obesitas I : 25-29,9 kg/m <sup>2</sup> Obesitas II : ≥30,0 kg/m <sup>2</sup>	Skala Ordinal
10.	<i>Fibroadenoma Mammae</i>	Proliferasi sel epitel dan stroma yang bersifat unilateral, yang berupa benjolan padat tidak berisi cairan	Rekam Medis	Berdasarkan pemeriksaan histopatologi	

### 3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini menggunakan metode deskriptif dengan desain cross sectional dimana pengambilan data hanya diambil satu kali. Data penelitian ini dikumpulkan dari rekam medik pasien terdiagnosis FAM berdasarkan pemeriksaan histopatologi dan wawancara menggunakan kuesioner pada pasien FAM yang tercatat pada RSUD Haji Medan dan RS Mitra Medika Amplas.

### 3.3 Waktu dan Tempat

#### 3.3.1 Waktu Penelitian

No.	Kegiatan	Bulan ke					Indikator Kinerja
		5	6	7	12	1	
1	Pengajuan Judul						Penerimaan judul yang diajukan
2	Studi Kepustakaan						Mengumpulkan jurnal dan bukuterkait penelitian
3	Pendaftaran seminar proposal						Seminar proposal
4	Pengumpulan data						Pengumpulan data rekam medikterkait penelitian
5	Pengolahan data dan analisis data						Hasil penelitian diolah untuk ditampilkan dandiujikan

6	Laporan hasil penelitian							Skripsi dan terpenuhinya syarat administrasi untuk wisuda
---	--------------------------	--	--	--	--	--	--	---

### 3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di unit Patologi Anatomi pada RSUD Haji Medan dan RS Mitra Medika Amplas. Data yang diambil merupakan rekam medik pasien FAM berdasarkan pemeriksaan histopatologi dan wawancara pasien FAM yang tercatat pada rekam medik RSUD Haji Medan dan RS Mitra Medika Amplas dalam rentang waktu Januari 2020 – Desember 2021.

### 3.4 Populasi dan Sampel

#### 3.4.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini merupakan pasien terdiagnosis FAM berdasarkan pemeriksaan histopatologi yang tercatat pada rekam medik RSUD Haji Medan dan RS Mitra Medika Amplas.

#### 3.4.2 Sampel

Sample penelitian ini merupakan pasien terdiagnosis FAM berdasarkan pemeriksaan histopatologi dan tercatat pada rekam medik RSUD Haji Medan dan RS Mitra Medika Amplas yang memenuhi kriteria inklusi selama periode Januari 2020 – Desember 2021.

### 3.4.3 Prosedur Pengambilan dan Besar Sampel

#### 3.4.3.1 Pengambilan Data

Penelitian ini menggunakan data primer dan data sekunder. Data primer diambil menggunakan metode wawancara menggunakan kuesioner dengan pasien terkait FAM yang tercatat pada data rekam medik RSUD Haji Medan dan RS Mitra Medika Amplas. Data sekunder diambil dari rekam medik pasien terdiagnosis

FAM berdasarkan pemeriksaan histopatologi yang tercatat pada Rumah Sakit tersebut pada periode Januari 2020 – Desember 2021.

#### **3.4.3.2 Besar Sampel**

Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *total sampling*. *Total sampling* adalah teknik pengambilan sampel dimana jumlah sampel sama dengan populasi.

#### **3.4.4 Kriteria Inklusi**

1. Pasien terdiagnosis FAM berdasarkan pemeriksaan histopatologi
2. Bersedia untuk di wawancara menggunakan kuesioner

#### **3.4.5 Kriteria Eksklusi**

1. Pasien dengan riwayat penggunaan obat kontrasepsi hormonal terutama estrogen
2. Pasien dengan riwayat FAM selama kehamilan

#### **3.4.6 Identifikasi Variabel**

1. Variabel Bebas : Obesitas
2. Variabel Tergantung : *Fibroadenoma Mammae*

### **3.5 Teknik Pengumpulan Data**

Pada penelitian ini data dikumpulkan berupa data primer dan data sekunder. Data primer yang dikumpulkan meliputi wawancara menggunakan kuesioner dengan pasien terkait FAM yang tercatat pada data rekam medik RSU Haji Medan dan RS Mitra Medika Amplas. Data sekunder yang dikumpulkan meliputi:

1. Rekam medik mengenai FAM yang terdiagnosis berdasarkan pemeriksaan histopatologi di RSU Haji Medan dan RS Mitra Medika Amplas.
2. Data mengenai obesitas terkait pasien FAM yang tercatat pada RSU Haji Medan dan RS Mitra Medika Amplas.

## **3.6 Pengolahan dan Analisis Data**

### **3.6.1 Pengolahan Data**

#### **1. Editing**

Mengumpulkan seluruh data dari rekam medik dan pengukuran indeks massa tubuh dilakukan dengan cara yang di rekomendasikan WHO, serta melakukan pemeriksaan kembali data data yang terkumpul.

#### **2. Coding**

Data yang sudah terkumpul dan dikoreksi ketepatan dan kelengkapannya diberi kode untuk mempermudah proses analisis data di komputer.

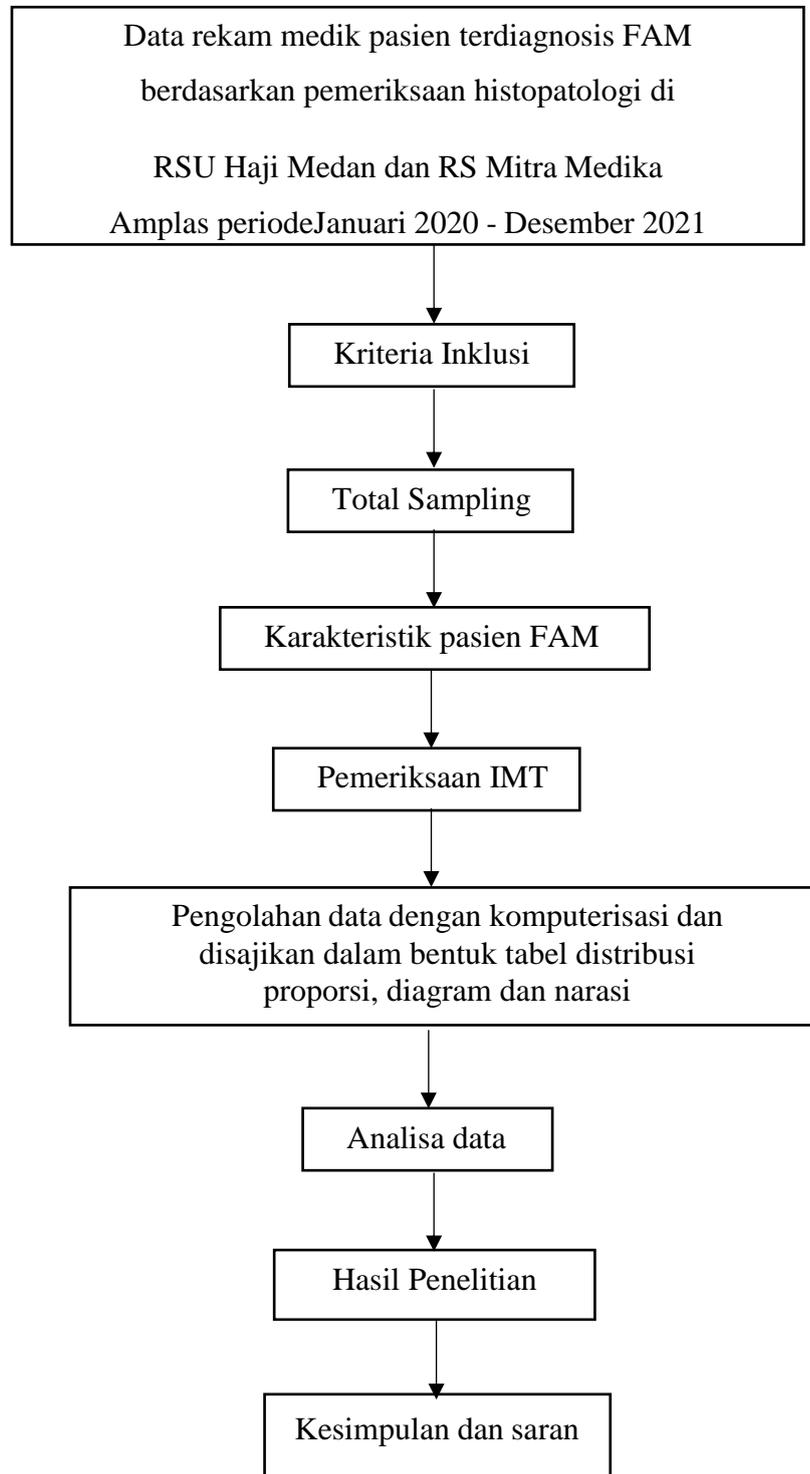
#### **3. Entry Data**

Memasukkan data ke *software* komputer untuk di analisis dengan program statistik.

### **3.6.2 Analisis Data**

Menganalisis data dengan menggunakan program analisis statistik. Analisis univariat yaitu untuk melihat karakteristik dan distribusi frekuensi setiap variable, yaitu usia, usia menarche, siklus haid, durasi haid, nyeri haid, nyeri payudara, ukuran tumor, konsistensi dan obesitas terhadap pasien *fibroadenoma mammae*.

### 3.7 Kerangka Kerja



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Haji Medan yang beralamat di Jalan Rumah Sakit H. No. 47, Kenangan Baru, Kecamatan Percut Sei Tuan, Kota Medan, Sumatera Utara dan Rumah Sakit Mitra Medika yang beralamat di Jalan Sisingamangaraja, Harjosari I, Kecamatan Medan Amplas, Kota Medan, Sumatera Utara.

Data penelitian ini merupakan data sekunder berupa rekam medik pasien yang terdiagnosa FAM berdasarkan pemeriksaan histopatologi di unit Patologi Anatomi RSUD Haji Medan dan RS Mitra Medika Amplas dalam rentang bulan Januari 2020 - Desember 2021. Rekam medik yang diambil berjumlah 27 dengan metode total sampling dengan syarat memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien terdiagnosa FAM berdasarkan pemeriksaan histopatologi dan bersedia untuk di wawancara. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien dengan riwayat penggunaan obat kontrasepsi hormonal terutama estrogen dan pasien riwayat FAM selama kehamilan. Karakteristik sampel yang diambil yaitu berdasarkan usia, usia menarche, siklus haid, durasi haid, nyeri haid, nyeri payudara, ukuran tumor, konsistensi, dan obesitas.

#### **4.2 Distribusi frekuensi karakteristik pasien *fibroadenoma mammae* berdasarkan usia, usia menarche, siklus haid, durasi haid, nyeri haid, nyeri payudara, ukuran tumor, konsistensi dan obesitas.**

Tabel 4.1 distribusi frekuensi karakteristik pasien *fibroadenoma mammae* berdasarkan usia, usia menarche, siklus haid, durasi haid, nyeri haid, nyeri payudara, ukuran tumor, konsistensi dan obesitas.

