

LAMPIRAN

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Imtihanah Prestiwanti

NIM : 16153710311

Alumni : DIV Kebidanan Metro Tahun Ajaran 2019/2020

Dengan ini menyatakan bahwa saya bersedia atau mengizinkan hasil penelitian saya yang berjudul “Studi Literatur Hubungan Aktivitas Fisik dan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara” untuk dipublikasikan pada jurnal Metro Sai Wawai Prodi Kebidanan Metro.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Metro, Juli 2020

Mengetahui:

Ketua Prodi D IV Kebidanan Metro



Ns. Martini Fairus, S.Kep., M.Sc
NIP. 197008021990032002

Yang membuat pernyataan,



Imtihanah Prestiwanti
NIM. 1615371031

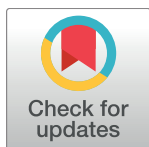
RESEARCH ARTICLE

A case-control study of breast cancer risk factors in 7,663 women in Malaysia

Min-Min Tan^{1,2}, Weang-Kee Ho^{1,2}, Sook-Yee Yoon², Shivaani Mariapun², Siti Norhidayu Hasan², Daphne Shin-Chi Lee², Tiara Hassan², Sheau-Yee Lee², Sze-Yee Phuah², Kavitta Sivanandan², Patsy Pei-Sze Ng², Nadia Rajaram^{1,2}, Maheswari Jaganathan², Suniza Jamaris³, Tania Islam³, Kartini Rahmat^{3,4}, Farhana Fadzli⁴, Anushya Vijayananthan⁴, Pathmanathan Rajadurai^{5,6}, Mee-Hong See³, Meow-Keong Thong⁷, Nur Aishah Mohd Taib³, Cheng-Har Yip⁵, Soo-Hwang Teo^{2*}

1 Department of Applied Mathematics, Faculty of Engineering, University of Nottingham Malaysia Campus, Semenyih, Selangor, Malaysia, **2** Cancer Research Malaysia, Subang Jaya, Selangor, Malaysia, **3** Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia, **4** Biomedical Imaging Department, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia, **5** Sime Darby Medical Centre, Subang Jaya, Selangor, Malaysia, **6** Jeffrey Cheah School of Medicine and Health Sciences, Monash University Malaysia Campus, Subang Jaya, Selangor, Malaysia, **7** Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia

* soohwang.teo@cancerresearch.my



OPEN ACCESS

Citation: Tan M-M, Ho W-K, Yoon S-Y, Mariapun S, Hasan SN, Lee DS-C, et al. (2018) A case-control study of breast cancer risk factors in 7,663 women in Malaysia. PLoS ONE 13(9): e0203469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203469>

Editor: Natarajan Aravindan, University of Oklahoma Health Sciences Center, UNITED STATES

Received: March 6, 2018

Accepted: August 21, 2018

Published: September 14, 2018

Copyright: © 2018 Tan et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The data collected in this study are compliant with the Data Protection Act in Malaysia and can only be shared with research groups that contact Cancer Research Malaysia directly. All requests for data should be sent to Joanna Lim at the Data Access Committee of Cancer Research Malaysia using the following email address: genetics@cancerresearch.my.

Funding: This study was supported by grants from Newton-Ungku Omar Fund [grant no: MR/P012930/1] and Wellcome Trust [grant no:

Abstract

Background

Breast cancer risk factors have been examined extensively in Western setting and more developed Asian cities/countries. However, there are limited data on developing Asian countries. The purpose of this study was to examine breast cancer risk factors and the change of selected risk factors across birth cohorts in Malaysian women.

Methods

An unmatched hospital based case-control study was conducted from October 2002 to December 2016 in Selangor, Malaysia. A total of 3,683 cases and 3,980 controls were included in this study. Unconditional logistic regressions, adjusted for potential confounding factors, were conducted. The breast cancer risk factors were compared across four birth cohorts by ethnicity.

Results

Ever breastfed, longer breastfeeding duration, a higher soymilk and soy product intake, and a higher level of physical activity were associated with lower risk of breast cancer. Chinese had the lowest breastfeeding rate, shortest breastfeeding duration, lowest parity and highest age of first full term pregnancy.

Conclusions

Our study shows that breastfeeding, soy intake and physical activity are modifiable risk factors for breast cancer. With the increasing incidence of breast cancer there is an urgent

v203477/Z/16/Z]. The Malaysian Breast Cancer Genetic Study was established using funds from the Malaysian Ministry of Science, and the Malaysian Ministry of Higher Education High Impact Research Grant [grant no: UM.C/HIR/MOHE/06]. The Malaysian Mammographic Density Study was established using funds raised through the Sime Darby LPGA tournament and the High Impact Research Grant. Additional funding was received from Yayasan Sime Darby, PETRONAS and other donors of Cancer Research Malaysia. The Newton-Ungku Omar Fund (grant no: MR/P012930/a), <https://www.britishcouncil.my/programmes/newton-ungku-omar-fund> was used to establish the cohort; Wellcome Trust (grant no: v203477/Z/16/Z), <https://wellcome.ac.uk/funding>, was used to establish the cohort; and Malaysian Ministry of Higher Education High Impact Research Grant (grant no: UM.C/HIR/MOHE/06, <https://www.mohe.gov.my/en/initiatives-2/187-program-utama/penyelidikan/548-research-grants-information>), was used to establish the cohort.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

need to educate the women about lifestyle intervention they can take to reduce their breast cancer risk.

Background

Breast cancer risk factors have been examined extensively and the common ones include early age of menarche, late age of menopause, short breastfeeding duration, late age of first full term pregnancy, nulliparity and low parity [1–5]. However, most of these studies were conducted predominantly in developed countries in a Western setting. Although a limited number of studies examining women living in Asian countries also supported the association of these common risk factors with breast cancer [6–10], they were conducted in the more developed Asian cities/countries, or have been limited to sample sizes of several hundred women and mostly limited to one ethnicity. Therefore, there is a need to conduct a more extensive study with a larger sample size to determine whether these risk factors also play a similar role among Asian populations in developing countries, as this evidence should contribute importantly to the development of appropriate strategies for breast cancer prevention and control in Asia.

Malaysia offers a unique opportunity to examine breast cancer risk factors in Asian populations because of its multi-cultural and multi-religious setting, both of which might influence lifestyle and reproductive characteristics, and hence, breast cancer risk. Notably, the three main ethnicities in Malaysia, namely, Malay, Chinese and Indian, represent the three largest ethnic groups in Asia. Breast cancer is the most common cancer among Malaysian women and accounted for 31% of total female cancers [11]. The age-adjusted breast cancer incidence in Malaysia is 47.4/100,000, about half of that in North America [12]. Chinese have the highest incidence (59.9/100,000) followed by Indians (54.2/100,000) and Malays (34.9/100,000) [11]. Like many developing Asian countries, Malaysia is undergoing a transition toward a Westernized diet that is high in fat and sugar, an increasingly sedentary lifestyle [13] and also experiencing changes in reproductive characteristics [14]. Thus, there is an urgent need to examine the impact of these changes on breast cancer risk.

In this paper, we report the association between clinical, exogenous hormonal, menstrual, reproductive, anthropometric and lifestyle factors with breast cancer from a hospital-based case-control study of 7,663 women in Malaysia. We also present the change of selected breast cancer-related factors across birth cohorts and their implication for breast cancer in Malaysia and potentially other developing Southeast Asian countries.

Materials and methods

The study was approved by the Independent Ethics Committee, Ramsay Sime Darby Health Care (reference nos: 201109.4 and 201208.1), and the Medical Ethics Committee, University Malaya Medical Centre (reference no: 842.9). All participants provided written informed consent. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

The Malaysian Breast Cancer Genetic Study (MyBrCa), initiated in 2002, is a hospital-based case-control study of breast cancer risk factors. The study participants are recruited from two participating hospitals in Selangor, Malaysia: University Malaya Medical Centre (UMMC), a public hospital, and Subang Jaya Medical Centre (SJMC), a private hospital. All patients diagnosed clinically with breast carcinoma are eligible for inclusion as cases. Cases from UMMC were recruited since October 2002, and from SJMC, since September 2012. Controls are healthy women between ages 40 and 74 with no personal history of breast cancer and recruited

in the Malaysian Mammography Study (MyMammo) at UMMC and SJMC. At SJMC, MyMammo is a subsidized opportunistic mammogram screening programme that was initiated in 2011; while at UMMC, MyMammo started recruitment in 2014 from patients attending routine opportunistic screening in UMMC.

All participants were interviewed by trained interviewers at the hospitals. The participants completed questionnaire that included items related to demographics, personal and family history of cancers, history of breast surgery, menstrual and reproductive history, use of oral contraceptive and hormone replacement therapy (HRT), breast cancer diagnosis (cases only) and history of and motivation of attending mammography screening (controls) only. The participants provided a blood sample that was processed and stored.

Statistical analysis

To date, a total of 4,056 cases and 4,145 controls were recruited and interviewed. Only participants recruited before 1 January 2017 were included in this study. After removing duplicates, males and non-breast cancer cases, the remaining cohort consists of 3,683 cases and 3,980 controls.

Ever had breast surgery was defined as whether the participant had surgery for a benign lump or cyst in the breast. Women who had sisters/mothers/daughters with breast cancer were categorized as having a first-degree family history of breast cancer. Ever used oral contraceptives and HRT was defined as at least one month of usage. Post-menopausal status was defined as no menses for the past one year. The participants were categorized as parous if they had at least one full term pregnancy (live or still birth). BMI was calculated as dividing weight (kg) by the square of height (m). Soy products intake included the consumption of tofu, fermented soybeans, tofu pudding, and soy products other than soymilk. The participants reported their average duration of strenuous, moderate and gentle physical activity of three periods: childhood (before 18 years old), young adulthood (18–30 years), and the recent years. Weekly metabolic equivalent (MET)-hours were obtained by multiplying the corresponding MET value of each intensity of physical activity (7, 4, 3 for strenuous, moderate and gentle activities, respectively) with the average time spent on physical activity [15].

Cases and controls were compared using chi-square tests for categorical variables and t-tests for continuous variables. Unconditional logistic regressions were conducted to assess the association between risk factors and breast cancer, adjusting for potential confounders and other risk factors. The first models were adjusted for age, ethnicity, and hospital; for history of breast surgery, and anthropometric and lifestyle variables, the models were adjusted for age, ethnicity and education, and only participants from private hospital were included. In the second models, other breast cancer risk factors such as age of menarche, age of menopause, ever had full term pregnancy, first degree family history of breast cancer, and age of first full term pregnancy were added when appropriate. Conditional logistic regression using hospital-, ethnicity- and age- (± 5 years) matched samples and unconditional logistic regressions stratified by pre- and post-menopausal status were also conducted. However, the results were similar to the unconditional and unstratified analysis thus they are not reported here.

The participants were categorized based on their year of birth into four birth cohorts: those born before 1949, between 1950–59, between 1960–69, and after 1969, and their breast cancer risk factors were compared across the birth cohorts. To compare across ethnicity, analysis of variances (ANOVAs) were conducted for continuous variables while chi-square tests were conducted for categorical variables. To determine whether there was a change of trend in the selected variables across birth cohorts, trend analyses were conducted by entering the birth cohort variable as continuous parameter in the regression models.

All analyses were conducted using R [16].

Results

Table 1 is the demographic comparisons of cases and controls. Controls were significantly older than cases, with mean ages of 54.0 years and 50.8 years, respectively ($p < 0.001$) and significantly more controls had received secondary education. There were significantly more Chinese among the cases.

We conducted unconditional logistic regression to examine the association of clinical, exogenous hormonal, menstrual and reproductive factors with breast cancer (Table 2). Compared with those who had never had breast surgery, participants who had breast surgery to remove cysts and lumps were 2.3 times (95% CI = 1.82–2.83) more likely to develop breast cancer after adjusting for demographics and other risk factors. First-degree family history of breast cancer was associated with 19% increased risk of breast cancer after adjusting for demographics and other risk factors. Post-menopausal women had a 52% increased risk of breast cancer after adjusting for demographics and other risk factors. The use of oral contraceptives and HRT were not significantly associated with breast cancer risk after adjustment of other breast cancer risk factors.

Of the menstrual and reproductive factors examined, breastfeeding had the strongest protective effect against breast cancer (Table 2). Among parous women, those who ever breastfed had 35% lower risk in the fully adjusted models; compared with those who did not breastfeed, the reduction of risk for those who breastfed between 1–12 months and those who breastfed more than 12 months was 30% and 70% respectively.

We also examined the association between anthropometric and lifestyle factors and breast cancer (Table 3). A higher BMI was associated with a lower risk of breast cancer; those who are overweight (BMI = 23.0–27.4 kg/m²) had 33% reduced risk and those who are obese (BMI $\geq$ 27.5 kg/m²) had 53% reduced risk, after controlling for other risk factors (Table 3).

Table 1. Socio-demographic characteristics of 3,683 breast cancer cases and 3,980 controls in a hospital-based case-control study of breast cancer.