<b>Variabel</b>	<b>Frekuensi (n)</b>	<b>Jumlah</b>
<b>Usia</b>		
Remaja	7	25,9%
Dewasa Awal	14	51,9%
Dewasa Akhir	6	22,2%
Lansia	0	0%
Total	27	100,0%
<b>Usia Menarche</b>		
Menarche Dini	8	29,6%
Menarche Normal	19	70,4%
Total	27	100,0%
<b>Siklus Haid</b>		
Polimenore	8	29,6%
Normal	19	70,4%
Oligomenore	0	0%
Total	27	100,0%
<b>Durasi Haid</b>		
Hipomenore	3	11,1%
Normal	24	88,9%
Hipermenore	0	0%
Total	27	100,0%
<b>Nyeri Haid</b>		
Tidak Nyeri	8	29,6%
Nyeri Ringan	17	63,0%
Nyeri Sedang	2	7,4%
Nyeri Berat	0	0%
Total	27	100,0%

<b>Nyeri Payudara</b>		
Tidak Nyeri	0	0%
Nyeri Ringan	17	63,0%
Nyeri Sedang	10	37,0%
Nyeri Berat	0	0%
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100,0%</b>
<b>Ukuran Tumor</b>		
≤ 3cm	16	59,3%
3-10 cm	11	40,7%
>10 cm	0	0%
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100,0%</b>
<b>Konsistensi</b>		
Keras	0	0%
Kenyal	27	100,0%
Lunak	0	0%
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100,0%</b>
<b>Obesitas</b>		
Normal	10	37,0%
Overweight	4	14,8%
Obesitas I	13	48,1%
Obesitas II	0	0%
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100,0%</b>

### 4.3 Pembahasan

Berbagai faktor risiko dapat mempengaruhi kejadian tumor payudara, tetapi pada penelitian ini, peneliti hanya meneliti hubungan faktor risiko seperti usia, usia menarche, siklus haid, durasi haid, nyeri haid, nyeri payudara, ukuran tumor, konsistensi serta obesitas. Berdasarkan kategori usia menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia, terdapat beberapa kategori di antaranya masa

remaja (12-25 tahun), masa dewasa awal (26-35 tahun), masa dewasa akhir (36-45 tahun), dan masa lansia (>45 tahun).

Berdasarkan tabel 4.1, mayoritas pasien yang terkena FAM pada penelitian ini terdapat pada kelompok dewasa awal 14 (51,9%), sebanyak 7 (5,9%) kelompok remaja, sebanyak 6 (22,2%) kelompok dewasa akhir, dan tidak terdapat kelompok lansia. Fibroadenoma adalah massa payudara padat yang paling umum pada wanita di bawah usia 30 tahun, tetapi juga dapat terlihat pada wanita yang lebih tua. Banyaknya kelompok usia remaja yang terjadi pada pasien terkonfirmasi FAM ini berhubungan dengan faktor hormonal, kadar hormon estrogen meningkat pada usia reproduktif sehingga meningkatkan kasus FAM yang di alami pada usia ini. Lesi ini terbentuk oleh karena adanya hipersensitivitas pada lobul yang dalam perkembangannya, struktur lobular ditambahkan ke dalam sistem duktus dari payudara sehingga sering dijumpai lobulus hiperplastik.<sup>36</sup> Penelitian ini sejalan dengan penelitian Gusti (2021) yang melaporkan kasus FAM kerap terjadi pada kelompok usia muda.<sup>37</sup>

Berdasarkan usia menarche pada pasien FAM, sebanyak 19 (70,4%) mengalami menarche normal, namun di dapati menarche dini sebanyak 8 (29,6%). Usia menarche yang dini pada perempuan dapat di picu oleh beberapa faktor seperti faktor genetik, faktor lingkungan, dan faktor gaya hidup. Pada wanita yang mengalami menarche pada usia <12 tahun, semakin panjang waktu terpaparnya jaringan payudara oleh estrogen dibandingkan dengan yang normal. Sehingga berpengaruh pada abnormalitas jaringan payudara. Menarche dini meningkatkan risiko 2 sampai 4 kali terjadinya FAM karena paparan estrogen yang ikut meningkat.<sup>20</sup>

Menarche dini juga dapat mempengaruhi siklus haid serta durasi haid. Karakteristik pasien FAM berdasarkan siklus haid pada penelitian ini dibagi menjadi 3 kategori yaitu polimenore (<21 hari), normal (21-35 hari), dan oligomenore (>35 hari). Pada data di atas hampir seluruh pasien 19 (70,4%) mengalami siklus haid normal, tetapi 8 (29,6%) di antaranya mengalami polimenore. Berdasarkan durasi haid, data penelitian ini dibagi menjadi 3 kategori

yaitu hipomenore (<3 hari), normal (3-7 hari) dan hipermenore (>8 hari). Mayoritas pasien 24 (88,9%) juga memiliki durasi haid yang normal, dan sebanyak 3 (11,1%) mengalami hipermenore.

Hal ini dapat dikaitkan dengan FAM yang disebabkan oleh lamanya paparan estrogen sehingga mempengaruhi keteraturan siklus haid dan durasi haid. Jadi, semakin cepat siklus seseorang mengalami haid serta lamanya durasi sewaktu haid, akan menyebabkan wanita tersebut mengalami eksposur yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yang siklus haidnya memanjang (oligomenore) dan durasi haidnya memendek.<sup>38</sup> Sejalan dengan data di atas, pada penelitian Sukmayenti (2018) melaporkan bahwa menarche awal juga akan mempengaruhi banyaknya siklus haid serta durasi haid, ini mempunyai efek rangsangan terhadap epitel mammae sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya proliferasi pada jaringan payudara.<sup>39</sup>

Nyeri haid (dismenore) pada penelitian ini dikategorikan menjadi tidak nyeri (VAS 0), nyeri ringan (VAS 1-3), nyeri sedang (VAS 4-6), nyeri berat (VAS 7-10). Mayoritas 17 (63,0%) pasien yang terdiagnosis FAM pada penelitian ini mengeluhkan nyeri ringan, di dapati sebanyak 8 (29,6%) tidak nyeri, nyeri sedang sebanyak 2 (7,4%), dan tidak ada yang mengeluhkan nyeri berat.

Rasa nyeri pada saat haid disebabkan oleh karena tingginya hormon prostaglandin selama sedang haid. Prostaglandin dan mediator inflamasi lainnya akan menyebabkan kontraksi pada uterus, sehingga terbatasnya jumlah pasokan darah ke jaringan endometrium mengakibatkan jaringan rusak dan mati. Kontraksi ini menyebabkan suplai oksigen yang tidak adekuat pada jaringan yang akan memunculkan rasa sakit atau kram selama menstruasi.<sup>40</sup>

Obesitas juga dapat dikaitkan dengan dismenore karena terdapat penimbunan jaringan lemak yang berlebih yang dapat menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah pada organ reproduksi wanita. Sehingga darah yang harusnya mengalir pada saat menstruasi terhambat oleh karena sumbatan jaringan lemak yang menimbulkan dismenore. Pada orang dengan IMT meningkat

juga menunjukkan peningkatan prostaglandin yang memicu spasme miometrium pada otot uterus.<sup>41</sup> Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Aida (2020), berat badan berlebih merupakan salah satu faktor risiko dari dismenore.<sup>42</sup>

Ukuran tumor pada penelitian ini dibagi menjadi 3 kategori, yaitu  $\leq 3$ cm, 3- 10cm,  $>10$  cm. Ukuran  $\leq 3$ cm merupakan mayoritas 16 (59,3%) pada penelitian ini, sebanyak 11 (40,7%) dijumpai berukuran 3-10cm, dari seluruh data pada penelitian ini tidak dijumpai tumor yang berukuran  $>10$ cm.

Pertumbuhan fibroadenoma sebagian besar terhenti saat telah mencapai diameter 2-3 cm. Tingginya ekspresi ER- $\beta$  dalam kasus fibroadenoma seluler pada pasien muda, menyebabkan peningkatan ukuran fibroadenoma di usia muda. Hipotesis ini didukung oleh penelitian tentang peningkatan kadar estradiol plasma pada pasien dengan fibroadenoma.<sup>43</sup> Ini juga di dukung oleh buku *Essentials of Diagnostic Breast Pathology* yang menyebutkan bahwa FAM biasanya berukuran 2-3cm, tetapi dapat berkembang menjadi sangat besar dengan ukuran  $>10$ cm.<sup>44</sup> Banyaknya pasien dengan ukuran tumor  $\leq 3$ cm juga dapat terjadi karena tingkat pemahaman masyarakat untuk melakukan deteksi dini dengan pemeriksaan SADARI sudah cukup tinggi. Sehingga saat lesi FAM masih berukuran kecil, masyarakat sudah lebih waspada dan melakukan pemeriksaan.<sup>36</sup>

Dapat dilihat dari tabel 4.1 bahwa konsistensinya terdiri dari keras, kenyal dan lunak. Hasil penelitian diperoleh seluruh 27 (100,0%) penderita FAM berkonsistensi kenyal. Teori sebelumnya menyatakan bahwa pada sel ganas yang disebabkan karsinoma, tumor epitel mengandung sedikit jaringan ikat sehingga konsistensi tumor padat atau keras. Tumor yang berkonsistensi kenyal dan lunak disebabkan karena banyaknya jaringan mesenkim dan biasanya lebih banyak melibatkan jaringan ikat. Menurut definisinya *fibroadenoma mammae* adalah suatu tumor jinak yang terdiri dari jaringan ikat fibrosa dan epitel kelenjar, dengan ini dapat dikaitkan dengan penelitian ini bahwa seluruhnya memiliki konsistensi kenyal.<sup>45</sup>

World Health Organization (WHO) telah melaporkan bahwa, indeks massa tubuh (IMT) kriteria asia pasifik dikategorikan menjadi underweight ( $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ), normal ( $18,5-22,9 \text{ kg/m}^2$ ), overweight ( $23,0-24,9 \text{ kg/m}^2$ ), obesitas I ( $25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$ ), obesitas II ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ).<sup>17</sup> Obesitas I merupakan kelompok paling banyak pada penelitian ini yaitu 13 (48,1%), sebanyak 4 (14,8%) kategori overweight, dan pada IMT normal terdapat 10 (37,0%) .

Ini dapat dikaitkan dengan peningkatan kadar estrogen dalam sirkulasi yang ada pada wanita gemuk. Estrogen memainkan peran penting dalam perkembangan normal epitel payudara dengan merangsang proliferasi dan morfogenesis duktus. Metabolisme estrogen menciptakan metabolit mutagenik, dan estrogen juga dapat secara langsung merangsang pertumbuhan jaringan payudara. Studi epidemiologis secara konsisten menunjukkan peran estrogen dalam perkembangan tumor jinak payudara.<sup>46</sup>

Pada tumor fibroepitel, mutasi MED12 berulang, dengan mayoritas pada kodon 44 dari ekson 2, pertama kali terdeteksi pada fibroadenoma. Faktanya, kompleks mediator diketahui berinteraksi dengan reseptor estrogen (ER). Pada kasus FAM dengan mutasi ekson 2 MED12 memiliki pensinyalan estrogen yang tidak menyimpang. Retinoic acid receptor  $\alpha$  (RARA) juga telah diidentifikasi berperan dalam FAM. Mutasi ini sering terjadi pada fibroadenoma meskipun lebih sedikit dibandingkan dengan MED12. Ini mempengaruhi transkripsi gen target, menyiratkan signifikansi fungsional dari mutasi pada patogenesis fibroepitel. Mirip dengan MED12, RARA juga terlibat dalam pensinyalan estrogen dan merupakan gen target estrogen dalam tumor jinak payudara.<sup>47</sup>

Jaringan adiposa itu sendiri pada dasarnya adalah organ endokrin yang mensekresi sejumlah besar protein, yang secara kolektif disebut adipokin. Pada wanita gemuk dijumpai rendahnya kadar adiponektin. Adiponektin diyakini berperan penting menghambat proliferasi sel endotel yang telah terbukti memberikan efek antiproliferatif pada jaringan payudara dan juga memiliki aktivitas anti-inflamasi. Bukti epidemiologis menunjukkan bahwa kadar adiponektin yang tinggi berkaitan dengan turunnya risiko tumor jinak payudara.