Variables	Cases (N = 3,683)		Controls (N = 3,980)		p
	N	%	N	%	
Age (years)					<0.001
<45	1051	29.35	595	15.02	
45–54	1268	35.41	1556	39.27	
55–64	851	23.76	1297	32.74	
>65	411	11.48	514	12.97	
Ethnicity					<0.001
Chinese	2481	68.74	2106	53.11	
Indian	436	12.08	860	21.69	
Malay	610	16.9	846	21.34	
Other	82	2.27	153	3.86	
Education					<0.001
Primary or less	214	17.16	308	8.31	
Secondary	556	44.59	2010	54.25	
Tertiary	477	38.25	1387	37.44	
Monthly household income (RM)					0.672
<5,000	703	57.67	2267	58.81	
5–10,000	319	26.17	1003	26.02	
>10,000	197	16.16	585	15.18	

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203469.t001>

Table 2. Clinical, exogenous hormonal, and menstrual and reproductive factors and their association with breast cancer.

Variables	Cases/Controls	OR(95%CI) ³	OR(95%CI) ⁴
Ever had breast surgery			
No	972/1,807		
Yes	249/214	2.42(1.96–3.00)***	2.27(1.82–2.83)***
First degree family history of breast cancer			
No	3,170/3,478		
Yes	513/502	1.10(0.96–1.27)	1.19(1.02–1.38)*
Ever use oral contraceptives			
Never	2,452/2,806		
Ever	935/1,145	1.02(0.91–1.14)	0.99(0.88–1.11)
Ever use hormonal replacement therapy¹			
Never	419/1,452		
Ever	51/259	0.52(0.44–0.61)***	0.48(0.4–0.58)***
Age of menarche			
≤12	1,178/1,611		
>12	1,714/2,329	1.04(0.94–1.15)	1.04(0.94–1.16)
Menopausal status			
Pre/Peri-menopausal	1,149/1,550		
Post-menopausal	1771/2,408	1.53(1.33–1.76)***	1.52(1.32–1.75)***
Age of menopause (years)¹			
≤50	217/862		
>50	246/822	0.86(0.71–1.03)	0.89(0.73–1.08)
Ever had full term pregnancy			
Nulliparous	473/552		
Parous	2,778/3,366	1.05(0.91–1.20)	1.13(0.97–1.31)
Parity²			
1	319/337		
2	828/974	0.97(0.81–1.18)	1.09(0.82–1.46)
3	800/1,020	0.97(0.8–1.17)	0.98(0.73–1.32)
4	460/586	1.12(0.91–1.38)	0.99(0.72–1.38)
≥5	370/449	1.49(1.19–1.86)***	1.20(0.85–1.69)
Age of first full term pregnancy²			
<25	925/940		
25–29	1,039/1,506	1.09(0.87–1.37)	1.0(0.79–1.28)
≥30	744/845	1.38(1.08–1.77)*	1.29(0.99–1.67)
Ever breastfed²			
Never	532/684		
Ever	942/2,514	0.56(0.48–0.65)***	0.65(0.55–0.78)***
Breastfeeding duration in months²			
None	532/684		
≤12	766/1,678	0.60(0.51–0.7)***	0.73(0.61–0.88)***
>12	173/836	0.40(0.32–0.5)***	0.30(0.22–0.4)***

*p<0.05;

***p<0.001

¹Natural menopause;

²Parous women only

³ Adjusted for age, ethnicity, and hospital, except history of breast surgery, which is adjusted for age, ethnicity, and education and only participants from private hospital are included

⁴Adjusted for age, ethnicity, hospital and breast cancer risk factors (age of menarche, menopausal status, ever had full term pregnancy, first degree family history of breast cancer, parity, age of first full term pregnancy, ever breastfed, breastfeeding duration when appropriate), except history of breast surgery, which is adjusted for age, ethnicity, education and relevant breast cancer risk factors, and only participants from private hospital are included

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203469.t002>

Table 3. Anthropometric and lifestyle factors and their association with breast cancer.

Variables	Cases/Controls	OR(95%CI) ¹	OR(95%CI) ²
Height			
<1.53	224/399		
1.53–1.57	401/666	1.10(0.88–1.37)	1.07(0.84–1.35)
>1.57	589/950	1.08(0.88–1.34)	1.06(0.84–1.33)
BMI			
<23.0	654/757		
23.0–27.4	388/758	0.68(0.57–0.81)***	0.67(0.56–0.81)***
≥27.5	165/493	0.53(0.43–0.67)***	0.47(0.37–0.61)***
Ever smoked			
Never	1202/3,745		
Ever	93/214	0.97(0.74–1.28)	0.75(0.56–1.01)
Alcohol intake			
Non-drinker	1073/3,394		
Less than 1 glass per week	98/279	0.71(0.55–0.91)**	0.45(0.34–0.59)***
1 glass per week or more	71/169	0.75(0.55–1.02)	0.52(0.37–0.71)***
Soy milk intake			
None	795/2362		
1 cup per week or less	382/1036	1.17(1–1.37)*	1.24(1.03–1.49)*
1 cup or more per week	72/521	0.36(0.27–0.48)***	0.25(0.18–0.33)***
Soy products intake			
Once a week/less	403/401		
Once a week or more	614/1,476	0.39(0.33–0.47)***	0.40(0.33–0.48)***
Physical activity, childhood (METs-hours/week)			
<10	368/404		
10–20	282/576	0.58(0.47–0.72)***	0.55(0.44–0.7)***
>20	425/942	0.59(0.48–0.72)***	0.58(0.47–0.72)***
Physical activity, mid-adulthood (METs-hours/week)			
<10	524/518		
10–20	307/639	0.52(0.43–0.63)***	0.50(0.41–0.61)***
>20	243/785	0.35(0.29–0.43)***	0.35(0.29–0.44)***
Physical activity, recent (METs-hours/week)			
<10	518/706		
10–20	407/759	0.73(0.61–0.87)***	0.72(0.59–0.87)***
>20	168/490	0.45(0.36–0.56)***	0.42(0.33–0.53)***

*p<0.05;

**p<0.01;

***p<0.001

¹Adjusted for age, ethnicity, and education. Only participants from private hospital were included

²Adjusted for age, ethnicity, education, and breast cancer risk factors (age of menarche, menopausal status, ever had full term pregnancy, first degree family history of breast cancer, parity, age of first full term pregnancy, ever breastfed, breastfeeding duration, ever had breast surgery when appropriate). Only participants from private hospital were included

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203469.t003>

Those who consumed one cup or more soymilk per week and soy products once or more per week had 75% and 60% reduction in breast cancer risk, respectively. We did not find any significant association between smoking status and breast cancer. Women who drink less than 1 glass of alcohol per week and 1 glass per week or more had 55% and 48% reduced risk of breast

cancer. It is noteworthy that the prevalence of those who reported alcohol intake in our cohort is low at 14%. A higher level of physical activity during childhood, young adulthood and recent period were also significantly associated with reduced risk of breast cancer before and after adjusting for other risk factors.

Change of risk factors by birth cohorts

We examined the change of all risk factors across birth cohorts of both controls and cases in the three major ethnic groups in Malaysia and here we report the variables that had significantly changed across birth cohorts. Fig 1 showed the change of parity, age of first full term pregnancy, breastfeeding rate, breastfeeding duration and total soy intake. Compared with Indians and Malays, Chinese have the lowest parity, oldest age of first full term pregnancy, lowest breast feeding rate and shortest breastfeeding duration ($p < 0.001$). All ethnic groups were experiencing significant reduction in parity ($p < 0.001$ for all races) and significant increase of age of first full term pregnancy ($p < 0.001$ for Chinese and $p < 0.001$ for Malays and Indians) across birth cohorts.

All ethnic groups had significant increase of breastfeeding rate across birth cohorts ($p < 0.001$). The increase was more noticeable among Chinese; there was an increase from 50% among the oldest cohort to 79% among the youngest cohort. Only Chinese had a significant increase of breastfeeding duration across birth cohorts ($p < 0.001$); however, breastfeeding duration among Chinese remained low compared with Malays and Indians.

There was a significant decrease of total soy intake among Chinese ($p < 0.001$) and Malay ($p < 0.05$) across birth cohorts. Compared with Malays and Indians, Chinese consumed significantly less soy products ($p < 0.001$). However, the number of Malays and Indians who reported their intake of soy products were small compared with that of Chinese.

Discussion

In this hospital-based case-control study of 7,663 Malaysian women, we showed that a higher breastfeeding rate and duration, soy intake and level of physical activity were associated with a reduced risk of breast cancer among Southeast Asian women. Although Southeast Asian countries are experiencing a substantial increase in the burden of breast cancer, there have been limited studies in risk factors for breast cancer in these populations. Before the Malaysian Breast Cancer Genetic study, the previous largest study on breast cancer risk factors in Southeast Asia was from Indonesia and included 526 cases and 1,052 controls [17, 18]. A large scale prospective cohort study that followed 35,303 women in which 629 developed breast cancer has been conducted in Singapore, however, it focused mainly on soy intake and breast cancer risk and was limited to Chinese only [19]. Our current study included a large sample size and examined a wide range of breast cancer risk factors.

The strongest predictor of breast cancer in our study was breastfeeding, and the inverse association between breastfeeding and breast cancer risk is well documented [6, 7, 20–22]. Our study also showed an increasing trend of breastfeeding across birth cohorts in all ethnicity; however, among Chinese the breastfeeding rate and duration were still relatively low. The low breastfeeding rate and short breastfeeding duration may contribute to the highest breast cancer incidence (59.9/100,000) among Chinese in Malaysia compared with Indians (54.2/100,000) and Malays (34.9/100,000) [11]. Thus, the results of our study could be helpful in public health strategies to reduce risk of breast cancer through modifiable lifestyle choices including breastfeeding.

Our study also found that higher intake of soymilk and soy products is associated with lower risk of breast cancer. Soy is a major food in many parts of Asia and retrospective cross-

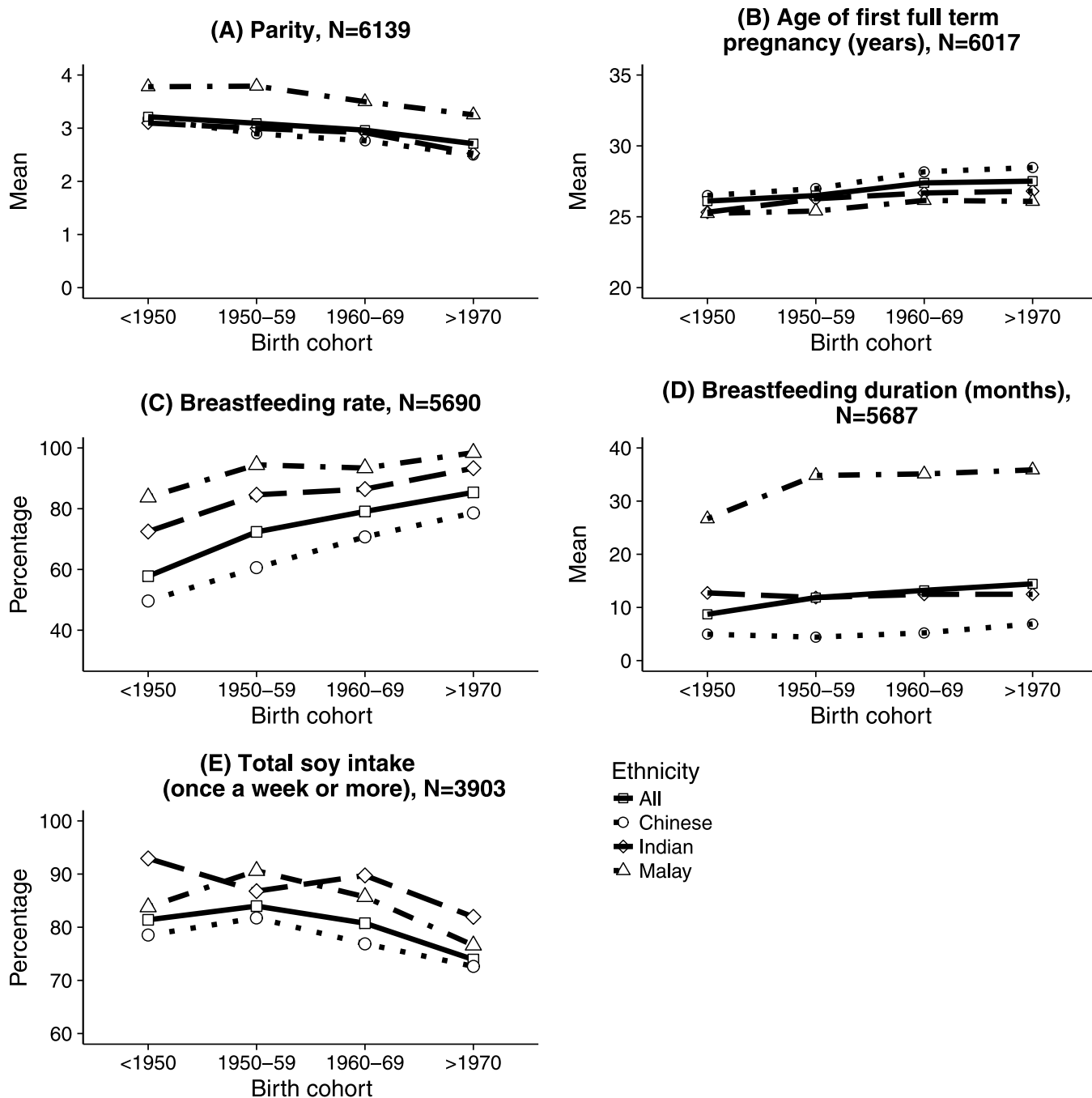


Fig 1. Change of breast cancer risk factors across birth cohorts.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203469.g001>

sectional cohort studies in China and Japan show that increased soy protein intake is associated with reduced breast cancer risk in pre- and post-menopausal women [23, 24]. A study in Singapore showed that increased soy intake was significantly associated with reduced breast cancer risk among pre-menopausal women but not post-menopausal women [9] while another study in China found no significant association between soy protein intake and breast cancer risk. While there is some heterogeneity across these Asian studies, meta-analyses of

observational studies in both Caucasian and Asian countries have consistently shown that high soy intake is associated to a lower risk of breast cancer, particularly among Asian women [25–30]. Given that our results shows declining soy intake across birth cohorts, future studies are required to confirm the benefit of soy in reducing population risk of breast cancer, as well as to also identify effective strategies to increase soy intake among Asian women, for whom a soy intervention may be an affordable and acceptable strategy for breast cancer prevention.

Another lifestyle factor that is shown to be associated with decreased breast cancer risk in our study is physical activity. This is consistent with the latest World Cancer Research Fund report which showed strong probable evidence that regular physical activity of various intensity decreases the risk of breast cancer among post-menopausal women while among pre-menopausal women, regular vigorous physical activity is associated with reduced risk [31]. A recent systematic review evaluated 80 studies and found that moderate-vigorous physical activity is associated with lower breast cancer risk among pre-menopausal (RR = 0.80, 95% CI = 0.74–0.87) and post-menopausal cohort studies (RR = 0.79, 95% CI = 0.76–0.84) [32]. Another systematic review that examined the dose-response between physical activity and major non-communicable diseases, which included breast cancer, found that compared with insufficiently active women, the reduction of risk of breast cancer among the low active, moderately active and highly active was 3%, 6% and 14% respectively [33]. Compared with other populations, Malaysian women have a higher prevalence of physical inactivity [34] and in our study there was no significant change of physical activity across birth cohorts. Thus, there is a need to construct innovative strategy to increase the level of physical activity in order to reduce future breast cancer risk.

In our study, two risk factors were associated with breast cancer risk in the contradictory direction. First, the consumption of alcohol was associated with a decreased risk of breast cancer in our study. The association of alcohol consumption with increased breast cancer risk has long been established [35]. However, in our study, only 6% reported an intake of more than 1 glass of alcohol per week, which is low compared with other populations. The second risk factor that had a contradictory association with breast cancer in our study was a higher BMI, which was associated with a lower risk of breast cancer after adjustment for major breast cancer risk factors. Past studies have shown that a higher BMI is associated with increased risk among post-menopausal women and reduced risk among pre-menopausal women [36]. However, when stratified by menopausal status, our analysis showed that a higher BMI was still significantly associated with lower breast cancer risk in both pre- and post-menopausal women. More studies need to be conducted among the Malaysian women to further explore the link between BMI and breast cancer risk.

In addition, our study did not find a significant association between parity, age of first full term pregnancy, age of menarche and menopause and breast cancer, which is inconsistent with other studies [2–5, 8, 10, 37–41]. Our study also found only a slight association between first-degree family history of breast cancer and increased risk of breast cancer risk, while other studies show that family history is strongly associated with increased breast cancer risk [20, 21, 39, 41–44].

Since this is a hospital-based case-control study rather than population-based, it might be subject to selection bias. The two hospitals where our participants were recruited were located in urban areas and rural Malaysian women were not included. However, it is noteworthy that these hospitals treat more than 10% of the breast cancer cases in Malaysia. The controls of our study were enriched for women who had a family history of breast cancer because they were participants of an opportunistic mammography screening programme.

In conclusion, our study shows that breastfeeding, soy intake and physical activity are modifiable risk factors for breast cancer; and with the increasing incidence of breast cancer there is

an urgent need to educate the women about lifestyle intervention they can take to reduce their risk of breast cancer.

Supporting information

S1 File. Survey questions. This file contains the questionnaire items used in this study. (DOCX)

Acknowledgments

We want to thank Pui-Yoke Kwan, Norhashimah Hassan, Peter Choon-Eng Kang, In-Nee Kang, Kah-Nyin Lai, Hanis Hasmad, Jin-Tong Ng, Dr. Gaik-Theng Toh, Nancy Geen-See Tan, Dr. Suhaida Selamat, Dr. Rohaya Mohd Kasim, Dr. Malkit Kaur Dhillon, Dr. Thin-Chai Liu, Ernie Azwa, Hanani Che Halim, Leelavathy Krishnan, Don-Na Tan, Sweet-Lin Goh, Nur Naquiah Kamaruddin, Faridah Bakri, the participants of this study, and all staff at Cancer Research Malaysia, University Malaya, and Sime Darby Medical Centre who assisted in recruitment and interviews.

Author Contributions

Conceptualization: Nur Aishah Mohd Taib, Cheng-Har Yip, Soo-Hwang Teo.

Data curation: Siti Norhidayu Hasan, Sheau-Yee Lee, Sze-Yee Phuah, Nadia Rajaram, Cheng-Har Yip.

Formal analysis: Min-Min Tan.

Funding acquisition: Nur Aishah Mohd Taib, Cheng-Har Yip, Soo-Hwang Teo.

Investigation: Daphne Shin-Chi Lee, Tiara Hassan, Patsy Pei-Sze Ng, Maheswari Jaganathan, Meow-Keong Thong, Cheng-Har Yip.

Methodology: Sook-Yee Yoon, Anushya Vijayanathan, Meow-Keong Thong, Nur Aishah Mohd Taib, Cheng-Har Yip, Soo-Hwang Teo.

Project administration: Sook-Yee Yoon, Shivaani Mariapun, Kavitta Sivanandan, Nur Aishah Mohd Taib, Soo-Hwang Teo.

Resources: Suniza Jamaris, Tania Islam, Kartini Rahmat, Farhana Fadzli, Pathmanathan Rajadurai, Mee-Hong See, Meow-Keong Thong.

Supervision: Sook-Yee Yoon, Nur Aishah Mohd Taib, Cheng-Har Yip, Soo-Hwang Teo.

Visualization: Min-Min Tan.

Writing – original draft: Min-Min Tan.

Writing – review & editing: Weang-Kee Ho, Soo-Hwang Teo.

References

1. McPherson K, Steel C, Dixon J. ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *Br Med J*. 2000; 321(7261):624–8.
2. Lambe M, Hsieh C-C, Chan H-W, Ekbom A, Trichopoulos D, Adami H-O. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat*. 1996; 38(3):305–11. PMID: [8739084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8739084/)
3. Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene*. 2004; 23(38):6379–91. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207899> PMID: [15322512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15322512/)

4. Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, Dain B, Greenberg ER, Mittendorf R, et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent*. 1998; 7(9):783–9.
5. Clavel-Chapelon F. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre-and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer*. 2002; 86(5):723–7. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600124> PMID: 11875733
6. Tao SC, Yu MC, Ross RK, Xiu KW. Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing. *Int J Cancer*. 1988; 42(4):495–8. PMID: 3170023
7. Wang Q, Ross R, Yu M, Ning J, Henderson B, Kimm H. A case-control study of breast cancer in Tianjin, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent*. 1992; 1(6):435–9.
8. Hu YH, Nagata C, Shimizu H, Kaneda N, Kashiki Y. Association of body mass index, physical activity, and reproductive histories with breast cancer: a case-control study in Gifu, Japan. *Breast Cancer Res Treat*. 1997; 43(1):65–72. PMID: 9065600
9. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Estève J, Lee J, Day NE. Risk factors for breast cancer by age and menopausal status: a case-control study in Singapore. *CCC*. 1992; 3(4):313–22. PMID: 1617118
10. Ng EH, Gao F, Ji CY, Ho GH, Soo KC. Risk factors for breast carcinoma in Singaporean Chinese women. *Cancer*. 1997; 80(4):725–31. PMID: 9264356
11. Lim GCC, Rampal S, Yahaya H. Cancer incidence in Peninsular Malaysia, 2003–2005: The Third Report of the National Cancer Registry, Malaysia: National Cancer Registry; 2008.
12. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5):E359–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210> PMID: 25220842
13. Popkin BM. Urbanization, lifestyle changes and the nutrition transition. *World Dev*. 1999; 27(11):1905–16.
14. Yip CH, Taib N, Mohamed I. Epidemiology of breast cancer in Malaysia. *Asia Pac Popul J*. 2006; 7(3):369–74.
15. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr., Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011; 43(8):1575–81. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31821ece12> PMID: 21681120
16. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria; 2016.
17. Cornain S, Ohno Y, Prihartono J, Sakamoto G, Tjahjadi G, Tjindarbumi D, et al. Similar and dissimilar findings in Japan-Indonesia case-control study on breast cancer: two phases study. *J Epidemiol*. 1996; 6(4sup):175–80.
18. Budiningsih S, Ohno Y, Prihartono J, Ramli M, Wakai K, Cornain S, et al. Epidemiological analysis of risk factors for breast cancer in Indonesian females. *Med J Indonesia*. 1995; 4(3):163–8.
19. Wu A, Koh W, Wang R, Lee H, Yu M. Soy intake and breast cancer risk in Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer*. 2008; 99(1):196–200. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604448> PMID: 18594543
20. Matalqah L, Radaideh K, Yusoff ZM, Awaisu A. Predictors of breast cancer among women in a northern state of Malaysia: a matched case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12(6):1549–53. PMID: 22126497
21. Hejar A, Chong F, Rosnan H, Zailina H. Breast cancer and lifestyle risks among Chinese women in the Klang Valley in 2001. *The Med Malaysia*. 2004; 59(2):226–32.
22. Kamarudin R, Shah SA, Hidayah N. Lifestyle factors and breast cancer: a case-control study in Kuala Lumpur, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006; 7(1):51–4. PMID: 16629515
23. Dai Q, Shu X, Jin F, Potter J, Kushi L, Teas J, et al. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai. *Br J Cancer*. 2001; 85(3):372–8. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1873> PMID: 11487268
24. Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(12):906–13. PMID: 12813174
25. Wu A, Yu M, Tseng C, Pike M. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer*. 2008; 98(1):9–14. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604145> PMID: 18182974
26. Chen M, Rao Y, Zheng Y, Wei S, Li Y, Guo T, et al. Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre-and post-menopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS one*. 2014; 9(2):e89288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089288> PMID: 24586662
27. Dong J-Y, Qin L-Q. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 125(2):315–23. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1270-8> PMID: 21113655

28. Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, et al. Soy intake and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2014; 44(3):282–95. <https://doi.org/10.1093/jco/hyt203> PMID: 24453272
29. Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, Panagiotakos DB. Diet and breast cancer: a systematic review. *Int J Food Sci Nutr*. 2015; 66(1):1–42. <https://doi.org/10.3109/09637486.2014.950207> PMID: 25198160
30. Fritz H, Seely D, Flower G, Skidmore B, Fernandes R, Vadeboncoeur S, et al. Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review. *PloS One*. 2013; 8(11):e81968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081968> PMID: 24312387
31. World Cancer Research Fund International. Diet, Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer. London: American Institute for Cancer Research; 2017.
32. Neilson HK, Farris MS, Stone CR, Vaska MM, Brenner DR, Friedenreich CM. Moderate-vigorous recreational physical activity and breast cancer risk, stratified by menopause status: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2017; 24(3):322–44. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000745> PMID: 27779567
33. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*. 2016; 354:i3857. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3857> PMID: 27510511
34. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U, et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012; 380(9838):247–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60646-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60646-1) PMID: 22818937
35. Key J, Hodgson S, Omar RZ, Jensen TK, Thompson SG, Boobis AR, et al. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes & Control*. 2006; 17(6):759–70.
36. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *J Amer Med Assoc*. 1997; 278(17):1407–11. PMID: 9355998
37. Gao YT, Shu XO, Dai Q, Potter JD, Brinton LA, Wen W, et al. Association of menstrual and reproductive factors with breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Int J Cancer*. 2000; 87(2):295–300. PMID: 10861490
38. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer*. 1990; 46(5):796–800. PMID: 2228308
39. Razif SM, Sulaiman S, Hanie SS, Aina EN, Rohaizak M, Fuad I, et al. The contribution of reproductive factors and family history towards premenopausal breast cancer risk in Kuala Lumpur, Malaysia. *Med J Malaysia*. 2011; 66(3):220–6. PMID: 22111444
40. Rejali L, Jaafar MH, Ismail NH. Serum selenium level and other risk factors for breast cancer among patients in a Malaysian hospital. *Environ Health Prev Med*. 2007; 12(3):105–10. <https://doi.org/10.1007/BF02898024> PMID: 21432063
41. Norsadiah B, Rusli B, Imran A, Naing I, Winn T. Risk factors of breast cancer in women in Kelantan, Malaysia. *Singapore Med J*. 2005; 46(12):698–705. PMID: 16308643
42. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997; 71(5):800–9. PMID: 9180149
43. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet*. 2001; 358(9291):1389–99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06524-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06524-2) PMID: 11705483
44. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, et al. Family history, age, and risk of breast cancer: prospective data from the Nurses' Health Study. *J Amer Med Assoc*. 1993; 270(3):338–43.