Sehingga terdapat hubungan yang sangat signifikan antara rendahnya kadar adiponektin dengan risiko tumor jinak payudara menunjukkan bahwa inflamasi memainkan peran penting dalam perkembangan tumor jinak payudara, dan dengan demikian menjadi penting dalam karsinogenesis awal payudara.<sup>46</sup>

Menariknya, IMT sangat berkaitan dengan adanya atypia, dan semua wanita dengan atypia memiliki berat badan yang berlebih atau obesitas. Dalam sebuah penelitian yang menggunakan aspirasi jarum halus acak dari wanita yang berisiko tinggi, menunjukkan hasil dari sel-sel epitel payudara juga secara signifikan lebih tinggi pada wanita yang kelebihan berat badan atau obesitas.<sup>48</sup>

Variabilitas individu dalam gen metabolisme estradiol telah ditandai sebagai kontributor yang signifikan terhadap kerentanan terhadap penyakit payudara. Variasi gen COMT, CYP1A1, CYP17, dan CYP19 telah ditemukan mempengaruhi perjalanan klinis karsinoma payudara dan kerentanan wanita terhadap keganasan ini. Selanjutnya, SNP (*single-nucleotide polymorphisms*) dari gen ini telah dievaluasi pada pasien dengan berbagai kondisi, seperti menarche dini dan menopause terlambat, peningkatan kepadatan payudara mamografi, dan peningkatan kadar estrogen plasma, yang berhubungan dengan peningkatan risiko karsinoma payudara.<sup>49</sup>

Temuan studi saat ini mendukung data yang diterbitkan sebelumnya yang menunjukkan bahwa SNP dari gen yang mengkode enzim metabolisme estrogen secara signifikan terkait dengan risiko karsinoma payudara. Lokus CYP1A1 tampaknya memainkan peran penting dalam gen yang terlibat dalam metabolisme estrogen. Protein CYP1A1, mengkatalisis hidroksilasi estradiol C2-alpha, C6-alpha, dan C15-alpha. Sampai saat ini, empat polimorfisme CYP1A1 telah dikaitkan dengan sejumlah gangguan. Dari keempat polimorfisme tersebut, CYP1A1-1, RFLP dan CYP1A1-2, telah menunjukkan hubungan dengan kejadian karsinoma payudara.<sup>49,50</sup>

Adanya hubungan yang signifikan antara polimorfisme CYP17 dan CYP1A1-1 dengan kejadian fibroadenoma dikarenakan pertumbuhan

fibroadenoma sangat bergantung pada estrogen. Ini menjelaskan bahwa CYP17 dan CYP1A1-1 berperan dalam patogenesis fibroadenoma.<sup>50</sup>

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Dari penelitian ini dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Karakteristik fibroadenoma mamma berdasarkan usia, mayoritas pada kelompok dewasa awal. Berdasarkan usia menarche, siklus haid dan durasi haid dijumpai kelompok terbanyak normal. Sementara itu, mayoritas pasien mengalami nyeri ringan pada nyeri haid dan nyeri payudara. Pada ukuran tumor paling banyak dijumpai dengan ukuran  $\leq 3$ cm, dengan konsistensi kenyal.
2. Proporsi indeks massa tubuh pada penelitian ini paling banyak pada kelompok obesitas I sebanyak 48,1%.

#### **5.2 Saran**

Dari proses penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diberikan saran bagi peneliti selanjutnya. Diharapkan dapat melakukan penelitian yang lebih luas, tidak hanya mengenai karakteristik pasien *fibroadenoma mammae* terkait obesitas, tetapi dapat memperluas variabel lain yang berkaitan dengan *fibroadenoma mammae*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Vaamonde JG, Álvarez-Món MA. Obesity and overweight. *Med.* 2020;13(14):767-776. doi:10.1016/j.med.2020.07.010
2. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016. NCHS data brief, no 288. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. *NCHS Data Brief.* 2017;(288):1-8. <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db288.pdf>
3. Kemenkes RI. Ayo Gerak , Lawan Obesitas. 2019;(021):2019. <https://www.kemkes.go.id/article/view/19101600003/move-to-fight-obesity.html>
4. Nasyari M, Husnah, Fajriah. Hubungan Pola Makan Dengan Kejadian Tumor Payudara Di Rsud Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *J Averrous.* 2020;6(1):29-39.
5. Alini, Widya L. Faktor-Faktor Yang Menyebabkan Kejadian Fibroadenoma Poliklinik Spesialis Bedah Umum Rsud Bengkalis. *J Ners Univ Pahlawan.* 2018;2(1):1-10.
6. Agustina Sidauruk H. Karakteristik Penderita Fibroadenoma Mammae (Fam) Rawat Inap Di Rs Santa Elisabeth Medan Tahun 2007-2011. Published online 2011.
7. Bhattani MK, Rehman M, Altaf HN, et al. Correlation Between Body Mass Index and Fibroadenoma. *Cureus.* 2019;(February). doi:10.7759/cureus.5219
8. Li J, Humphreys K, Ho PJ, et al. Family History, Reproductive, and Lifestyle Risk Factors for Fibroadenoma and Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(3):1-7. doi:10.1093/jncics/pky051
9. Soltanian H, Lee M. Breast fibroadenomas in adolescents: current perspectives. *Adolesc Health Med Ther.* Published online 2015:159. doi:10.2147/ahmt.s55833
10. Azkia FI, Miko Wahyono TY. Hubungan Pola Konsumsi Makanan Berisiko dengan Obesitas Sentral Pada Wanita Usia 25-65 Tahun di Bogor Tahun 2011-2012. *J Epidemiol Kesehatan Indones.* 2019;2(1):11-18. doi:10.7454/epidkes.v2i1.1675
11. Wilson OWA, Zou ZH, Bopp M, Bopp CM. Comparison of obesity classification methods among college students. *Obes Res Clin Pract.* 2019;13(5):430-434. doi:10.1016/j.orcp.2019.09.003

12. Ramadhani ET, Sulistyorini Y. Hubungan Kasus Obesitas dengan Hipertensi di Provinsi Jawa Timur tahun 2015-2016. *J Berk Epidemiol.* 2018;6(1):35-42. doi:10.20473/jbe.v6i12018
13. Kandinasti S, Farapti F. Obesitas: Pentingkah Memperhatikan Konsumsi Makanan di Akhir Pekan? *Amerta Nutr.* 2018;2(4):307. doi:10.20473/amnt.v2i4.2018.307-316
14. Sofa IM. Kejadian Obesitas, Obesitas Sentral, dan Kelebihan Lemak Viseral pada Lansia Wanita. *Amerta Nutr.* 2018;2(3):228. doi:10.20473/amnt.v2i3.2018.228-236
15. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017;376(3):254-266. doi:10.1056/nejmra1514009
16. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(4):571-579. doi:10.1016/j.gtc.2016.07.012
17. Lim JU, Lee JH, Kim JS, et al. Comparison of World Health Organization and Asia-Pacific body mass index classifications in COPD patients. *Int J COPD.* 2017;12:2465-2475. doi:10.2147/COPD.S141295
18. Ajmal M, Fossen K Van. Breast Fibroadenoma Pathophysiology. *StatsPearl.* Published online 2020:1-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535345/>
19. Krings G, Bean GR, Chen YY. Fibroepithelial lesions; The WHO spectrum. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34(5):438-452. doi:10.1053/j.semmp.2017.05.006
20. Ahsani RF, Machmud PB. Hubungan Riwayat Reproduksi dengan Tumor Payudara pada Perempuan Usia Muda di Indonesia (Analisis Riset PTM 2016). *Media Kesehatan Masyarakat Indones.* 2019;15(3):237. doi:10.30597/mkmi.v15i3.6278
21. Prastyo K Y, Sadhana U, Puspasari D. Gambaran Histopatologi Ekspresi Interferon Gamma (Ifny) Pada Fibroadenoma Mammariae (Fam) Dan Invasive No Special Type (Nst) Breast Carcinoma. *Biomedika.* 2018;9(2):47-56. doi:10.23917/biomedika.v9i2.5843
22. Loke BN, Md Nasir ND, Thike AA, et al. Genetics and genomics of breast fibroadenomas. *J Clin Pathol.* 2018;71(5):381-387. doi:10.1136/jclinpath-2017-204838

23. Islam S, Saroop S, Bheem V, Naraynsingh V. Largest giant juvenile fibroadenoma of the breast. *BMJ Case Rep.* 2019;12(1):1-5. doi:10.1136/bcr-2018-227277
24. Alvarado-cabrero I. *Practical Atlas of Breast Pathology.*; 2018. doi:10.1007/978-3-319-93257-6
25. Tan BY, Tan PH. A Diagnostic Approach to Fibroepithelial Breast Lesions. *Surg Pathol Clin.* 2018;11(1):17-42. doi:10.1016/j.path.2017.09.003
26. Sutrisno. Pengaruh faktor genetik dan pola makan terhadap kejadian obesitas pada remaja kelas VII, VIII, IX di SMP Negeri 2 Ngaringan. *J Chem Inf Model.* 2019;4(2):19-23.
27. Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T, Walley A. Genetics of Severe Obesity. *Curr Diab Rep.* 2018;18(10). doi:10.1007/s11892-018-1053-x
28. Wasim M, Awan FR, Najam SS, Khan AR, Khan HN. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochem Genet.* 2016;54(5):565-572. doi:10.1007/s10528-016-9751-z
29. Mauliza M. Obesitas Dan Pengaruhnya Terhadap Kardiovaskular. *AVERROUS J Kedokt dan Kesehat Malikussaleh.* 2018;4(2):89. doi:10.29103/averrous.v4i2.1040
30. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update.* 2017;23(3):300-321. doi:10.1093/humupd/dmw045
31. Sofiany IR, Setyawati ME. Portrait of The Sedentary Lifestyle Among Students From Public Health School. *Pap Knowl Towar a Media Hist Doc.* 2021;1(2):1-80.
32. Hamalding H, Risna R, Susanti SR. Hubungan Gaya Hidup Terhadap Overweight Dan Obesitas Pada Remaja Putri Di Sma Negeri 11 Makassar. *J Komunitas Kesehat Masy.* 2019;1(1):1-6. doi:10.36090/jkkm.v1i1.240
33. Lim WK, Ong CK, Tan J, et al. Exome sequencing identifies highly recurrent MED12 somatic mutations in breast fibroadenoma. *Nat Genet.* 2014;46(8):877-880. doi:10.1038/ng.3037
34. Bhardwaj P, Au CC, Benito-martin A, et al. Estrogens and breast cancer: mechanisms involved in obesity- related development, growth and progression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019. 2019;(646):161-170. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.03.002.Estrogens
35. Zimta AA, Tigu AB, Muntean M, Cenariu D, Slaby O, Berindan-Neagoe I. Molecular links between central obesity and breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):1-21. doi:10.3390/ijms20215364

36. Mulia IGBLP, Dewi IGASM, Sumadi IWJ. Karakteristik Klinikopatologi Pasien Fibroadenoma Mammae di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2017-2018. *J Med Udayana*. 2021;10(4):75-80.
37. Ajitha, Srinivasan S, Vijayakumar A. A Systematic Study On Fibroadenoma Of The Breast. *Int J Biomed Adv Res*. 2013;3(12). doi:10.7439/ijbar.v3i12.826
38. Sari TM. *Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita Usia Subur Di RSUD Dr . Pirngadi Medan.*; 2019.
39. Sukmayenti S, Sari N. Hubungan Faktor Reproduksi Dengan Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita Di Rsup Dr. M. Djamil Padang. *J Ris Hesti Medan Akper Kesdam I/BB Medan*. 2018;3(2):58. doi:10.34008/jurhesti.v3i2.45
40. Kusnaningsih A. Prevalensi Dismenore Pada Remaja Putri di Madrasah Aliyah Darul Ulum dan Miftahul Jannah Palangka Raya. 2020;2(1):1-118.
41. SYAFRIANI S. Hubungan Status Gizi Dan Umur Menarche Dengan Kejadian Dismenore Pada Remaja Putri Di Sman 2 Bangkinang Kota 2020. *J Ners*. 2021;5(1):32-37. doi:10.31004/jn.v5i1.1676
42. Harahap AH, Octaviani J, Kusdiyah E, Tan EIA, Fitri AD, Herlambang H. Hubungan Indeks Massa Tubuh (IMT) Dengan Derajat Dismenore Pada Mahasiswi Kedokteran Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi. *Electron J Sci Environ Heal Dis*. 2021;2(1):18-24. doi:10.22437/esehad.v2i1.13747
43. Sapino A, Bosco M, Cassoni P, et al. Estrogen receptor- $\beta$  is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol*. 2006;19(4):599-606. doi:10.1038/modpathol.3800574
44. Monfair F. *Essentials of Diagnostic Breast Pathology*. 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006. doi:10.1007/978-3-540-45120-4
45. Salih AM, Kakamad FH. Spontaneous infarction of fibroadenoma of breast - A case report with literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2016;24:1-3. doi:10.1016/j.ijscr.2016.04.040
46. Catsburg C, Gunter MJ, Chen C, et al. Insulin, estrogen, inflammatory markers, and risk of benign proliferative breast disease. *Cancer Res*. 2014;74(12):3248-3258. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-3514
47. Chang HY, Koh VCY, Md Nasir ND, et al. MED12, TERT and RARA in fibroepithelial tumours of the breast. *J Clin Pathol*. 2020;73(1):51-56. doi:10.1136/jclinpath-2019-206208

48. Djuric Z, Edwards A, Madan S, et al. Obesity is associated with atypia in breast ductal lavage of women with proliferative breast disease. *Cancer Epidemiol.* 2009;33(3-4):242-248. doi:10.1016/j.canep.2009.07.003
49. Amrani I, Bulatova N, Awidi A, et al. Lack of association between CYP1A1 M2 and M4 polymorphisms and breast carcinoma in Jordanian women: A case-control study. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2016;17(1):387-393. doi:10.7314/APJCP.2016.17.1.387
50. Hefler LA, Tempfer CB, Grimm C, et al. Estrogen-metabolizing gene polymorphisms in the assessment of breast carcinoma risk and fibroadenoma risk in Caucasian women. *Cancer.* 2004;101(2):264-269. doi:10.1002/cncr.20361

## LAMPIRAN

### Lampiran 1



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL  
"ETHICAL APPROVAL"  
No : 730KEPK/FKUMSU/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
*The Research protocol proposed by*

Peneliti Utama : Saskia Putri Nisrina Zulkarnain  
*Principal In Investigator*

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara  
*Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara*

Dengan Judul  
*Title*

**"PENGARUH OBESITAS TERHADAP FIBROADENOMA MAMMAE"**  
**"THE EFFECT OF OBESITY ON FIBROADENOMA MAMMAE"**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah  
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan  
7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

*Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 17 Desember 2021 sampai dengan tanggal 17 Desember 2022  
*The declaration of ethics applies during the periode December 17, 2021 until December 17, 2022*

Medan, 17 Desember 2021  
Ketua  
  
Dr. dr. Nurfadly, MKT

## Lampiran 2



**PEMERINTAH PROVINSI SUMATERA UTARA**  
**RUMAH SAKIT UMUM HAJI MEDAN**  
 Jl. Rumah Sakit Haji - Medan Estate 20237 Telp. (061) 6619520, (061) 6619521 Fax. (061) 6619519  
 Website : [Rshajimedan.sumutprov.go.id](http://Rshajimedan.sumutprov.go.id) Email : [rshajimedan@gmail.com](mailto:rshajimedan@gmail.com)



<p>Nomor : 69/IR/DIKLIT/RSUHM/XII/2021          Lamp : --          Hal. : <b><u>Izin Penelitian</u></b></p>	<p>Medan, 31 Desember 2021           Kepada Yth :          Dekan Fakultas Kedokteran          Universitas Muhammadiyah          Sumatera Utara          di, -          Tempat.</p>
---	--

Dengan Hormat,

Menindaklanjuti surat Saudara tentang izin melaksanakan penelitian di Rumah Sakit Umum Haji Medan, a.n :

NAMA : SASKIA PUTRI NISRINA ZULKARNAIN  
 NPM : 1808260132  
 JUDUL : PENGARUH OBESITAS TERHADAP *FIBROADENOMA MAMAE*.

Bersama ini disampaikan bahwa pada prinsipnya kami dapat menyetujui dilaksanakan kegiatan tersebut, semoga dapat dilaksanakan dengan baik. Demikian disampaikan, atas kerja sama yang baik diucapkan terima kasih.

Hormat Kami,  
 Rumah Sakit Umum Haji Medan



**drg. AFRIDHA ARWI**  
 19770403 200604 2 012

## Lampiran 3



*"Melayani Dengan Senyum"*

**RSU. MITRA MEDIKA**

Jalan Sisingamangaraja No. 11 Medan – Kelurahan Harjosari I  
Kecamatan Medan Amplas. Telp. (061) 7879080, 7879070  
E-mail : [info@mitramedika-amplas.co.id](mailto:info@mitramedika-amplas.co.id) - Website : [www.mitramedika-amplas.co.id](http://www.mitramedika-amplas.co.id)

Medan, 29 Desember 2021

No. : 211/DIR/EXT/RSMMA/XII/2021  
Lamp. : -  
Hal : **Balasan Izin Penelitian**

Kepada Yth.  
Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara  
Di  
Tempat

Dengan hormat,

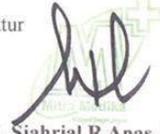
Sesuai dengan surat Permohonan Izin Penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera dengan Nomor 1733/IL.3-AU/UMSU-08/F/2021 pada tanggal 24 Desember 2021, maka dengan ini RSU. Mitra Medika Amplas memberikan izin kepada:

Nama : Saskia Putri Nisrina Zulkarnain  
NIM : 1808260132

Untuk melakukan penelitian dalam rangka menyusun Skripsi dengan judul:  
"Pengaruh Obesitas Terhadap *Fibroadenoma mammae*"

Demikian surat ini kami sampaikan atas perhatian kami ucapkan terima kasih.

Direktur



**dr. H. Sjahrial R Anas, MHA**

Tembusan :  
I. Arsip

## Lampiran 4

### LEMBAR PENJELASAN CALON RESPONDEN PENELITIAN

*Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh*

Dengan hormat,

Saya yang bertanda tangan di bawah ini adalah mahasiswa program studi pendidikan dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (FK UMSU).

Nama : Saskia Putri Nisrina Zulkarnain

NPM : 1808260132

Nomor HP/Wa : 083179014544

Alamat : Jalan Aswad no.28B

Akan melakukan penelitian yang berjudul **“Pengaruh Obesitas Terhadap Fibroadenoma Mammae”**.

Tujuan penelitian ini adalah

1. Mengetahui karakteristik pasien *fibroadenoma mammae* meliputi usia, usia menarche, siklus haid, durasi haid, nyeri haid, nyeri payudara.
2. Mengetahui proporsi indeks massa tubuh pada pasien *fibroadenoma mammae*.
3. Menganalisis pengaruh obesitas dengan karakteristik pasien *fibroadenoma mammae*.

Tidak ada bahaya potensial ataupun risiko penelitian yang diakibatkan oleh keterlibatan responden dalam penelitian ini, oleh karena dalam penelitian ini tidak dilakukan intervensi apapun melainkan hanya pengisian kuesioner mengenai usia menarche (pertama haid), siklus haid, durasi haid, nyeri haid, nyeri payudara.

Untuk kepentingan pengumpulan data, saya mengharapkan partisipasi Saudari sebagai subjek dalam penelitian ini. Hasil dari penelitian ini akan disampaikan kepada responden bila diinginkan. Kerahasiaan data responden akan dijaga oleh peneliti, dan hanya akan digunakan untuk kepentingan penelitian. Penelitian ini tidak bersifat memaksa dan Saudari berhak untuk mengundurkan diri jika tidak bersedia menjadi subjek penelitian.

Apabila Saudari bersedia untuk menjadi responden, saya mohon untuk menandatangani lembar persetujuan, mengisi identitas responden, dan menjawab pertanyaan yang tertera dalam kuesioner dengan jujur. Data ini juga akan segera dimusnahkan segera setelah penelitian selesai. Dalam penelitian ini Saudari tidak dikenakan biaya apapun, apabila Saudari membutuhkan penjelasan terkait penelitian, maka dapat menghubungi saya pada kontak yang tertera di atas.

Saya sangat mengharapkan partisipasi Saudari sebagai subjek penelitian dengan menjadi responden, mengisi lembar persetujuan/*informed consent* dan kuesioner yang telah saya siapkan. Partisipasi Saudari sangat berarti bagi saya dan insyaAllah berguna bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Atas perhatian dan partisipasi Saudari saya ucapkan terima kasih.

*Wassalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh*

Medan, 17 Desember 2021

Peneliti,

Saskia Putri Nisrina Zulkarnain

## LAMPIRAN 5

### ***INFORMED CONSENT*** **(LEMBAR PERSETUJUAN RESPONDEN)**

Setelah mendapat penjelasan mengenai penelitian yang berjudul “Pengaruh Obesitas terhadap *Fibroadenoma Mammae*” maka saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :  
Umur :  
Jenis Kelamin :  
Nomor HP :

Menyatakan bersedia menjadi responden penelitian dengan mengisi kuesioner oleh peneliti di bawah ini:

Nama : Saskia Putri Nisrina Zulkarnain  
NPM : 1808260132  
Nomor HP/Wa : 083179014544  
Alamat : Jalan Aswad no.28B

Demikian lembar persetujuan ini saya isi dengan sebenar-benarnya agar dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Medan,.....2021

Saksi,

( )

Medan,.....2021

Responden,

( )

## LAMPIRAN 6

	<b>PEMERINTAH PROVINSI SUMATERA UTARA</b> <b>RUMAH SAKIT UMUM HAJI MEDAN</b> <small>Jl. Rumah Sakit Haji - Medan Estate 20237 Telp. (061) 6619520, (061) 6619521 Fax: (061) 6619519          Website : <a href="http://Rumahsakitmedan.sumutprov.go.id">Rumahsakitmedan.sumutprov.go.id</a> Email : <a href="mailto:rsu@rsu.medan.ac.id">rsu@rsu.medan.ac.id</a></small>	
<b>Dokter</b> : H.Tarmizi.SpB <b>Bagian</b> : Bedah <b>Rumah Sakit</b> : RSHM <b>NO. Register PA</b> : 230/H/21	<b>Penderita</b> : Nn. Yayang .W <b>Ruangan</b> : <b>Umur</b> : 05-06-1999	
<b>Gambar Mikroskopis Patologi Anatomi</b>		
<b>Makroskopis:</b> Diterima jaringan dalam satu wadah dengan diameter: 4cm, warna: putih keabuan.		
<b>Mikroskopis:</b> Sediaan jaringan dari mamma tampak proliferasi kelenjar membentuk struktur intrakanalicular yang dilapisi mioepitel dan epitel kuboid, dengan inti bulat sampai dengan oval, basofilik, sitoplasma eosinofilik. Stroma terdiri dari jaringan ikat fibrous yang proliferasi.		
<b>Kesimpulan:</b> Suatu Fibro Adenoma Mamma.		
Medan, 07-Juli- 2021  <b>Dr. H. Soekimin, SpPA(K)</b>		



PEMERINTAH PROVINSI SUMATERA UTARA  
**RUMAH SAKIT UMUM HAJI MEDAN**

Jl. Rumah Sakit Haji - Medan Estate 20237 Telp. (061) 6619520, (061) 6619521 Fax. (061) 6619519

Website : [rsuhajimedan.sumutprov.go.id](http://rsuhajimedan.sumutprov.go.id) Email : [rsuhajimedan@gmail.com](mailto:rsuhajimedan@gmail.com)



Dokter : Hamzah.S.Lbs.SpB Penderita : Sukriani Tanjung  
Bagian : Bedah Ruangan : Al-Ikhsan  
Rumah Sakit : RSHM Umur : 06-12-1971

NO. Register PA : 43/H/22

**Gambar Mikroskopis Patologi Anatomi**

**Makroskopis:**

Diterima jaringan dari mamma dengan ukuran: 3x2x2cm,warna:putih keabuan.

**Mikroskopis:**

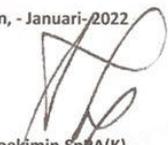
Sediaan jaringan dari mamma tampak massa tumor yang dikelilingi jaringan ikat fibrous,tampak juga proliferasi kelenjar yang membentuk struktur intra kanlikular dan perikanlikular dengan pelapis epitel kuboid dengan morfologi inti dalambatas normal.

Stroma terdiri dari jaringan ikat fibrous yang di infiltrasi sel-sel tumor dan sebulan sel-sel radang limfosit dengan pembuluh darah dilatasi,kongesti disertai perdarahan interstisial.

**Kesimpulan:**

Suatu Fibro Adenoma Mamma

Medan, - Januari -2022

  
Dr.H.Soekimin.Sp.A(K)

## Lampiran Output SPSS frekuensi FAM

### 1. Distribusi frekuensi FAM berdasarkan usia

		Usia			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Remaja	7	25.9	25.9	25.9
	Dewasa Awal	14	51.9	51.9	77.8
	Dewasa Akhir	6	22.2	22.2	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

### 2. Distribusi frekuensi FAM berdasarkan usia menarche

		Usia Menarche			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Menarche Dini	8	29.6	29.6	29.6
	Menarche Normal	19	70.4	70.4	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

### 3. Distribusi frekuensi FAM berdasarkan siklus haid

		Siklus Haid			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Polimenore	8	29.6	29.6	29.6
	Normal	19	70.4	70.4	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

### 4. Distribusi frekuensi FAM berdasarkan durasi haid

		Durasi Haid			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Normal	24	88.9	88.9	88.9
	Hipermenore	3	11.1	11.1	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

**5. Distribusi frekuensi FAM berdasarkan nyeri haid**

<b>Nyeri Haid</b>					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tidak Nyeri	8	29.6	29.6	29.6
	Nyeri Ringan	17	63.0	63.0	92.6
	Nyeri Sedang	2	7.4	7.4	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

**6. Distribusi frekuensi FAM berdasarkan nyeri payudara**

<b>Nyeri Payudara</b>					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Nyeri Ringan	17	63.0	63.0	63.0
	Nyeri Sedang	10	37.0	37.0	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

**7. Distribusi frekuensi FAM berdasarkan ukuran tumor**

<b>Ukuran Tumor</b>					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	≤3cm	16	59.3	59.3	59.3
	3-10 cm	11	40.7	40.7	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

**8. Distribusi frekuensi FAM berdasarkan konsistensi FAM**

<b>Konsistensi FAM</b>					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Kenyal	27	100.0	100.0	100.0

**9. Distribusi frekuensi FAM berdasarkan obesitas**

<b>Obesitas</b>					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Normal	10	37.0	37.0	37.0
	Overweight	4	14.8	14.8	51.9
	Obesitas I	13	48.1	48.1	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

**LAMPIRAN 7**

Pertanyaan Jawaban **44** Setelan

44 jawaban + ⋮

Menerima jawaban

Ringkasan Pertanyaan Individual

Nama  
44 jawaban

- Dedek erna leilisari
- Sarmi
- rizki renata
- Siti halimah
- Ulita rizeky
- Rehulina ginting
- Rabiatul al adawiyah

## Lampiran 8. Artikel Publikasi

### GAMBARAN KLINIS PASIEN *FIBROADENOMA MAMMAE* TERKAIT OBESITAS

Saskia Putri Nisrina Zulkarnain, Rini Syahrani Harahap<sup>2</sup>

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Jln. Gedung Arca No.53, Medan-Sumatera Utara, 2019

Email: [saskiazulkarnain18@gmail.com](mailto:saskiazulkarnain18@gmail.com)<sup>1</sup>, [syahrانيتau@gmail.com](mailto:syahrانيتau@gmail.com)<sup>2</sup>

#### **ABSTRACT**

*Background: Obesity is a disease characterized by abnormal or excessive fat accumulation in adipose tissue which can be a health risk. In young women, obesity can lead to benign breast tumors. The most common benign breast tumor is fibroadenoma mammae (FAM). Fibroadenoma mammae (FAM) is defined as a benign breast tumor in the form of a lump that can be moved (mobile), well-defined, with a firm consistency. Benign breast tumors are more common in young and post-menopausal women, this is related to high levels of estrogen in the blood which is a risk factor for breast lumps. A high body mass index (BMI) appears to be a substantial risk factor for the development of FAM, especially in young women. Other studies have shown high BMI is associated with a histopathological pattern of active FAM reflecting estrogenic stimulation; therefore, concluded that increased BMI was a significant risk factor for the formation of FAM.*

***Purpose:** This study aims to determine the clinical manifestations in patients with fibroadenoma mammae associated obesity. **Method:** this research uses a descriptive method using secondary data from medical records and primary data in the form of patient interviews in medical records. **Results:** in this study there was a clinical manifestations in the form of age, the majority in the early adult group (51.9%). Based on the age of menarche, menstrual cycle and duration of menstruation, the most groups were found to be normal. Meanwhile, the majority of patients experienced mild pain in menstrual pain (63.0%) and breast pain (63.0%). The most common tumor size was  $\leq 3$ cm (59.3%), with a springy consistency (100.0%). The proportion of body mass index in this study was mostly in the obese group I as much as 48.1%. **Conclusion:** Characteristics of mammary fibroadenoma by age, the majority in the early adult group. Based on the age of menarche, menstrual cycle and duration of menstruation, the most groups were found to be normal. Meanwhile, the majority of patients experienced mild pain in menstrual pain and breast pain. The most common tumor size is  $\leq 3$ cm in size, with a springy consistency. The proportion of body mass index in this study was mostly in the obese group I.*

***Keywords:** Fibroadenoma mammae, FAM, obesity*

## ABSTRAK

Latar belakang: Obesitas merupakan suatu penyakit yang di tandai dengan adanya akumulasi lemak abnormal atau berlebihan pada jaringan adiposa yang dapat menjadi risiko bagi kesehatan. Pada wanita muda, obesitas dapat berdampak menjadi tumor jinak payudara. Tumor jinak payudara yang paling umum ditemukan adalah *fibroadenoma mammae* (FAM). *Fibroadenoma mammae* (FAM) di definisikan sebagai tumor jinak payudara berupa benjolan yang dapat digerakkan (mobile), berbatas tegas, berkonsistensi padat kenyal. Penyakit tumor jinak payudara lebih sering dijumpai pada wanita usia muda dan pasca-menopause, hal ini berkaitan dengan kadar estrogen yang tinggi dalam darah yang merupakan faktor risiko dari timbulnya benjolan pada payudara. Angka Indeks Massa Tubuh (IMT) yang tinggi tampaknya menjadi faktor risiko substansial untuk pengembangan FAM, terutama pada perempuan usia muda. Penelitian lainnya telah menunjukkan IMT tinggi dikaitkan dengan pola histopatologi FAM aktif yang mencerminkan stimulasi estrogenik; oleh karena itu, menyimpulkan bahwa peningkatan IMT merupakan faktor risiko yang signifikan dari pembentukan FAM. **Tujuan:** penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran klinis pada pasien *fibroadenoma mammae* terkait obesitas. **Metode:** penelitian ini menggunakan metode deskriptif menggunakan data sekunder dari rekam medis dan data primer berupa wawancara pasien pada rekam medik. **Hasil:** pada penelitian ini terdapat gambaran klinis berupa usia, mayoritas pada kelompok dewasa awal (51,9%). Berdasarkan usia menarche, siklus haid dan durasi haid dijumpai kelompok terbanyak normal. Sementara itu, mayoritas pasien mengalami nyeri ringan pada nyeri haid (63,0%) dan nyeri payudara (63,0%). Pada ukuran tumor paling banyak dijumpai dengan ukuran  $\leq 3$ cm (59,3%), dengan konsistensi kenyal (100,0%). Proporsi indeks massa tubuh pada penelitian ini paling banyak pada kelompok obesitas I sebanyak 48,1%. **Kesimpulan:** Karakteristik fibroadenoma mammae berdasarkan usia, mayoritas pada kelompok dewasa awal. Berdasarkan usia menarche, siklus haid dan durasi haid dijumpai kelompok terbanyak normal. Sementara itu, mayoritas pasien mengalami nyeri ringan pada nyeri haid dan nyeri payudara. Pada ukuran tumor paling banyak dijumpai dengan ukuran  $\leq 3$ cm, dengan konsistensi kenyal. Proporsi indeks massa tubuh pada penelitian ini paling banyak pada kelompok obesitas I. **Kata kunci:** *Fibroadenoma mammae*, FAM, obesitas

## PENDAHULUAN

Obesitas merupakan suatu penyakit yang di tandai dengan adanya akumulasi lemak abnormal atau berlebihan pada jaringan adiposa yang dapat menjadi risiko bagi kesehatan. Obesitas dapat terjadi pada setiap umur. Pada tahun 2016, *World Health Organization* mendata pada anak (18 tahun) angka kejadian obesitas sebanyak 650 juta orang.<sup>1</sup>

Pada tahun 2015-2016 di Amerika Serikat, prevalensi obesitas pada orang dewasa sebesar 39,8%

dan pada usia muda sebesar 18,5%. Prevalensi pada kelompok usia 2-5 tahun sebesar 13,9%, pada kelompok usia 6-11 tahun sebesar 18,4%, pada kelompok umur 12-19 tahun sebesar 20,6% dan pada kelompok usia  $\geq 20$  tahun sebesar 39,6%.<sup>2</sup>