PENGARUH PEMAKAIAN KONTRASEPSI HORMONAL DAN RIWAYAT KELUARGA TERHADAP KEJADIAN KANKER PAYUDARA DI RSUD Dr. PIRNGADI MEDAN TAHUN 2017

Winda Maulinasari Nasution¹, Asfriyati², Fazidah Aguslina Siregar³

¹Alumni Magister Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara

²Departemen Kependudukan dan Biostatistik, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara

³Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara

¹winda.adelia88@gmail.com

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan dampak kesehatan reproduksi yang menyebabkan kematian utama pada wanita. Di Indonesia kejadian kanker payudara menduduki peringkat kedua setelah kanker serviks. Paparan estrogen yang tinggi merupakan salah satu faktor utama yang diduga berperan dalam proses peningkatan kejadian kanker payudara. Tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemakaian kontrasepsi hormonal dan riwayat keluarga terhadap kejadian kanker payudara. Jenis penelitian kuantitatif dengan desain kasus kontrol. Sampel 48 orang kasus adalah penderita kanker payudara dan 48 orang kontrol adalah bukan penderita kanker payudara. Hasil analisis menggunakan uji regresi logistik sederhana menunjukkan bahwa pemakaian kontrasepsi hormonal OR 8,169 (95%CI 3,266-20,431) dan riwayat kanker payudara pada keluarga OR 9,056 (95%CI 3,586-22,871) mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap kejadian kanker payudara. Diharapkan kepada wanita yang mempunyai riwayat kanker payudara pada keluarga sebaiknya tidak menggunakan kontrasepsi hormonal dalam jangka waktu yang lama. Karena dapat mengacaukan keseimbangan hormon estrogen yang mengakibatkan perubahan sel yang normal menjadi abnormal dalam tubuh.

Kata Kunci : Kanker Payudara, Kontrasepsi Hormonal, Riwayat Keluarga

PENDAHULUAN

Pelaksanaan kesehatan reproduksi menggunakan daur siklus hidup (*life cycle approach*) agar diperoleh sasaran yang pasti, terpadu dan berkualitas dengan memperhatikan hak reproduksi perorangan yang bertumpu pada program pelayanan yang tersedia. Pada tahap usia subur perlu dilakukan skrining untuk mendeteksi keganasan penyakit sistemik. Hal ini bertujuan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas terhadap kasus yang ditemukan (Kumalasari, 2013).

Kanker payudara merupakan salah satu pembunuh utama wanita. Jumlah kasus kanker payudara cenderung meningkat baik di dunia maupun di Indonesia (Suyatno, 2014). Survei *World Health Organization* (WHO) menyatakan 8–9% wanita mengalami kanker payudara. Hal ini membuat kanker payudara sebagai jenis

kanker yang paling banyak ditemui pada wanita. Data *Global Burden Of Disease* (2013) menyatakan bahwa secara global terdapat 1,8 juta kasus kanker payudara dan 464.000 kasus menyebabkan kematian. Meskipun kanker payudara dianggap sebagai penyakit di negara maju, namun mayoritas 69% dari semua kematian akibat kanker payudara terjadi di negara berkembang (WHO, 2011).

American Cancer Society Surveillance Research juga memperkirakan pada tahun 2015 terdapat 231.840 kasus baru kanker payudara *invasif* dan 60.290 kasus baru kanker payudara *in situ* serta diperkirakan 40.290 wanita meninggal dunia di Amerika Serikat (*Breast Cancer Facts and Figures*, 2015–2016). Di Inggris, jenis kanker yang paling umum terjadi pada wanita adalah kanker payudara. Antara tahun 1999–2001 kasus kanker payudara mengalami peningkatan sebesar 6% dan tahun 2008–2010

perkiraan sekitar 550.000–570.000 orang hidup terdiagnosis kanker payudara. Kemudian, tahun 2012 lebih dari 41.000 kasus baru didiagnosa kanker payudara setiap tahunnya (Eccles at al, 2013). Di Perth Australia bagian barat pada tahun 2012 terdapat 1.423 kasus baru yang terdiagnosis dan sekitar 238 wanita mengalami kematian akibat kanker payudara (Cancer Consil Australia, 2014). Selanjutnya di Yordania, penderita kanker payudara meningkat 4% per tahunnya dengan insiden tertinggi (36,7%) dari semua kanker (Kawar, 2012).

Di Indonesia kanker payudara berada di urutan kedua setelah kanker serviks. Berdasarkan estimasi *Globocan, International Agency for Research on Cancer (IARC)* tahun 2012 diketahui bahwa kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru tertinggi yaitu sebesar 43,3% dan persentase kematian akibat kanker payudara sebesar 12,9%. Prevalensi tertinggi kanker payudara di Indonesia tahun 2013 terdapat pada Provinsi D.I. Yogyakarta yaitu sebesar 2,4% dan berdasarkan estimasi jumlah kanker payudara terbanyak terdapat pada Provinsi Jawa Tengah yaitu 11.511 kasus (Data Riset Kesehatan Dasar, 2013).

Jumlah kasus penderita kanker payudara di Sumatera Utara sebesar 2.682 per 100.000 dengan prevalensi diagnosis 0,4% (Risksedas, 2013). Jumlah kasus kanker payudara di RSUP H. Adam Malik Medan juga mengalami peningkatan yaitu sebanyak 325 kasus pada tahun 2013 dan 444 kasus pada tahun 2014 (Maysarah, 2016). Di Rumah Sakit Haji Medan tahun 2014–2015 diketahui sebanyak 447 orang (Lingga, 2016). Dan terdapat 102 kasus kanker payudara yang dirawat inap di RS St. Elisabeth Medan (Sinaga, 2014).

Penyebab timbulnya kanker payudara belum diketahui secara pasti. Faktor utama yang diduga berperan dalam proses kejadian kanker payudara adalah hormon estrogen, tetapi bagaimana mekanismenya belum jelas. Hormon estrogen dapat meningkatkan proses proliferasi dan pertumbuhan sel-sel spesifik pada tubuh serta bertanggung jawab terhadap sebagian besar sifat seksual sekunder wanita. Pada payudara estrogen dapat menyebabkan pengendapan lemak dalam kelenjar payudara (Sandra, 2011).

Penggunaan kontrasepsi hormonal pada jangka waktu yang lama juga dapat meningkatkan resiko kanker payudara. Penelitian Dewi (2015) wanita yang memakai kontrasepsi hormonal di atas 5 tahun berisiko terkena kanker payudara 3 kali lebih besar daripada wanita yang memakai alat kontrasepsi hormonal selama di bawah 5 tahun. Resiko kanker payudara menjadi lebih tinggi pada wanita yang memiliki ikatan darah dengan keluarga yaitu sekitar 20-30%. Penelitian Laamiri (2015) faktor riwayat keluarga sangat memengaruhi 2–3 kali lipat peningkatan kejadian kanker payudara.

Kurangnya aktifitas fisik dan gaya hidup yang tidak sehat dalam kehidupan sehari – hari dapat meningkatkan resiko kejadian kanker payudara terutama yang memiliki riwayat kanker payudara pada keluarga. Adanya hubungan antara riwayat keluarga dengan kanker payudara disebabkan karena riwayat keluarga atau keturunan memungkinkan akan terjadi generasi keturunan saat ini ataupun berikutnya dan kadang timbulnya secara tiba-tiba tanpa gejala yang pasti sehingga penanganan yang diberikan terlambat. Selain itu penggunaan kontrasepsi hormonal yang terlalu lama dapat mengacaukan keseimbangan hormon estrogen dalam tubuh sehingga mengakibatkan terjadinya perubahan

sel yang normal menjadi tidak normal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemakaian kontrasepsi hormonal dan riwayat keluarga terhadap kejadian kanker payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2017.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian kuantitatif dengan desain kasus kontrol. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan pada bulan Januari sampai Juli tahun 2017. Terdapat 48 sampel kasus dan 48 sampel kontrol yang

dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*. Data diperoleh dari rekam medik pasien kanker payudara, wawancara dan kuesioner. Analisis dilakukan dengan uji regresi logistik sederhana.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik responden ini menjelaskan tentang distribusi rekuensi dan persentase masing-masing karakteristik responden meliputi usia, agama, suku, pendidikan, pekerjaan, paritas, lama pemakaian kontrasepsi hormonal dan riwayat kanker payudara pada keluarga.

Tabel 1
Karakteristik Responden

No	Karakteristik Responden	Status Responden			
		Kasus		Kontrol	
		n	%	n	%
1	Usia				
	≥ 50 tahun	21	43,8	20	41,7
	< 50 tahun	27	56,3	28	58,3
2	Agama				
	Islam	27	56,3	25	52,1
	Katolik	5	10,4	8	16,7
	Protestan	16	33,3	15	31,3
3	Suku				
	Jawa	14	29,2	15	31,3
	Batak	18	37,5	23	47,9
	Melayu			3	6,3
	Minang			4	8,3
	Karo	2	4,2	3	6,3
4	Pendidikan				
	SD	3	6,3	7	14,6
	SMP	5	10,4	4	8,3
	SMA	31	64,6	29	60,4
	PT/Akademik	9	18,8	8	16,7
5	Pekerjaan				
	IRT	33	68,8	26	54,2
	Pedagang	3	6,3	6	12,5
	PNS	7	14,6	9	18,8
	Wiraswasta	3	6,3	4	8,3
	Petani	2	4,2	3	6,3
6	Paritas				
	≤ 2 orang anak	23	47,9	18	37,5
	> 2 orang anak	25	52,1	30	62,5
7	Lama Pemakaian Kontrasepsi Hormonal				
	≥ 5 tahun	34	70,8	11	22,9
	< 5 tahun	14	29,2	37	77,1
8	Riwayat Kanker Payudara Pada Keluarga				
	Ada	37	77,1	13	27,1
	Tidak ada	11	22,9	35	72,9

Berdasarkan tabel 1 diatas menunjukkan bahwa wanita yang paling banyak menderita kanker payudara adalah wanita usia < 50 tahun yaitu kelompok kasus sebanyak 27 orang (56,3%) dan kelompok kontrol sebanyak 28 orang (58,3%). sebagian besar responden beragama Islam yaitu pada kelompok kasus sebanyak 27 orang (56,3%) dan kelompok kontrol sebanyak 25 orang (52,1%). Sebagian besar bersuku batak pada kelompok kasus sebanyak 18 orang (37,5%) dan kelompok kontrol sebanyak 23 orang (47,9%). Sedangkan untuk pendidikan sebagian besar berpendidikan SMA yaitu pada kelompok kasus sebanyak 31 orang (64,6%) dan kelompok kontrol sebanyak 29 orang (60,4%). Untuk pekerjaan sebagian besar bekerja sebagai IRT yaitu pada kelompok kasus sebanyak 33 orang (68,8%) dan kelompok

kontrol sebanyak 26 orang (54,2%). Untuk paritas, sebagian besar jumlah anak responden > 2 anak yaitu pada kelompok kasus sebanyak 25 orang (52,1%) dan pada kelompok kontrol sebanyak 30 orang (62,5%). Lama pemakaian kontrasepsi hormonal sebagian besar responden memakai kontrasepsi hormonal ≥ 5 tahun sebanyak 34 orang (70,8%) pada kelompok kasus dan kelompok kontrol sebagian besar responden memakai kontrasepsi hormonal < 5 tahun sebanyak 37 orang (77,1%). Sebagian besar responden mempunyai riwayat keluarga menderita kanker payudara yaitu pada kelompok kasus sebanyak 37 orang (77,1%) dan kelompok kontrol sebagian besar responden tidak mempunyai riwayat keluarga menderita kanker payudara sebanyak 35 orang (72,9%)

Tabel 2
Hasil Uji Regresi Logistik Sederhana

No	Variabel	Kejadian Kanker Payudara				OR (95%CI)	p
		Kasus		Kontrol			
		n	%	n	%		
1	Lama Pemakaian Kontrasepsi Hormonal						
	≥ 5 tahun	34	70,8	11	22,9	8,169 (3,266-20,431)	<0,001
	< 5 tahun	14	29,2	37	77,1		
2	Riwayat Kanker Payudara Pada Keluarga						
	Ada	37	77,1	13	27,1	9,056 (3,586-22,871)	<0,001
	Tidak ada	11	22,9	35	72,9		

Berdasarkan tabel 2 hasil analisis menggunakan uji regresi logistik sederhana menunjukkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan antara lama pemakaian kontrasepsi hormonal terhadap kejadian kanker payudara dengan nilai OR 8,169 (95%CI 3,266-20,431) artinya wanita yang memakai kontrasepsi hormonal ≥ 5 tahun berisiko 8,169 kali menderita kanker payudara dibanding dengan wanita yang memakai kontrasepsi hormonal < 5 tahun.

Senada dengan hasil penelitian Hosseinzadeh (2014) menyatakan bahwa lama pemakaian kontrasepsi hormonal selama ≥ 5 tahun berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara.

Menurut Depkes RI (2014) pemakaian kontrasepsi hormonal terbanyak adalah jenis suntikan dan pil. Kontrasepsi oral (pil) yang paling banyak digunakan adalah kombinasi estrogen dan progesteron. Risiko peningkatan kanker payudara tersebut juga terjadi pada

wanita yang menggunakan terapi hormon seperti hormon eksogen. Hormon eksogen tersebut dapat menyebabkan peningkatan risiko terkena kanker payudara.

Kandungan estrogen dan progesteron pada kontrasepsi oral akan memberikan efek proliferasi berlebih pada kelenjar payudara. Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral untuk waktu yang lama mempunyai risiko untuk mengalami kanker payudara. Penggunaan kontrasepsi hormonal yang terlalu lama dapat mengacaukan keseimbangan hormon estrogen dalam tubuh sehingga mengakibatkan terjadinya perubahan sel yang normal menjadi tidak normal. Penyebab kejadian kanker payudara belum diketahui secara pasti, tetapi pemakaian kontrasepsi hormonal dalam jangka waktu yang lama bisa mengakibatkan kejadian kanker payudara. hal ini disebabkan karena pertumbuhan jaringan payudara sangat sensitif terhadap estrogen maka wanita yang terpapar estrogen dalam waktu yang panjang akan memiliki risiko yang besar terhadap kanker payudara (Rasjidi, 2011).

Menurut peneliti pemakaian kontrasepsi hormonal dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan peningkatan paparan hormon estrogen dalam tubuh. Adanya peningkatan estrogen tersebut memicu pertumbuhan sel secara tidak normal pada bagian tertentu misalnya payudara.

Kemudian, berdasarkan tabel 2 hasil analisis menggunakan uji regresi logistik sederhana menunjukkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan antara riwayat kanker payudara pada keluarga terhadap kejadian kanker payudara dengan nilai OR 9,056 (95%CI3,586-22,871) artinya wanita yang memiliki riwayat kanker payudara pada keluarga berisiko 9,056 kali

menderita kanker payudara dibanding dengan wanita yang tidak memiliki riwayat kanker payudara pada keluarga.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Devi (2016) menyatakan bahwa 100% terdapat pengaruh signifikan antara riwayat kanker payudara pada keluarga dengan nilai $p=0,003$ terhadap kejadian kanker payudara.

Risiko terkena kanker payudara dapat berlipat ganda jika ada salah satu anggota keluarga inti yang terkena kanker payudara. Semakin muda anggota keluarga tersebut terkena kanker payudara maka akan semakin besar pula penyakit tersebut bersifat menurun (Mulyani,2013). Menurut Suyatno (2014) wanita dengan riwayat keluarga tingkat pertama (ibu, dan saudara kandung) mempunyai 4-6 kali dibanding wanita yang tidak mempunyai faktor risiko ini.

Penelitian Karima (2013) menunjukkan bahwa ada pengaruh riwayat kanker payudara pada keluarga terhadap kejadian kanker payudara dengan risiko 3,035 kali menderita kanker payudara dibanding dengan wanita yang tidak memiliki riwayat kanker payudara pada keluarga. Wanita yang memiliki hubungan kekeluargaan dengan penderita kanker payudara memiliki risiko yang lebih besar, terutama jika hubungannya dekat. Hal ini karena mutasi gen yang mungkin diwarisi oleh keluarga dekatnya.

Menurut Rasjidi (2011) mutasi yang paling banyak terjadi pada kanker payudara adalah pada gen BRCA 1 dan BRCA 2. Wanita dengan mutasi gen BRCA 1 dan BRCA 2 mempunyai peluang 80% berkembang menjadi kanker payudara selama hidupnya. Studi menunjukkan bahwa wanita yang orang tuanya memiliki riwayat kanker payudara mempunyai risiko 1,7-4,0 kali menderita kanker payudara dibanding dengan populasi yang ada.

Risiko kanker payudara akan meningkat pada wanita yang memiliki ikatan darah dengan keluarga yang menderita kanker ini. Keluarga itu berasal dari ayah atau ibu. Mempunyai ibu, saudara perempuan atau putri (keluarga tingkat pertama) yang menderita kanker payudara akan mengalami risiko dua kali lipat terkena kanker payudara. Sedangkan pada keluarga tingkat kedua bisa meningkatkan risiko kanker payudara sebesar lima kali lipat. Secara keseluruhan 20%-30% wanita menderita kanker payudara mempunyai anggota keluarga yang menderita penyakit ini. Ini berarti sekitar 70%-80% wanita menderita kanker payudara tidak mempunyai riwayat dari keluarganya.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan antara pemakaian kontrasepsi hormonal dan riwayat kanker payudara pada keluarga terhadap kejadian kanker payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2017.

Saran

Diharapkan kepada masyarakat agar memiliki gaya hidup sehat. Lakukanlah SADARI (pemeriksaan payudara sendiri) sebagai deteksi dini secara rutin yang berguna sebagai langkah awal pencegahan kanker payudara. Bagi wanita yang mempunyai riwayat kanker payudara pada keluarga sebaiknya tidak menggunakan kontrasepsi hormonal dalam jangka waktu yang lama. Karena penggunaan kontrasepsi hormonal dalam jangka waktu yang lama dapat mengacaukan keseimbangan hormon estrogen dalam tubuh sehingga mengakibatkan terjadinya perubahan sel yang normal menjadi abnormal. Kemudian, segera memeriksakan diri ke

pelayanan kesehatan apabila terdapat tanda dan gejala awal kanker payudara.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kepada Dr. H. Edwin Effendi, M.Sc, Dr. Asfriyati, SKM. M.kes, dr. Fazidah Aguslina Siregar, M.kes, Ph.D dan seluruh staf pegawai poli onkologi serta rekam medik RSUD Dr.Pirngadi Medan.

DAFTAR PUSTAKA

- Kumalasari, 2013. Kesehatan Reproduksi Untuk Mahasiswa Kebidanan dan Keperawatan. Jakarta : Salemba Medika
- Suyatno, Pasaribu T Emir. 2014. Bedah onkologi diagnostik dan terapi. Jakarta : Sagung Seto
- The Global Burden of Cancer, 2013. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Jama Oncol. Author manuscript: available in PMC 2015 Jul 14. Published in final edited form as : Jama Oncol. 2015 Jul 1 :1(4) : 505 – 527 (Pubmed)
- World Health Organization Breast Cancer : Prevention And Control, 2013. [Available at: http://www.who.int/cancer/detection/en](http://www.who.int/cancer/detection/en) Diakses tanggal 17 April 2017
- American Cancer Society, 2015. Breast Cancer Facts & Figures 2015 – 2016. Atlanta : American Cancer Society, Inc. 2015
- Eccles A Suzanne, 2013. Critical Research Gaps And Translational Priorities For The Successful Prevention And Treatment Of The Breast Cancer, Biomed Central. Accepted 12 September 2013, Published 1 October 2013 Received 8 August 2013.
- Cancer Council Australia, 2014. Understanding Breast Cancer A Guide For People With Cancer, Their Families And Friends. Edition august 2014, isbn 9781 9251 36 33 3.
- Kawar L. N, PhD, RN, CNS, 2012. Knowledge about Breast Cancer and Negative Influences Affecting Breast Cancer Screening Among Women in Jordan, International Journal of Humanities and Social Science School of Nursing California State University Long Beach 1250 Bellflower Blvd Long Beach, CA 90840, USA, Vol. 2 No. 18 : October 2012
- Globocan, Agency For Research On Cancer, 2012. Estimated Cancer Incidence Mortality And Prevalence World Wide In 2012
- Kementerian Kesehatan RI, 2015. Situasi Penyakit Kanker, Jakarta : Semester I.2015

- Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2015, Stop Kanker, Jakarta : 4 Februari 2015
- Maysarah D, 2016. Analisis Faktor Risiko Kanker Payudara Di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan. Minat Studi Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara.
- Lingga F.H, 2016. Karakteristik Penderita Kanker Payudara Rawat Inap Di Rumah Sakit Haji Medan Tahun 2014 – 2015.
- Sinaga L.E, 2014. Karakteristik Penderita Kanker Payudara Yang Dirawat Inap Di Rumah Sakit St. Elisabeth Tahun 2011 – 2013. Jurnal Gizi, Kesehatan Reproduksi, Epidemiologi Universitas Sumatera Utara. Vol(1) No.4
- Sandra, Y., 2011. Melatonin dan Kanker Payudara. *Majalah Kesehatan Pharma Medika*, Vol. 3, No. 2: 286 – 291
- Dewi Gusti A.T., Hendrati Y. L., 2015. Breast Cancer Risk Analysis by the Use of Hormonal Contraceptives and Age of Menarche, Jurnal Berkala Epidemiologi, Departemen Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia, Vol. 3, No. 1 Januari 2015: 12 – 23
- Laamiri F. Z, Bouayad A, Hasswane N, Mrabet M, Amina B, 2015. Risk Factors for Breast Cancer of Different Age Groups : Moroccan Data, Journal of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine and Pharmacy/Research Team in Maternal and Child Health and Nutrition, Mohammed University, Rabat, Morocco, Received 4 December 2014; accepted 28 January 2015; published 30 January 2015 Academic Editor: Chris Constantinou, Stanford University Medical School, USA, 2015, 5, 79 – 87
- Hosseinzadeh Mina, Ziaei1 Jamal, Mahdavi Nader, Aghajari, Vahidi Maryam, Fateh Asghari Elnash. 2014. Risk Factors for Breast Cancer in Iranian Women: A Hospital-Based CaseControl Study in Tabriz, Iran. Department of Nursing, Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz. J. Breast Cancer 2014 September; 17(3): 236-243
- Profil Kesehatan Indonesia, 2013. Fibroadenoma Mammar pada Remaja Indonesia, Jakarta : DEPKES RI 2014
- Rasjidi Imam, 2011. Deteksi Dini Dan Pencegahan Kanker Pada Wanita. Jakarta : Sagung Seto
- Devi Nirmala, 2016. A Case Control Study On Risk Factors Of Breast Cancer Among Women Attending MNJ Cancer Hospital, Hyderabad, International Journal Of Biomedical And Advance Research, ISSN;2229-3809
- Mulyani NS, Nuryani. 2013. Kanker payudara dan PMS kehamilan. Yogyakarta : Nuha Medika
- Karima, dkk 2013. Faktor – Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Payudara Wanita Di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional (RSUPN) dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta 2013. Universitas Indonesia

Kontrasepsi Hormonal sebagai Faktor Risiko Kanker Payudara di RSUD Al-Ihsan Bandung

Putri Adinie Esca Nissa, Hidayat Widjajanegara, Wida Purbaningsih
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

Abstrak

Kanker payudara menjadi salah satu dari lima penyebab kematian wanita terbanyak di dunia. Kanker payudara di Indonesia menempati peringkat kedua jenis kanker terbanyak pada wanita setelah kanker serviks. Faktor risiko yang paling berperan penting dalam kanker payudara adalah hormonal, genetik, dan gender. Tujuan penelitian ini mengetahui hubungan penggunaan kontrasepsi hormonal dan kejadian kanker payudara di RSUD Al-Ihsan Bandung. Metode penelitian ini observasi analitik melalui pendekatan *case control study* dan secara retrospektif dengan didahului oleh pemeriksaan rekam medis untuk menghitung jumlah kasus dan memastikan status responden sebagai penderita kanker payudara. Sampel penelitian adalah wanita penderita kanker payudara ($n=56$) di Poli Onkologi dan sampel kontrol adalah wanita bukan penderita kanker payudara ($n=56$) di Poli Obstetri dan Ginekologi RSUD Al-Ihsan Bandung. Kedua sampel tersebut diambil melalui teknik *simple random sampling*. Instrumen yang digunakan adalah rekam medis dan formulir wawancara. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok kasus terdapat 67,9% pasien menggunakan kontrasepsi hormonal, 37,5% menggunakan kontrasepsi hormonal jenis pil, dan 41,1% menggunakan kontrasepsi hormonal >10 tahun. Hasil uji statistik *chi-square* didapatkan hubungan penggunaan kontrasepsi hormonal ($p=0,013$; OR=2,81; CI 2,04–3,59), jenis kontrasepsi hormonal ($p=0,020$; OR=2,76; CI 1,89–3,63), dan lama penggunaan kontrasepsi hormonal ($p=0,001$; OR=9,06; CI 9,10–11,4) dengan kejadian kanker payudara. Penggunaan kontrasepsi hormonal menyebabkan peningkatan paparan hormon estrogen dan progesteron yang dapat menyebabkan proliferasi sel pada kelenjar payudara dan terhambatnya proses apoptosis. Simpulan, kontrasepsi hormonal menjadi faktor risiko kanker payudara di RSUD Al-Ihsan Bandung.