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar 2018, prevalensi obesitas pada kelompok usia dewasa ( $\geq 18$  tahun) di Indonesia sebesar 21,8% dan di Sumatera Utara sebesar 31,06%. Laporan hasil Profil Kesehatan Sumatera Utara pada tahun 2017, prevalensi obesitas di Sumatera Utara sebesar 1,51%

(84.686 orang) dan prevalensi tertinggi terdapat di Kota Tebing Tinggi yaitu (11,94%) sedangkan di Medan prevalensi obesitas sebesar 1,31%.<sup>3</sup>

Dampak buruk akibat obesitas pada wanita terjadi pada setiap tahap siklus kehidupan seorang wanita. Pada wanita muda, obesitas dapat berdampak menjadi tumor jinak payudara. Tumor jinak payudara adalah pertumbuhan jaringan yang abnormal pada payudara dan bersifat tidak menyebar.<sup>4</sup> Tumor jinak payudara yang paling umum ditemukan adalah *fibroadenoma mammae* (FAM). *Fibroadenoma mammae* (FAM) didefinisikan sebagai tumor jinak payudara berupa benjolan yang dapat digerakkan (mobile), berbatas tegas, berkonsistensi padat kenyal.<sup>5</sup>

Data mengenai FAM di Indonesia masih terbatas, namun di perkirakan pada tahun 2011, terdapat 100 yang telah mengindap tumor jinak payudara. Data yang diperoleh dari Rumah Sakit Umum Daerah Semarang pada tahun 2013 di bulan Januari jumlah pasien FAM sebanyak 79 orang. Pada bulan Februari jumlah pasien FAM meningkat menjadi 106 orang. Pada bulan Maret jumlah pasien FAM menurun menjadi 42 orang.<sup>5</sup>

Data dari Rekam Medik RS Santa Elisabeth Medan melaporkan 103 kasus FAM pada tahun 2007-2011. Pada tahun 2007 ditemukan 5 kasus, tahun 2008 ditemukan 25 kasus, tahun 2009 dan 2010 masing masing ditemukan 23 kasus dan tahun 2011 ditemukan 27 kasus.<sup>6</sup>

Faktor lingkungan dan gaya hidup merupakan faktor risiko terbesar dari tumor payudara yaitu

90-95%. Termasuk didalamnya pola makan sebesar 30-35%, merokok sebesar 25-30 % dan mengonsumsi alkohol sekitar 4-6%. Penyakit tumor jinak payudara lebih sering dijumpai pada wanita usia muda dan pasca-menopause, hal ini berkaitan dengan kadar estrogen yang tinggi dalam darah yang merupakan faktor risiko dari timbulnya benjolan pada payudara.<sup>4</sup>

Angka Indeks Massa Tubuh (IMT) yang tinggi tampaknya menjadi faktor risiko substansial untuk pengembangan FAM, terutama pada perempuan usia muda.<sup>7</sup> Dalam studi tentang faktor risiko pada awal kehidupan, wanita yang melaporkan ukuran tubuh pada masa kanak-kanak yang lebih besar secara konsisten terbukti memiliki hubungan terhadap kejadian FAM.<sup>8</sup> Dalam sebuah penelitian terhadap 1.717 pasien, kejadian FAM memuncak pada kelompok indeks massa tubuh 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>.<sup>9</sup> Penelitian lainnya telah menunjukkan IMT tinggi dikaitkan dengan pola histopatologi FAM aktif yang mencerminkan stimulasi estrogenik; oleh karena itu, menyimpulkan bahwa peningkatan IMT merupakan faktor risiko yang signifikan dari pembentukan FAM.<sup>7</sup>

Selain itu, wanita dengan diagnosis FAM memiliki tingkat diagnosis kanker payudara 74% lebih tinggi daripada wanita tanpa diagnosis. Riwayat penggunaan kontrasepsi oral dan usia saat diagnosis FAM merupakan faktor risiko transisi dari FAM ke kanker payudara. Wanita yang lebih tua yang terdiagnosis FAM yang dikonfirmasi dengan biopsi lebih mungkin untuk kemudian mengalami

kanker payudara. Peningkatan risiko penyakit ganas bersamaan pada wanita yang lebih tua yang didiagnosis dengan FAM juga telah dilaporkan sebelumnya.<sup>8</sup>

Genetik merupakan pewarisan sifat yang di wariskan oleh orang tuanya. Hampir 40-70% fenotip yang berkaitan dengan variasi genetik pada kejadian obesitas dapat di wariskan. Gen yang diwariskan yaitu Ob-gen, Ob-gen merupakan nama lain untuk gen leptin yang bertanggung jawab untuk mengatur keseimbangan antara asupan makanan dan pengeluaran energi. Pada manusia gen ini terdapat pada kromosom ke 7.<sup>9</sup> Leptin adalah hormon yang di sekresikan oleh jaringan adiposa, kadar leptin berhubungan langsung dengan adipositas pada manusia.<sup>10</sup> Karena kesamaan struktural dan fungsional dengan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin6 (IL-6), leptin juga disebut sitokin atau adipositokin/adipokin.<sup>11</sup> Leptin bersifat anoreksigenik dan tampaknya menjadi indikator adipositas dan sinyal status gizi: kadar plasma sangat berkorelasi dengan jumlah adiposit dan massa lemak. Tingkat leptin juga sangat berkorelasi dengan resistensi insulin terlepas dari volume lemak. Dengan demikian, hiperleptinemia dapat dianggap sebagai faktor dalam obesitas.<sup>10</sup>

Cara kerja hormon leptin adalah dengan memberikan umpan balik negatif dalam mengatur keseimbangan energi. Bersirkulasi melewati darah dan otak berhubungan dengan reseptor pada neuron untuk mempengaruhi keseimbangan energi, sehingga

memberikan efek untuk mengurangi adiposit dengan mengurangi nafsu makan dan peningkatan termogenesis. Perubahan kadar leptin pada sirkulasi disebabkan oleh perubahan adiposit pada tubuh sehingga otak akan memberikan respon dengan pengeluaran energi dan pengaturan asupan dan serta mempertahankan lemak tubuh.<sup>12</sup>

Estrogen juga memainkan peran utama dalam penyebab dan konsekuensi dari obesitas wanita. Sehubungan dengan adipositas, estrogen berhubungan dengan gen jaringan adiposa untuk meningkatkan massa jaringan adiposa subkutan gluteofemoral dan menurunkan massa jaringan adiposa sentral pada usiareproduktif wanita, yang mengarah ke efek kardiometabolik protektif. Cacat genetik di otak *α-melanocyte-stimulating hormone-melanocortin receptor* (melanocortin 4 receptor, MC4R) menyebabkan sindrom makan berlebihan dan obesitas yang terutama menonjol pada wanita.<sup>13</sup>

Gaya hidup sedentary didefinisikan sebagai kebiasaan seseorang yang tidak banyak melakukan aktivitas fisik ataupun bergerak, waktu yang dihabiskan untuk duduk maupun berbaring kecuali waktu tidur.<sup>14</sup> Perilaku *sedentary lifestyle* berkaitan dengan rendahnya aktivitas fisik pada remaja overweight dan obesitas. Mereka cenderung lebih sering melakukan aktivitas pasif seperti menonton televisi, bermain *gadget* atau laptop, tiduran disertai mendengarkan lagu. Pada remaja dengan berat badan normal hanya menghabiskan waktu 1-2 jam dalam melakukan kegiatan *sedentary*, sementara pada remaja

overweight dan obesitas mereka menghabiskan waktu >2 jam, dengan rata-rata 3-5 jam.<sup>15</sup>

Selain itu, peningkatan gaya hidup sedentary pada wanita juga memiliki interaksi yang signifikan dengan konsumsi makanan tidak sehat dengan kejadian obesitas. Pola makan yang tidak sehat tentu dapat menyebabkan penumpukan lemak di dalam tubuh. Oleh karena itu, konsumsi makanan berkalori tinggi tanpa aktivitas fisik yang memadai dapat menyebabkan risiko obesitas pada remaja.<sup>14</sup>

Jaringan adiposa bertindak sebagai organ endokrin, yang pada orang obesitas akan menghasilkan hormon pemicu tumor tingkat tinggi seperti: Estrogen. Jaringan target utama estrogen adalah payudara dan rahim, kompleks mediator telah terbukti berinteraksi dengan reseptor estrogen  $\alpha$  dan  $\beta$ . Gen yang di regulasi dalam fibroadenoma mutan MED12 diperkaya untuk gen yang terkait dengan kanker payudara yaitu ER+ (*estrogen receptors positive*) serta stimulasi estrogen pada ER+ garis sel kanker payudara. Kurangnya mutase gen berulang lainnya menunjukkan bahwa MED12 memiliki peran sentral dalam tumorigenesis fibroadenoma. Teori ini diperkuat oleh penelitian yang melaporkan tidak adanya mutase berulang di uterine leiomyoma selain pada MED12, menunjukkan bahwa mutase ini cukup untuk tumorigenesis pada kedua jenis tumor. Ini menjelaskan bahwa mutase MED12 ekson 2 dapat mengubah fungsinya terkait pensinyalan estrogen yang menyimpang yang pada akhirnya mengarah pada patogenesis FAM.<sup>16</sup>

Selain itu, estrogen memainkan peran penting dalam perkembangan normal epitel payudara dengan merangsang proliferasi dan morfogenesis duktus. Estrogen dapat dimetabolisme menjadi katekol diikuti oleh oksidasi lebih lanjut menjadi semi-kuinon dan kuinon melalui proses siklus redoks yang menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS). Hal ini penting dalam konteks tumorigenesis karena kuinon estrogen bersifat mutagenik dan dapat berinteraksi langsung dengan DNA untuk membentuk adisi, suatu bentuk kerusakan DNA. Dengan berinteraksi langsung dengan DNA, metabolit estrogen tidak memerlukan reseptor estrogen untuk mengerahkan efek mutageniknya. Penelitian menemukan bahwa estrogen dan metabolit estrogen menyebabkan *double strand break* (DSB) DNA pada sel epitel payudara normal dan sel kanker payudara. Mengingat banyaknya bukti untuk efek mutagenik dan mitogenik dari estrogen, peningkatan produksi estrogen lokal yang diinduksi obesitas kemungkinan besar akan mendorong kerusakan DNA pada sel epitel payudara yang mengarah pada risiko tumorigenesis yang lebih besar.<sup>17</sup>

## METODE

Jenis penelitian ini adalah deskriptif. Penelitian mulai dilakukan dengan mencari literature sampai pengolahan data selama Juli 2021 sampai Januari 2022. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Mitra Medika Amplas dan Rumah Sakit Umum Haji Medan. Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan Teknik total

sampling. Sampel yang menjadi subjek penelitian ini adalah pasien terdiagnosis FAM berdasarkan pemeriksaan histopatologi dan tercatat pada rekam medik RSU Mitra Medika dan RSU Haji Medan yang memenuhi kriteria inklusi selama periode Januari 2020 – Desember 2021. Data yang diambil dalam penelitian ini adalah data primer dan data sekunder. Data primer diambil menggunakan metode wawancara menggunakan kuesioner dengan pasien terkait FAM yang tercatat pada data rekam medik RSU Haji Medan dan RS Mitra Medika Amplas. Data sekunder diambil dari rekam medik pasien terdiagnosis FAM berdasarkan pemeriksaan histopatologi yang tercatat pada Rumah Sakit tersebut pada periode Januari 2020 – Desember 2021.