Kata kunci: Kanker payudara, kontrasepsi hormonal

Hormonal Contraception as a Risk Factor for Breast Cancer in RSUD Al-Ihsan Bandung

Abstract

Breast cancer is one of the five most common causes of female death in the world. In Indonesia breast cancer is ranked second most types of cancer in women after cervical cancer. The most important risk factors in the occurrence of breast cancer are hormonal, genetic and gender. The purpose of this study was to determine the relationship of hormonal factors to the incidence of breast cancer in RSUD Al-Ihsan Bandung. The method of this research is analytic observation, through case control study approach and retrospectively by preceded by medical record examination to count the number of cases and to ensure the status of respondents as breast cancer patients. The samples were women with breast cancer ($n=56$) in outpatient department oncology and control samples were women not breast cancer patients ($n=56$) in outpatient department obstetric and gynecology of RSUD Al-Ihsan Bandung. Both samples were taken by simple random sampling technique. The instruments used are medical record and interview form. The results showed that in the case group, 67.9% of patients were taking hormonal contraceptives, 37.5% used hormonal contraceptives, and 41.1% used hormonal contraceptives for more than 10 years. The result of chi-square test was found that there was a correlation between hormonal contraceptive use ($p=0.013$, OR=2.81, CI 2.04–3.59), hormonal contraceptive type ($p=0.020$, OR=2.76, CI 1.89–3.63), and duration of hormonal contraceptive use ($p=0.001$, OR=9.06, CI 9.10–11.4) with incidence of breast cancer. The use of hormonal contraceptives causes increased exposure to estrogen and progesterone hormones that can cause cell proliferation in the breast gland and inhibition of apoptotic processes. Conclusions in this study that hormonal contraception becomes the risk factor of breast cancer in RSUD Al-Ihsan Bandung.

Key words: 3M plus movement, behavior, existence of larvae, knowledge

Korespondensi: Putri Adinie Esca Nissa. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung. Jl. Tamansari No. 22, Bandung, Indonesia. Telepon: (022) 4203368. Faksimile: (022) 4231213. HP: 089677100592. E-mail: putriadiniesca27@gmail.com

FAKTOR-FAKTOR RISIKO KANKER PAYUDARA (Studi Kasus Pada Rumah Sakit Ken Saras Semarang)

Iin Yulianti¹⁾, Henry Setyawan S²⁾, Dwi Sutningsih²⁾

¹⁾ Mahasiswa Peminatan Epidemiologi dan Penyakit Tropik Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro

²⁾ Staf Pengajar Peminatan Epidemiologi dan Penyakit Tropik Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro

ABSTRAK

Kanker payudara termasuk salah satu penyakit tidak menular yang cenderung terus meningkat setiap tahunnya. Berdasarkan data Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2015 jumlah pasien yang dirawat inap di Rumah Sakit Ken Saras berjumlah 610 pasien kanker payudara, sedangkan jumlah pasien rawat jalan 1540 pasien. Tujuan umum penelitian adalah untuk mengetahui faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara. Penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik dengan metode observasional, dengan pendekatan case control. Populasi kasus dalam penelitian ini adalah pasien dengan positif kanker payudara dan populasi kontrol adalah pasien yang tidak menderita kanker payudara berdasarkan hasil pemeriksaan klinis. Analisis data yang dilakukan secara univariat dan bivariat dengan uji chi square. Hasil penelitian menunjukkan faktor risiko yang berpengaruh terhadap kanker payudara berdasarkan analisis bivariat adalah riwayat kanker payudara pada keluarga (OR = 1,148 ; 95% CI : 0,794 – 6,488 ; p = 0,029) dan aktivitas fisik (OR = 1,222 ; 95% CI : 0,508 – 2,948 ; p = 0,032). Hasil penelitian yang tidak berpengaruh terhadap kanker payudara adalah usia responden, usia menarche, usia menopause, lama menyusui, lama pemakaian kontrasepsi oral, pola konsumsi makanan berlemak, pola konsumsi makanan berserat, kegemukan/ obesitas, pola diet, perokok pasif dan konsumsi alkohol. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa faktor risiko yang terbukti berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara adalah riwayat kanker payudara pada keluarga dengan dan aktivitas fisik/ olahraga.

Kata Kunci : kanker payudara, faktor risiko, case control study

PENDAHULUAN

Kanker payudara termasuk salah satu penyakit tidak menular yang cenderung terus meningkat setiap tahunnya, sehingga dapat dikatakan bahwa beban yang harus ditanggung dunia akibat penyakit tersebut semakin meningkat.¹ Kanker payudara adalah sekelompok sel tidak normal pada

payudara yang terus tumbuh berlipat ganda. Pada akhirnya sel-sel ini menjadi bentuk benjolan di payudara.² Penyakit ini terjadi hampir seluruhnya pada wanita, tetapi dapat juga terjadi pada pria.³ Penyebab kanker payudara sampai saat ini belum dapat diketahui secara pasti, diduga penyebab kanker payudara adalah multifaktorial.⁴

Penyakit kanker merupakan masalah kesehatan utama baik di dunia maupun di Indonesia. Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2013 dalam Depkes RI (2015), insidens kanker pada tahun 2008 sampai 2012 mengalami peningkatan dari 12,7 juta kasus meningkat menjadi 14,2 juta kasus.⁵ Kasus penyakit kanker yang ditemukan di Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2012 sebanyak 11.341 kasus, lebih sedikit dibanding tahun 2011 (19.637 kasus). Prevalensi kanker payudara di Kabupaten Semarang pada tahun 2013 yaitu 102 kasus dan di Kota Semarang terdapat 832 kasus kanker payudara.⁶ Pada tahun 2015 jumlah pasien yang dirawat inap di Rumah Sakit Ken Saras berjumlah 610 pasien kanker payudara, sedangkan jumlah pasien rawat jalan 1540 pasien.⁷ Upaya pencegahan yang menyeluruh mulai dari upaya pendidikan masyarakat sampai upaya rehabilitasi perlu dilakukan sesuai porsinya masing-masing untuk mengatasi masalah kanker payudara.^{2,8,9}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara meliputi faktor usia, usia *menarche*, usia menopause, lama menyusui, lama pemakaian kontrasepsi, pola konsumsi makanan berlemak, pola konsumsi makanan berserat, aktivitas fisik, riwayat obesitas, pola diet, perokok pasif, konsumsi alkohol dan riwayat kanker payudara pada keluarga sebelumnya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini termasuk dalam jenis penelitian analitik yang bertujuan untuk memperoleh

penjelasan tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan penyakit. Adapun metode yang digunakan adalah observasional dengan pendekatan *case control*, yaitu suatu rancangan studi epidemiologi yang mempelajari hubungan antara paparan dan penyakit dengan cara membandingkan kelompok kasus dan kelompok kontrol berdasarkan status paparannya.

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien Rumah sakit Ken Saras. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 80 responden. Terdiri dari 40 responden dalam kelompok kasus dengan kriteria, pasien dengan positif kanker payudara yang didiagnosa secara klinis. Pada kelompok kontrol terdiri dari 40 responden dengan kriteria, pasien yang tidak menderita kanker payudara berdasarkan hasil pemeriksaan klinis.

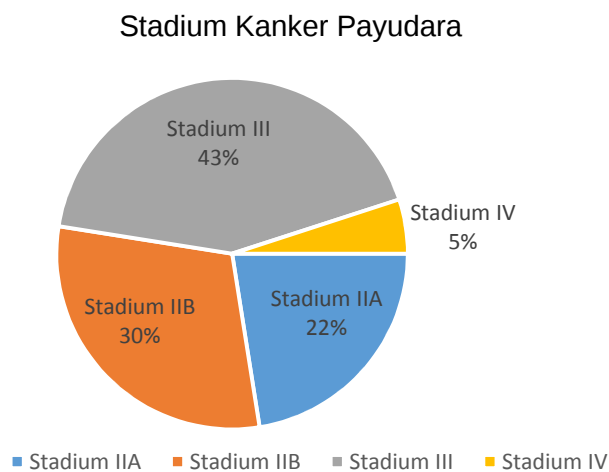
Metode pengambilan data menggunakan kuesioner dan wawancara. Sumber data yang digunakan diperoleh dari data rekam medis Rumah Sakit Ken Saras.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kasus kanker payudara terbanyak ditemukan pada umur Kelompok kasus kanker payudara terbanyak ditemukan pada rentang umur >42 tahun dengan jumlah 33 responden (82,5%) dan kasus terendah pada rentang umur ≤42 tahun dengan jumlah 7 responden (17,5%). Grafik 1. Tingginya proporsi pada stadium III disebabkan karena kesadaran responden untuk melakukan pengobatan pada gejala awal atau pada stadium dini masih sangat rendah dikarenakan kurangnya pengetahuan tentang penyakit kanker payudara.

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Responden

Variabel	Kasus		Kontrol	
	N	%	N	%



Grafik 1. Distribusi Kasus Berdasar Stadium Klinik

Kelompok Umur
>42 tahun

33	82,5	27	67,5
7	17,5	13	32,5

≤42 tahun

Tabel 2. Memperlihatkan *odds ratio* hasil analisis Bivariat. Riwayat kanker payudara pada keluarga dan aktivitas fisik secara signifikan meningkatkan risiko kanker payudara.

Tabel 2. Rekapitulasi Hasil Analisis Bivariat Hubungan antara Variabel Bebas dengan Kejadian Kanker Payudara

Variabel	OR	95% CI	Nilai-p	Kesimpulan
Usia Responden >42 tahun	2,270	0,794 – 6,488	0,121	Tidak Ada
Usia Menarche ≤42 tahun				
<12 tahun	0,812	0,331 – 1,989	0,051	Tidak Ada
Usia Menopause ≥12 tahun				
Belum Menopause	0,733	0,300 – 1,791	0,076	Tidak Ada
>43 tahun				
Lama Pemakaian				

Kontrasepsi Oral	1,167	0,224 – 6,081	0,855	Tidak Ada
≤10 tahun	0,966	0,252 – 3,702	0,959	Tidak Ada
>10 tahun				
Lama Menyusui				
4 – 6 bulan	0.172	0,231 – 8,170	0,726	Tidak Ada
7 – 24 bulan	1,375	0,051 – 0,584	0,005	Tidak Ada
Pola Konsumsi Makanan Berserat	1,667	0,684 -4,063	0,125	Tidak Ada
Tinggi				
Rendah				
Pola Konsumsi Makanan Berlemak	1,105	0,460 – 2,657	0,823	Tidak Ada
Tinggi				
Rendah				
Riwayat Obesitas Ya	0,632	0,246 – 1,625	0,106	Tidak Ada
Tidak				
Pola Diet Ya	0,632	0,246 -1,625	0,106	Tidak Ada
Tidak				
Perokok Pasif	-	-	-	Tidak Ada
Konsumsi Alkohol	-	-	-	Tidak Ada
Aktivitas fisik				
<4 jam/minggu	1,222	0,508 – 2,948	0,032	Ada Hubungan
≥4 jam/minggu				
Riwayat Kanker Payudara pada Keluarga	2,778	1,123 – 6,868	0,025	Ada Hubungan

1. Usia Responden

Pada penelitian ini memiliki hasil 2,270 kali lebih kecil untuk terkena kanker payudara dan hasilnya bermakna secara statistik pada 95% *Confidence Interval* : 0,797 – 6,488 dengan nilai $p = 0,121$. Peningkatan risiko pada umur reproduktif diduga

berhubungan dengan paparan hormon estrogen dan progesteron yang berpengaruh terhadap payudara.

2. Usia Menarche

Hasil penelitian menunjukkan hasil 0,812 kali lebih kecil dan hasilnya bermakna secara statistik pada 95% *Confidence Interval* :

0,331 – 1,989 dengan nilai $p = 0,51$. Usia *menarche* yang lebih awal berhubungan dengan lamanya paparan hormon estrogen dan progesteron pada wanita yang berpengaruh terhadap proses proliferasi jaringan termasuk jaringan payudara.¹⁰

3. Usia Menopause

Hasil analisis bivariat menunjukkan wanita yang mengalami menopause >43 tahun berisiko 1,17 kali lebih besar terkena kanker payudara tetapi hasilnya tidak bermakna secara statistik dengan nilai $p = 0,496$ pada 95% CI: 0,739 – 1,854. Pada penelitian ini usia menopause tidak terbukti sebagai faktor yang berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara. Usia menopause berkaitan dengan lamanya paparan hormon estrogen dan progesteron yang berpengaruh terhadap proses proliferasi jaringan payudara.

4. Lama Pemakaian Kontrasepsi

Hasil dari analisis bivariat wanita yang menggunakan kontrasepsi oral >10 tahun memberikan kenaikan risiko sebesar 0,966 dan bermakna secara statistik 95% CI : 0,252 – 3,702 dengan nilai $p = 0,959$. Hasil ini tidak mendukung hipotesis penelitian bahwa wanita yang memiliki riwayat menggunakan kontrasepsi oral >10 tahun memiliki risiko lebih besar untuk terkena kanker payudara. Berlebihnya proses proliferasi bila diikuti dengan hilangnya kontrol atas proliferasi sel dan pengaturan kematian sel yang sudah terprogram (apoptosis) akan mengakibatkan sel

payudara berpoliferasi secara terus menerus tanpa adanya batas kematian.¹¹

5. Lama Menyusui

Hasil analisis lama menyusui 4 - 6 bulan memiliki risiko kanker payudara lebih besar sebanyak 1,375 kali tetapi hasilnya tidak bermakna secara statistik 95% CI: 0,231 – 8,710 dengan nilai $p = 0,726$ dibandingkan dengan lama menyusui 7 – 24 bulan. Hasil dari analisis lama menyusui 7 – 24 bulan memiliki risiko yang lebih kecil sebanyak 0,712 kali tetapi nilainya tidak bermakna secara statistik 95% CI: 0,051 – 0,584 dengan nilai $p = 0,005$. Hal ini menunjukkan bahwa semakin lama menyusui dapat mengurangi risiko terjadinya kanker payudara dari pada tidak pernah menyusui.

6. Pola Konsumsi Makanan Berserat

Hasil analisis menunjukkan konsumsi makanan berserat memiliki OR = 1,667 tetapi hasilnya tidak bermakna secara statistik dengan nilai $p = 0,125$ pada 95% CI: 0,684 -4,063. Diet makanan berserat berhubungan dengan rendahnya kadar sebagian besar aktivitas hormon seksual dalam plasma, tingginya kadar Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), serat akan berpengaruh terhadap mekanisme kerja penurunan hormon estradiol dan testosteron.¹²

7. Pola Konsumsi Makanan Berlemak

Hasil analisis menunjukkan konsumsi

makanan berlemak memiliki 1,105 lebih besar untuk terkena kanker payudara dan hasilnya tidak bermakna secara statistik pada 95% *Confidence Interval*: 0,460 – 2,657 dengan nilai $p = 0,823$. Konsumsi lemak diperkirakan sebagai salah satu faktor risiko terjadinya kanker payudara. Willet et. al melakukan studi prospektif selama 8 tahun tentang konsumsi lemak dan serat dan ternyata ada hubungannya dengan risiko kanker payudara pada perempuan umur 34 sampai dengan 59 tahun.¹³

8. Riwayat Obesitas/ Kegemukan

Hasil penelitian ini memiliki risiko 0,632 lebih kecil terkena kanker payudara dan hasilnya bermakna secara statistik 95% CI : 0,246 – 1,625 dengan nilai $p = 0,340$. Tidak adanya hubungan yang signifikan disebabkan adanya *recall bias* (bias mengingat) riwayat kegemukan yang pernah dialami responden.

9. Pola Diet

Hasil penelitian pola diet memiliki risiko 0,632 kali lebih kecil untuk terkena kanker payudara dan hasilnya bermakna secara 95% CI : 0,805 – 1,929 dengan nilai $p = 0,340$. Hasil ini tidak selaras dengan penelitian Budiningsih (1995) memiliki risiko 2.63 lebih besar , 95% CI= 1.45 - 4.79. Faktor diet dan nutrisi serta aktifitas fisik saat ini menjadi fokus utama dalam penelitian mengenai gaya hidup yang mempengaruhi kejadian kanker payudara. Penelitian

yang berfokus pada pengaruh aktifitas fisik serta diet dan nutrisi dalam kejadian kanker payudara dikarenakan gaya hidup mengkonsumsi diet dan nutrisi yang baik serta melakukan aktifitas fisik secara teratur dilakukan bukan hanya sebagai pencegahan agar tidak menderita kanker payudara tetapi gaya hidup tersebut juga dapat dilakukan untuk mempertahankan kelangsungan hidup penderita kanker payudara (Lawrence, 2007).¹⁴

10. Perokok Pasif

Responden sebagai kelompok perokok pasif memiliki besar yang sama masing-masing responden termasuk perokok pasif sebesar 100%. Hasil analisis tabulasi silang menunjukkan hasil yang constant. Namun, The U.S. Environmental Protection Agency, The U.S. National Toxicology Program, The U.S. Surgeon General, dan The International Agency for Research on Cancer perokok pasif dapat menyebabkan kanker pada manusia terutama kanker paru-paru. Beberapa penelitian juga menemukan bahwa perokok pasif diduga meningkatkan risiko kanker payudara, kanker rongga hidung, dan kanker nasofaring pada orang dewasa serta risiko leukemia, limfoma, dan tumor otak pada anak-anak.¹⁶

11. Konsumsi Alkohol

Responden sebagai pengkonsumsi alkohol memiliki besar yang sama masing-masing responden termasuk tidak mengkonsumsi alkohol sebesar

100%. Hasil analisis tabulasi silang menunjukkan hasil yang constant. Perempuan yang mengkonsumsi lebih dari satu gelas alkohol per hari memiliki risiko terkena kanker payudara yang lebih tinggi.¹⁷

12. Aktivitas Fisik

Hasil analisis statistik menunjukkan seseorang yang memiliki kebiasaan berolahraga <4 jam/minggu mempunyai risiko 1,222 lebih besar pada 95% CI: 0,508 – 2,943 dengan nilai $p = 0,032$ (memenuhi aspek *strength* dari asosiasi kausal). Hasil analisis ini mendukung hipotesis bahwa wanita dengan aktifitas fisik yang rendah memiliki risiko lebih besar untuk terkena kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang memiliki kebiasaan berolahraga atau aktifitas fisik yang tinggi. Dengan aktivitas fisik atau berolahraga yang cukup akan dapat dicapai keseimbangan antara kalori yang masuk dan kalori yang keluar. Aktivitas fisik atau olahraga yang cukup akan mengurangi risiko kanker payudara tetapi tidak ada mekanisme secara biologik yang jelas sehingga tidak memenuhi aspek *biologic plausibility* dari asosiasi kausal. Olahraga dihubungkan dengan rendahnya lemak tubuh dan rendahnya semua kadar hormon yang berpengaruh terhadap kanker payudara dan akan dapat meningkatkan fungsi kekebalan tubuh. Aktivitas fisik atau olahraga yang cukup akan berpengaruh terhadap penurunan sirkulasi hormonal sehingga menurunkan proses proliferasi dan dapat mencegah kejadian kanker

payudara.^{10,18,19} Dalam mengurangi risiko kanker payudara aktivitas fisik dikaitkan dengan kemampuan meningkatkan fungsi kekebalan tubuh, menurunkan lemak tubuh, dan mempengaruhi tingkat hormon (Vogel 2000).²⁰

13. Riwayat Kanker Payudara pada Keluarga

Hasil analisis statistik menunjukkan seseorang yang memiliki riwayat keluarga pada payudara mempunyai risiko 2,778 lebih besar untuk terkena kanker payudara dan hasilnya bermakna secara statistik pada 95% CI: 1,123 – 6,868 dengan nilai $p = 0,025$ (memenuhi aspek *strength* dari asosiasi kausal). Hasil analisis ini mendukung hipotesis bahwa wanita dengan yang memiliki riwayat kanker payudara pada keluarga memiliki risiko lebih besar untuk terkena kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang tidak memiliki riwayat kanker payudara pada keluarga. Gen BRCA yang terdapat dalam DNA berperan untuk mengontrol pertumbuhan sel agar berjalan normal. Dalam kondisi tertentu gen BRCA tersebut dapat mengalami mutasi menjadi BRCA1 dan BRCA2, sehingga fungsi sebagai pengontrol pertumbuhan hilang dan memberi kemungkinan pertumbuhan sel menjadi tak terkontrol atau timbul kanker. Seorang wanita yang memiliki gen mutasi warisan (termasuk BRCA1 dan BRCA2) meningkatkan risiko kanker payudara secara signifikan dan telah dilaporkan 5-10% kasus dari seluruh kanker payudara. Pada kebanyakan wanita

pembawa gen turunan BRCA1 dan BRCA2 secara normal, fungsi gen BRCA membantu mencegah kanker payudara dengan mengontrol pertumbuhan sel. Namun hal ini tak berlangsung lama karena kemampuan mengontrol dari gen tersebut sangat terbatas (Lanfranchi, 2005).²¹

KESIMPULAN

Faktor risiko yang terbukti berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara memiliki risiko sebesar 1,148 untuk terkena kanker payudara dan hasilnya bermakna secara statistik pada 95% CI: 0,409 – 3,219 dengan nilai $p = 0,025$. Aktivitas fisik/ olahraga juga berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara, seseorang yang memiliki kebiasaan berolahraga <4 jam/minggu mempunyai risiko 1,222 lebih besar dan hasilnya bermakna secara statistik pada 95% CI: 0,508 – 2,943 dengan nilai $p = 0,032$.

DAFTAR PUSTAKA

1. Depkes RI, 2009. *Pedoman Penemuan & Penatalaksanaan Penyakit Kanker Tertentu di Komunitas*, Jakarta: Depkes.
2. Ramli, H. M, Rainy Umbas, Sonar S Panigoro. *Deteksi Dini Kanker*. FKUI Jakarta. Edisi Ke III. 2005.
3. Tapan, Erik. *Kanker, Antioksidan & Terapi Komplementer*. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo. 2005.
4. Tambunan, Gani W, *Diagnosis dan Tatalaksana Sepuluh Jenis Kanker Terbanyak di Indonesia*, EGC, Jakarta, 1991.
5. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2015. *Stop Kanker*. Jakarta: Departemen Kesehatan.
6. Dinas Kesehatan Kota Semarang. *Profil Kesehatan Kota Semarang 2007*. Semarang: Dinkes; 2007. <http://www.dinkes-kotasemarang.go.id/download/Profil%20Kesehatan%202007%20analisa.pdf>. (diakses pada tanggal 10 Mei 2013)
7. Data Rekam Medis Rumah Sakit Ken Saras Semarang 2015.
8. Bustan, M.N, 1997. *Epidemiologi Penyakit Tidak Menular*. Rineka Cipta, Jakarta.
9. Mark H Swartz, *Buku Ajar Diagnostik Fisik*, Alih bahasa Petrus Lukmanto, EGC, Jakarta, 1995.
10. Tjindarbumi, *Penanganan Kanker Payudara Masa Kini deng berbagai Macam Issue di Indonesia*, Proceeding Indonesian Issues on Breast Cancer, Surabaya 2004.
11. Indrati R. 2005. Faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara wanita (studi kasus di Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang) [tesis]. Semarang: Program Pascasarjana, Universitas Diponegoro. [terhubung berkala]. <http://eprints.undip.ac.id/14998/1/2005E4D002071.pdf> (diakses pada tanggal 10 Mei 2013)
12. Hindell, William, *Hormone Alteration in Breast Cancer Hormonal Etiology*, Medscape, 1999.
13. Willet Walter C, *Fat Energy and Breast Cancer*, American Society for Nutritional Science, 1997.
14. Lawrence H. Kushi, Marilyn L. Kwan, Marion M. Lee, Christine

- B. Ambrosone. *Lifestyle Factors and Survival in Women with Breast Cancer*. J. Nutr. 137: 236S–242S, 2007.
15. American Society of Clinical Oncology Foundation, Canadian Cancer Society. 2011. *Stadium dan grade dalam kanker payudara*. <http://www.primasolusimedika.com/images/events/Stadium%20Kanker%20Payudara.pdf> (diakses pada tanggal 12 Mei 2016).
 16. National Cancer Institute. 2011. *What is secondhand smoke* <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Tobacco/ETS> (diakses pada tanggal 17 Mei 2016).
 17. Curm .C.P, Lester .S.C, Coran. R. S. *The Breast, Basic Pathology*. Philadelphia: Elsevier; 2003.p.705-17
 18. Wakai K, Dillon DS, Ohno Y, Prihartono J, Budiningsih S, Ramli M, Darwis I, Tjindarbumi D et al. 2000. *Fat intake and breast cancer risk in an area where fat intake is low: a case-control study in Indonesia*. International Journal of Epidemiology 29:20–28.
 19. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Carpenter CL, Bernstein L. *Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies*. American Association for Cancer Research. 2000. Volume 9 Issue 7, pp. 681-687.
 20. Vogel VG. 2000. *Breast cancer prevention: A review of current evidence*. *Cancer Journal for Clinicians* 50(3):156-170.
 21. Lanfranchi A and Brind J, 2005 *Breast Cancer : Risk and Prevention, The Edition, Pounghkeepsie, New York*.