## HASIL

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien *Fibroadenoma Mammæ*.

Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
<b>Usia</b>		
Remaja	7	25,9%
Dewasa Awal	14	51,9%
Dewasa Akhir	6	22,2%
Lansia	0	0%
<b>Usia Menarche</b>		
Menarche Dini	8	29,6%
Menarche Normal	19	70,4%
<b>Siklus Haid</b>		
Polimenore	8	29,6%
Normal	19	70,4%
Oligomenor	0	0%

<b>Durasi Haid</b>		
Hipomenore	3	11,1%
Normal	24	88,9%
Hipermenore	0	0%
<b>Nyeri Haid</b>		
Tidak Nyeri Ringan	8	29,6%
Nyeri Ringan	17	63,0%
Nyeri Sedang	2	7,4%
Nyeri Berat	0	0%
<b>Nyeri Payudara</b>		
Tidak Nyeri	0	0%
Nyeri Ringan	17	63,0%
Nyeri Sedang	10	37,0%
Nyeri Berat	0	0%
<b>Ukuran Tumor</b>		
≤ 3cm	16	59,3%
3-10 cm	11	40,7%
>10 cm	0	0%
<b>Konsistensi</b>		
Keras	0	0%
Kenyal	27	100,0%
Lunak	0	0%
<b>Obesitas</b>		
Normal	10	37,0%
Overweight	4	14,8%
Obesitas I	13	48,1%
Obesitas II	0	0%

## PEMBAHASAN

Berbagai faktor risiko dapat mempengaruhi kejadian tumor payudara, tetapi pada penelitian ini, peneliti hanya meneliti hubungan faktor risiko seperti usia, usia menarche, siklus haid, durasi haid, nyeri haid, nyeri payudara, ukuran tumor, konsistensi serta obesitas.

Berdasarkan kategori usia menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia, terdapat beberapa kategori di antaranya masa remaja (12-25 tahun), masa dewasa awal (26-35 tahun), masa dewasa akhir (36-45 tahun), dan masa lansia (>45 tahun).

Berdasarkan tabel 4.1, mayoritas pasien yang terkena FAM pada penelitian ini terdapat pada kelompok dewasa awal 14 (51,9%), sebanyak 7 (5,9%) kelompok remaja, sebanyak 6 (22,2%) kelompok dewasa akhir, dan tidak terdapat kelompok lansia. Fibroadenoma adalah massa payudara padat yang paling umum pada wanita di bawah usia 30 tahun, tetapi juga dapat terlihat pada wanita yang lebih tua. Banyaknya kelompok usia remaja yang terjadi pada pasien terkonfirmasi FAM ini berhubungan dengan faktor hormonal, kadar hormon estrogen meningkat pada usia reproduktif sehingga meningkatkan kasus FAM yang di alami pada usia ini. Lesi ini terbentuk oleh karena adanya hipersensitivitas pada lobul yang dalam pekungannya, struktur lobular ditambahkan ke dalam sistem duktus dari payudara sehingga sering dijumpai lobulus hiperplastik.<sup>18</sup> Penelitian ini sejalan dengan penelitian Gusti (2021) yang melaporkan kasus FAM kerap terjadi pada kelompok usia muda.<sup>19</sup>

Berdasarkan usia menarche pada pasien FAM, sebanyak 19 (70,4%) mengalami menarche normal, namun di dapati menarche dini sebanyak 8 (29,6%). Usia menarche yang dini pada perempuan dapat di picu oleh beberapa faktor seperti faktor genetik, faktor lingkungan, dan faktor gaya hidup.

Pada wanita yang mengalami menarche pada usia <12 tahun, semakin panjang waktu terpaparnya jaringan payudara oleh estrogen dibandingkan dengan yang normal. Sehingga berpengaruh pada abnormalitas jaringan payudara. Menarche dini meningkatkan risiko 2 sampai 4 kali terjadinya FAM karena paparan estrogen yang ikut meningkat.<sup>20</sup>

Menarche dini juga dapat mempengaruhi siklus haid serta durasi haid. Karakteristik pasien FAM berdasarkan siklus haid pada penelitian ini dibagi menjadi 3 kategori yaitu polimenore (<21 hari), normal (21-35 hari), dan oligomenore (>35 hari). Pada data di atas hampir seluruh pasien 19 (70,4%) mengalami siklus haid normal, tetapi 8 (29,6%) di antaranya mengalami polimenore. Berdasarkan durasi haid, data penelitian ini dibagi menjadi 3 kategori yaitu hipomenore (<3 hari), normal (3-7 hari) dan hipermenore (>8 hari). Mayoritas pasien 24 (88,9%) juga memiliki durasi haid yang normal, dan sebanyak 3 (11,1%) mengalami hipermenore.

Hal ini dapat dikaitkan dengan FAM yang disebabkan oleh lamanya paparan estrogen sehingga mempengaruhi keteraturan siklus haid dan durasi haid. Jadi, semakin cepat siklus seseorang mengalami haid serta lamanya durasi sewaktu haid, akan menyebabkan wanita tersebut mengalami eksposur yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yang siklus haidnya memanjang (oligomenore) dan durasi haidnya memendek.<sup>21</sup> Sejalan dengan data di atas, pada penelitian Sukmayenti (2018) melaporkan

bahwa menarcho awal juga akan mempengaruhi banyaknya siklus haid serta durasi haid, ini mempunyai efek rangsangan terhadap epitel mammae sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya proliferasi pada jaringan payudara.<sup>22</sup>

Nyeri haid (dismenore) pada penelitian ini dikategorikan menjadi tidak nyeri (VAS 0), nyeri ringan (VAS 1-3), nyeri sedang (VAS 4-6), nyeri berat (VAS 7-10). Mayoritas 17 (63,0%) pasien yang terdiagnosis FAM pada penelitian ini mengeluhkan nyeri ringan, di dapati sebanyak 8 (29,6%) tidak nyeri, nyeri sedang sebanyak 2 (7,4%), dan tidak ada yang mengeluhkan nyeri berat.

Rasa nyeri pada saat haid disebabkan oleh karena tingginya hormon prostaglandin selama sedang haid. Prostaglandin dan mediator inflamasi lainnya akan menyebabkan kontraksi pada uterus, sehingga terbatasnya jumlah pasokan darah ke jaringan endometrium mengakibatkan jaringan rusak dan mati. Kontraksi ini menyebabkan suplai oksigen yang tidak adekuat pada jaringan yang akan memunculkan rasa sakit atau kram selama menstruasi.<sup>23</sup>

Obesitas juga dapat dikaitkan dengan dismenore karena terdapat penimbunan jaringan lemak yang berlebih yang dapat menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah pada organ reproduksi wanita. Sehingga darah yang harusnya mengalir pada saat menstruasi terhambat oleh karena sumbatan jaringan lemak yang menimbulkan dismenore. Pada orang dengan IMT meningkat juga menunjukkan peningkatan

prostaglandin yang memicu spasme miometrium pada otot uterus.<sup>24</sup> Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Aida (2020), berat badan berlebih merupakan salah satu faktor risiko dari dismenore.<sup>25</sup>

Ukuran tumor pada penelitian ini dibagi menjadi 3 kategori, yaitu  $\leq 3$ cm, 3- 10cm,  $>10$  cm. Ukuran  $\leq 3$ cm merupakan mayoritas 16 (59,3%) pada penelitian ini, sebanyak 11 (40,7%) dijumpai berukuran 3-10cm, dari seluruh data pada penelitian ini tidak dijumpai tumor yang berukuran  $>10$ cm.

Pertumbuhan fibroadenoma sebagian besar terhenti saat telah mencapai diameter 2-3 cm. Tingginya ekspresi ER- $\beta$  dalam kasus fibroadenoma seluler pada pasien muda, menyebabkan peningkatan ukuran fibroadenoma di usia muda. Hipotesis ini didukung oleh penelitian tentang peningkatan kadar estradiol plasma pada pasien dengan fibroadenoma.<sup>26</sup> Ini juga didukung oleh buku *Essentials of Diagnostic Breast Pathology* yang menyebutkan bahwa FAM biasanya berukuran 2-3cm, tetapi dapat berkembang menjadi sangat besar dengan ukuran  $>10$ cm.<sup>27</sup> Banyaknya pasien dengan ukuran tumor  $\leq 3$ cm juga dapat terjadi karena tingkat pemahaman masyarakat untuk melakukan deteksi dini dengan pemeriksaan SADARI sudah cukup tinggi. Sehingga saat lesi FAM masih berukuran kecil, masyarakat sudah lebih waspada dan melakukan pemeriksaan.<sup>18</sup>

Dapat dilihat dari tabel 4.1 bahwa konsistensinya terdiri dari keras, kenyal dan lunak. Hasil penelitian diperoleh seluruh 27

(100,0%) penderita FAM berkonsistensi kenyal. Teori sebelumnya menyatakan bahwa pada sel ganas yang disebabkan karsinoma, tumor epitel mengandung sedikit jaringan ikat sehingga konsistensi tumor padat atau keras. Tumor yang berkonsistensi kenyal dan lunak disebabkan karena banyaknya jaringan mesenkim dan biasanya lebih banyak melibatkan jaringan ikat. Menurut definisinya *fibroadenoma mammae* adalah suatu tumor jinak yang terdiri dari jaringan ikat fibrosa dan epitel kelenjar, dengan ini dapat dikaitkan dengan penelitian ini bahwa seluruhnya memiliki konsistensi kenyal.<sup>28</sup>

World Health Organization (WHO) telah melaporkan bahwa, indeks massa tubuh (IMT) kriteria asia pasifik dikategorikan menjadi underweight ( $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ), normal ( $18,5\text{-}22,9 \text{ kg/m}^2$ ), overweight ( $23,0\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ ), obesitas I ( $25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ ), obesitas II ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ).<sup>17</sup> Obesitas I merupakan kelompok paling banyak pada penelitian ini yaitu 13 (48,1%), sebanyak 4 (14,8%) kategori overweight, dan pada IMT normal terdapat 10 (37,0%).

Ini dapat dikaitkan dengan peningkatan kadar estrogen dalam sirkulasi yang ada pada wanita gemuk. Estrogen memainkan peran penting dalam perkembangan normal epitel payudara dengan merangsang proliferasi dan morfogenesis duktus. Metabolisme estrogen menciptakan metabolit mutagenik, dan estrogen juga dapat secara langsung merangsang pertumbuhan jaringan payudara. Studi epidemiologis secara konsisten menunjukkan peran

estrogen dalam perkembangan tumor jinak payudara.<sup>29</sup>

Pada tumor fibroepitel, mutasi MED12 berulang, dengan mayoritas pada kodon 44 dari ekson 2, pertama kali terdeteksi pada fibroadenoma. Faktanya, kompleks mediator diketahui berinteraksi dengan reseptor estrogen (ER). Pada kasus FAM dengan mutasi ekson 2 MED12 memiliki pensinyalan estrogen yang tidak menyimpang. Retinoic acid receptor  $\alpha$  (RARA) juga telah diidentifikasi berperan dalam FAM. Mutasi ini sering terjadi pada fibroadenoma meskipun lebih sedikit dibandingkan dengan MED12. Ini mempengaruhi transkripsi gen target, menyiratkan signifikansi fungsional dari mutasi pada patogenesis fibroepitel. Mirip dengan MED12, RARA juga terlibat dalam pensinyalan estrogen dan merupakan gen target estrogen dalam tumor jinak payudara.<sup>30</sup>

Jaringan adiposa itu sendiri pada dasarnya adalah organ endokrin yang mensekresi sejumlah besar protein, yang secara kolektif disebut adipokin. Pada wanita gemuk dijumpai rendahnya kadar adiponektin. Adiponektin diyakini berperan penting menghambat proliferasi sel endotel yang telah terbukti memberikan efek antiproliferatif pada jaringan payudara dan juga memiliki aktivitas anti-inflamasi. Bukti epidemiologis menunjukkan bahwa kadar adiponektin yang tinggi berkaitan dengan turunnya risiko tumor jinak payudara. Sehingga terdapat hubungan yang sangat signifikan antara rendahnya kadar adiponektin dengan risiko tumor jinak payudara menunjukkan bahwa inflamasi

memainkan peran penting dalam perkembangan tumor jinak payudara, dan dengan demikian menjadi penting dalam karsinogenesis awal payudara.<sup>29</sup>

Menariknya, IMT sangat berkaitan dengan adanya atypia, dan semua wanita dengan atypia memiliki berat badan yang berlebih atau obesitas. Dalam sebuah penelitian yang menggunakan aspirasi jarum halus acak dari wanita yang berisiko tinggi, menunjukkan hasil dari sel-sel epitel payudara juga secara signifikan lebih tinggi pada wanita yang kelebihan berat badan atau obesitas.<sup>31</sup>

Variabilitas individu dalam gen metabolisme estradiol telah ditandai sebagai kontributor yang signifikan terhadap kerentanan terhadap penyakit payudara. Variasi gen COMT, CYP1A1, CYP17, dan CYP19 telah ditemukan mempengaruhi perjalanan klinis karsinoma payudara dan kerentanan wanita terhadap keganasan ini. Selanjutnya, SNP (*single-nucleotide polymorphisms*) dari gen ini telah dievaluasi pada pasien dengan berbagai kondisi, seperti menarche dini dan menopause terlambat, peningkatan kepadatan payudara mamografi, dan peningkatan kadar estrogen plasma, yang berhubungan dengan peningkatan risiko karsinoma payudara.<sup>32</sup>

Temuan studi saat ini mendukung data yang diterbitkan sebelumnya yang menunjukkan bahwa SNP dari gen yang mengkode enzim metabolisme estrogen secara signifikan terkait dengan risiko karsinoma payudara. Lokus CYP1A1 tampaknya memainkan peran penting dalam gen yang terlibat dalam

metabolisme estrogen. Protein CYP1A1, mengkatalisis hidroksilasi estradiol C2-alpha, C6-alpha, dan C15-alpha. Sampai saat ini, empat polimorfisme CYP1A1 telah dikaitkan dengan sejumlah gangguan. Dari keempat polimorfisme tersebut, CYP1A1-1, RFLP dan CYP1A1-2, telah menunjukkan hubungan dengan kejadian karsinoma payudara.<sup>32,33</sup>

Adanya hubungan yang signifikan antara polimorfisme CYP17 dan CYP1A1-1 dengan kejadian fibroadenoma dikarenakan pertumbuhan fibroadenoma sangat bergantung pada estrogen. Ini menjelaskan bahwa CYP17 dan CYP1A1-1 berperan dalam patogenesis fibroadenoma.<sup>33</sup>

## KESIMPULAN

1. Karakteristik fibroadenoma mamma berdasarkan usia, mayoritas pada kelompok dewasa awal. Berdasarkan usia menarche, siklus haid dan durasi haid dijumpai kelompok terbanyak normal. Sementara itu, mayoritas pasien mengalami nyeri ringan pada nyeri haid dan nyeri payudara. Pada ukuran tumor paling banyak dijumpai dengan ukuran  $\leq$  3cm, dengan konsistensi kenyal.
2. Proporsi indeks massa tubuh pada penelitian ini paling banyak pada kelompok obesitas I sebanyak 48,1%.

## REFERENSI

1. Vaamonde JG, Álvarez-Món MA. Obesity and overweight. *Med.* 2020;13(14):767-776.

- doi:10.1016/j.med.2020.07.010
2. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016. NCHS data brief, no 288. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. *NCHS Data Brief*. 2017;(288):1-8.  
<https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db288.pdf>
  3. Kemenkes RI. Ayo Gerak , Lawan Obesitas. 2019;(021):2019.  
<https://www.kemkes.go.id/article/view/19101600003/move-to-fight-obesity.html>
  4. Nasyari M, Husnah, Fajriah. Hubungan Pola Makan Dengan Kejadian Tumor Payudara Di Rsud Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *J Averrous*. 2020;6(1):29-39.
  5. Alini, Widya L. Faktor-Faktor Yang Menyebabkan Kejadian Fibroadenoma Poliklinik Spesialis Bedah Umum Rsud Bengkalis. *J Ners Univ Pahlawan*. 2018;2(1):1-10.
  6. Agustina Sidauruk H. Karakteristik Penderita Fibroadenoma Mammar (Fam) Rawat Inap Di Rs Santa Elisabeth Medan Tahun 2007-2011. Published online 2011.
  7. Bhattani MK, Rehman M, Altaf HN, et al. Correlation Between Body Mass Index and Fibroadenoma. *Cureus*. 2019;(February). doi:10.7759/cureus.5219
  8. Li J, Humphreys K, Ho PJ, et al. Family History, Reproductive, and Lifestyle Risk Factors for Fibroadenoma and Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(3):1-7. doi:10.1093/jncics/pky051
  9. Sutrisno. Pengaruh faktor genetik dan pola makan terhadap kejadian obesitas pada remaja kelas VII, VIII, IX di SMP Negeri 2 Ngarangan. *J Chem Inf Model*. 2019;4(2):19-23.
  10. Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T, Walley A. Genetics of Severe Obesity. *Curr Diab Rep*. 2018;18(10). doi:10.1007/s11892-018-1053-x
  11. Wasim M, Awan FR, Najam SS, Khan AR, Khan HN. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochem Genet*. 2016;54(5):565-572. doi:10.1007/s10528-016-9751-z
  12. Mauliza M. Obesitas Dan Pengaruhnya Terhadap Kardiovaskular. *AVERROUS J Kedokt dan Kesehat Malikussaleh*. 2018;4(2):89. doi:10.29103/averrous.v4i2.1040
  13. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update*. 2017;23(3):300-321. doi:10.1093/humupd/dmw045
  14. Sofiany IR, Setyawati ME. Portrait of The Sedentary

- Lifestyle Among Students From Public Health School. *Pap Knowl Towar a Media Hist Doc.* 2021;1(2):1-80.
15. Hamalding H, Risna R, Susanti SR. Hubungan Gaya Hidup Terhadap Overweight Dan Obesitas Pada Remaja Putri Di Sma Negeri 11 Makassar. *J Komunitas Kesehat Masy.* 2019;1(1):1-6. doi:10.36090/jkkm.v1i1.240
  16. Lim WK, Ong CK, Tan J, et al. Exome sequencing identifies highly recurrent MED12 somatic mutations in breast fibroadenoma. *Nat Genet.* 2014;46(8):877-880. doi:10.1038/ng.3037
  17. Bhardwaj P, Au CC, Benito-martin A, et al. Estrogens and breast cancer: mechanisms involved in obesity- related development, growth and progression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019. 2019;(646):161-170. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.03.002.Estrogens
  18. Mulia IGBLP, Dewi IGASM, Sumadi IWJ. Karakteristik Klinikopatologi Pasien Fibroadenoma Mammae di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2017-2018. *J Med Udayana.* 2021;10(4):75-80.
  19. Ajitha, Srinivasan S, Vijayakumar A. A Systematic Study On Fibroadenoma Of The Breast. *Int J Biomed Adv Res.* 2013;3(12). doi:10.7439/ijbar.v3i12.826
  20. Ahsani RF, Machmud PB. Hubungan Riwayat Reproduksi dengan Tumor Payudara pada Perempuan Usia Muda di Indonesia (Analisis Riset PTM 2016). *Media Kesehat Masy Indones.* 2019;15(3):237. doi:10.30597/mkmi.v15i3.6278
  21. Sari TM. *Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita Usia Subur Di RSUD Dr. Pirngadi Medan.*; 2019.
  22. Sukmayenti S, Sari N. Hubungan Faktor Reproduksi Dengan Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita Di Rsup Dr. M. Djamil Padang. *J Ris Hesti Medan Akper Kesdam I/BB Medan.* 2018;3(2):58. doi:10.34008/jurhesti.v3i2.45
  23. Kusnaningsih A. Prevalensi Dismenore Pada Remaja Putri di Madrasah Aliyah Darul Ulum dan Miftahul Jannah Palangka Raya. 2020;2(1):1-118.
  24. SYAFRIANI S. Hubungan Status Gizi Dan Umur Menarche Dengan Kejadian Dismenore Pada Remaja Putri Di Sman 2 Bangkinang Kota 2020. *J Ners.* 2021;5(1):32-37. doi:10.31004/jn.v5i1.1676
  25. Harahap AH, Octaviani J, Kusdiyah E, Tan EIA, Fitri AD, Herlambang H. Hubungan Indeks Massa Tubuh (IMT) Dengan Derajat Dismenore Pada Mahasiswa Kedokteran Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi. *Electron J Sci Environ Heal Dis.* 2021;2(1):18-24.

- doi:10.22437/esehad.v2i1.13747
26. Sapino A, Bosco M, Cassoni P, et al. Estrogen receptor- $\beta$  is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol.* 2006;19(4):599-606. doi:10.1038/modpathol.3800574
  27. Monfair F. *Essentials of Diagnostic Breast Pathology.* 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006. doi:10.1007/978-3-540-45120-4
  28. Salih AM, Kakamad FH. Spontaneous infarction of fibroadenoma of breast - A case report with literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2016;24:1-3. doi:10.1016/j.ijscr.2016.04.040
  29. Catsburg C, Gunter MJ, Chen C, et al. Insulin, estrogen, inflammatory markers, and risk of benign proliferative breast disease. *Cancer Res.* 2014;74(12):3248-3258. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-3514
  30. Chang HY, Koh VCY, Md Nasir ND, et al. MED12, TERT and RARA in fibroepithelial tumours of the breast. *J Clin Pathol.* 2020;73(1):51-56. doi:10.1136/jclinpath-2019-206208
  31. Djuric Z, Edwards A, Madan S, et al. Obesity is associated with atypia in breast ductal lavage of women with proliferative breast disease. *Cancer Epidemiol.* 2009;33(3-4):242-248. doi:10.1016/j.canep.2009.07.003
  32. Amrani I, Bulatova N, Awidi A, et al. Lack of association between CYP1A1 M2 and M4 polymorphisms and breast carcinoma in Jordanian women: A case-control study. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2016;17(1):387-393. doi:10.7314/APJCP.2016.17.1.387
  33. Hefler LA, Tempfer CB, Grimm C, et al. Estrogen-metabolizing gene polymorphisms in the assessment of breast carcinoma risk and fibroadenoma risk in Caucasian women. *Cancer.* 2004;101(2):264-269. doi:10.1002/cncr.20361