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan salah satu dari lima jenis kanker yang paling banyak didiagnosis pada wanita di dunia. Diperkirakan pada tahun 2012 terdapat sekitar 1.670.000 per 100.000 penduduk kasus baru kanker payudara di seluruh dunia atau sekitar 25% dari seluruh jenis kanker yang didiagnosis. Menurut data World Health Organization¹ tahun 2012 persentase kematian akibat kanker payudara sebesar 12,9%. Diperkirakan terdapat 522.000 kematian wanita di dunia pada tahun 2012 akibat kanker payudara.¹ Secara nasional prevalensi kanker payudara pada tahun 2013 menempati prevalensi tertinggi setelah kanker serviks mencapai 0,5% dari seluruh jenis kanker. Berdasar atas provinsi di Indonesia, Jawa Barat menempati urutan ketiga dengan prevalensi kasus kanker payudara terbesar dengan jumlah 6.701 kasus dan insidensi kanker payudara terus meningkat setiap tahunnya.²

Faktor risiko yang paling berperan penting pada kanker payudara adalah faktor hormonal, genetik, dan gender. Faktor hormonal yang berperan dalam kanker payudara lebih banyak akibat paparan hormon eksogen seperti penggunaan kontrasepsi hormonal.³

Prevalensi penggunaan kontrasepsi atau *contraceptive prevalence rate* (CPR) di Indonesia sejak tahun 1991 sampai dengan 2012 cenderung meningkat pada wanita usia 15–49 tahun.⁴ Pusat Data dan Informasi Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI menunjukkan bahwa pada tahun 2013 ada 8.500.247 pasangan usia subur (PUS) yang merupakan peserta KB baru dan hampir seluruhnya masih menggunakan kontrasepsi hormonal yang terdiri atas suntikan (48,56%), pil (26,60%), dan implan (9,23%).⁵

Penelitian secara internasional maupun nasional menyatakan bahwa kontrasepsi hormonal dapat meningkatkan faktor risiko kanker payudara. Menurut Al-Amri dkk.⁶ wanita usia di atas 40 tahun yang menggunakan kontrasepsi hormonal lebih dari 10 tahun dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Soroush dkk.⁷ menyatakan bahwa penggunaan kontrasepsi hormonal jenis pil setelah lebih dari 4 tahun dapat meningkatkan risiko kanker payudara 1,52 kali.⁷ Penelitian yang dilakukan di Indonesia oleh Setiowati dkk.⁸ juga menyatakan bahwa terdapat hubungan bermakna antara penggunaan kontrasepsi hormonal dan kejadian kanker payudara dan dapat meningkatkan risiko

kanker 2,99 kali.

Hasil penelitian di atas didasarkan pada teori yang menyatakan bahwa estrogen dan progesteron akan meningkatkan proliferasi sel payudara dan menghambat apoptosis sehingga mengakibatkan mutasi gen enzim yang mengatur *splicing* mRNA, yaitu *CYP17* dan *CYP19* pada kelenjar payudara. Selain itu, estrogen dan progesteron akan merangsang pertumbuhan sel punca kanker payudara secara langsung pada bagian duktus kelenjar payudara.⁶ Teori lain menyatakan bahwa estrogen dapat meningkatkan deposit lemak dalam tubuh. Penyimpanan lemak yang terlalu berlebih akan mengakibatkan sintesis estrogen meningkat sehingga paparan estrogen lebih banyak dan meningkatkan proliferasi sel payudara.⁹

Data rekam medik di RSUD Al-Ihsan Bandung menyatakan jumlah kasus kanker payudara meningkat dari tahun 2015 yang berjumlah 143 kasus di RSUD Al-Ihsan Bandung mengalami kenaikan 235 kasus dengan jumlah seluruhnya mencapai 378 kasus. Akan tetapi, sampai saat ini belum diketahui kecenderungan pemakaian jenis kontrasepsi yang digunakan oleh pasien dengan kanker payudara yang bisa menjadi salah satu faktor risiko, serta belum diketahui hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal sebagai faktor risiko dan kejadian kanker payudara di RSUD Al-Ihsan Bandung.

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dan kejadian kanker payudara di RSUD Al-Ihsan Bandung.

Metode

Metode penelitian yang digunakan adalah observasi analitik dengan desain *case control study* dan secara retrospektif. Dimulai dengan menentukan kasus kanker payudara atau tidak kanker melalui rekam medik dan wawancara secara langsung kepada responden. Selanjutnya diteliti mengenai penggunaan alat kontrasepsi hormonal atau tidak yang kemudian akan dilakukan analisis mengenai hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara *simple random sampling*.

Kasus adalah pasien wanita yang terdiagnosis kanker payudara pada periode 1 Januari 2015–31 Desember 2016 yang sedang berobat atau rawat jalan di Poli Onkologi RSUD Al-Ihsan Bandung,

menggunakan kontrasepsi dan tidak sedang menggunakan hormonal eksogen lainnya seperti *hormonal replacement therapy*.

Kontrol adalah semua pasien wanita yang dinyatakan tidak pernah ataupun tidak sedang mengalami kanker payudara, tetapi menggunakan kontrasepsi dan sedang berobat di Poli Rawat Jalan Obstetri dan Ginekologi RSUD Al-Ihsan Bandung serta tidak sedang menggunakan hormonal eksogen lainnya seperti *hormonal replacement therapy*. Penggunaan *hormonal replacement therapy* dapat mengakibatkan bias pada penelitian karena merupakan hormonal eksogen yang dapat menyebabkan penumpukan hormon estrogen dalam tubuh sehingga menyebabkan proliferasi sel pada kelenjar payudara dan akan menyebabkan kanker payudara.

Kriteria eksklusi pada penelitian adalah pasien yang tidak bersedia menjadi responden penelitian setelah dilakukan *informed consent* dan pasien dengan data rekam medik yang tidak lengkap. Jumlah sampel adalah 112 responden dengan perbandingan antara kasus dan kontrol 1:1 yang terdiri atas jumlah kasus 56 responden dan jumlah kontrol 56 responden.

Analisis data dilakukan secara univariat dan bivariat. Analisis univariat bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik subjek penelitian meliputi usia, pendidikan, pekerjaan, dan status pernikahan. Analisis bivariat bertujuan untuk menganalisis hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara yang juga meliputi jenis dan lama penggunaan. Analisis data dilakukan dengan menggunakan program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) 18.0 dengan uji *chi-square* pada derajat kepercayaan 95% dan $p \leq 0,05$.

Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan etik (*ethical approval*) dengan surat Nomor: 063/Komite Etik.FK/III/2017 dari Komite Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran Unisba.

Hasil

Tabel 1 menunjukkan kejadian kanker payudara paling tinggi terjadi pada wanita kelompok usia 41–50 tahun. Berdasar distribusi pendidikan jumlah responden dari kedua kelompok baik kelompok kasus maupun kelompok kontrol paling tinggi terdapat pada kelompok pendidikan

Tabel 1 Distribusi Data Demografi pada Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol

Variabel	Kanker Payudara	
	Ya n=56 (%)	Tidak n=56 (%)
Usia (tahun)		
<20	-	2 (4,7%)
21–30	-	20 (35,7%)
31–40	6 (10,7%)	22 (39,2%)
41–50	29 (51,7%)	10 (17,8%)
51–60	17 (30,4%)	2 (3,5%)
>60	4 (7,1%)	1 (1,7%)
Pendidikan		
Tidak sekolah	2 (3,6%)	1 (1,7%)
SD	16 (28,6%)	6 (10,7%)
SMP	14 (25,0%)	9 (16,1%)
SMA	20 (35,7%)	29 (51,7%)
Diploma	1 (1,7%)	5 (8,9%)
S-1	3 (5,4%)	5 (8,9%)
S-2	-	1 (1,7%)
Pekerjaan		
Ibu rumah tangga	44 (78,5%)	40 (71,4%)
Wiraswasta	3 (5,3%)	3 (5,3%)
Karyawan	5 (8,9%)	6 (10,7%)
PNS	4 (7,1%)	6 (10,7%)
Mahasiswa	-	1 (1,7%)
Status pernikahan		
Menikah	49 (87,5%)	56 (100%)
Tidak menikah	7 (12,5%)	-

SMA. Berdasar distribusi pekerjaan baik pada kelompok kasus maupun pada kelompok kontrol paling tinggi terdapat pada kelompok pekerjaan sebagai ibu rumah tangga (IRT). Berdasar distribusi status pernikahan baik kelompok kasus maupun kelompok kontrol memiliki distribusi yang sama yaitu sebagian besar responden sudah menikah.

Tabel 2 memperlihatkan bahwa responden yang didiagnosis kanker payudara yang menggunakan alat kontrasepsi hormonal (67,9%) lebih tinggi dibanding dengan kelompok kontrol, yaitu 42,9%. Hasil uji statistik menggunakan uji *chi-square* menunjukkan hubungan yang bermakna. Nilai OR tersebut menunjukkan bahwa responden yang menggunakan kontrasepsi hormonal memiliki risiko kejadian kanker payudara 2,81 kali lebih besar dibanding dengan responden yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal. Responden yang didiagnosis kanker payudara menggunakan kontrasepsi hormonal

Tabel 2 Hubungan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dan Lama Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara

Variabel	Kanker Payudara				p	95%CI	OR
	Kasus		Kontrol				
	n=56	%	n=56	%			
Kontrasepsi hormonal					0,013	2,04–3,59	2,81
Ya	38	67,9	24	42,9			
Tidak	18	32,1	32	57,1			
Jenis kontrasepsi hormonal					0,020	1,89–3,63	2,76
Pil	21	37,5	10	17,8			
Selain pil	35	62,5	46	82,1			
Lama penggunaan kontrasepsi hormonal					0,001	9,10–11,4	9,06
>10 tahun	23	41,1	4	7,1			
≤10 tahun	33	58,9	52	92,8			

jenis pil (37,5%) lebih tinggi dibanding dengan kelompok kontrol yaitu 17,8%. Hasil uji statistik menyatakan terdapat hubungan bermakna. Nilai OR tersebut menunjukkan bahwa responden yang menggunakan kontrasepsi hormonal jenis pil memiliki risiko kejadian kanker payudara 2,76 kali lebih besar dibanding dengan responden yang menggunakan alat kontrasepsi hormonal jenis lainnya. Responden yang didiagnosis kanker payudara menggunakan kontrasepsi hormonal selama lebih dari 10 tahun (41,1%) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu 7,1%. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna. Nilai OR tersebut menunjukkan bahwa responden yang menggunakan kontrasepsi hormonal dalam waktu lebih dari 10 tahun memiliki risiko kejadian kanker payudara 9,06 kali lebih besar dibandingkan dengan responden yang menggunakan alat kontrasepsi hormonal kurang dari sama dengan 10 tahun. Hasil perhitungan CI seluruh variabel dari penelitian tersebut bernilai lebih dari 1 yang menyatakan bahwa faktor risiko penggunaan kontrasepsi hormonal dapat menyebabkan kanker payudara.

Pembahasan

Hasil penelitian ini menyatakan bahwa usia pasien kanker payudara paling banyak terdapat pada rentang 41–50 tahun, hal ini sesuai dengan teori bahwa kanker payudara mulai berkembang pesat pada usia 40–49 tahun sebelum wanita

memasuki usia 50 tahun ke atas, sedangkan risiko kanker payudara sendiri berkembang sampai usia 50 tahun ke atas dengan perbandingan peluang 1 di antara 50 wanita.¹⁰ Berdasarkan laporan Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia (BRK-IAIP) yang berisiko besar terkena kanker payudara adalah usia 35–44 tahun.¹¹ Selain itu, menurut *Surveillance, Epidemiology, and End Result* (SEER) yang dilakukan *National Cancer Institute* (NCI) insidensi kanker payudara meningkat seiring dengan pertambahan usia.^{12,13}

Penelitian ini menunjukkan bahwa pasien kanker payudara sebagian besar bekerja sebagai IRT. Hasil tersebut bertolak belakang dengan teori yang menyatakan bahwa semakin perempuan yang aktif secara fisik, kemungkinan terkena kanker payudara akan lebih kecil 20–40% dibandingkan dengan perempuan yang tidak aktif, yang dimaksud dengan aktif secara fisik bukan hanya olahraga saja, tetapi juga kegiatan sehari-hari seperti bersepeda, berkebun dan mengerjakan tugas rumah tangga seperti yang dilakukan oleh IRT. Hal tersebut dapat terjadi karena dengan perkembangan teknologi pekerjaan IRT menjadi semakin ringan sehingga aktivitas fisik akan berkurang disertai dengan paparan radiasi dari alat-alat teknologi yang digunakan dapat menjadi salah satu faktor risiko kanker payudara.¹⁴

Berdasar atas tingkat pendidikan hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien kanker payudara memiliki pendidikan yang beragam didominasi oleh

pendidikan menengah atas. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Azamris yang menunjukkan bahwa faktor pendidikan bukan merupakan faktor risiko dari kanker payudara, karena berdasarkan UU Pendidikan Nasional No. 20 Tahun 2003 menyatakan pendidikan tingkat menengah atas bukan dikategorikan sebagai pendidikan dasar. Tingkat pendidikan seseorang tidak berpengaruh terhadap kesadaran seseorang akan kesehatan sehingga tingkat pendidikan bukan merupakan tolok ukur derajat kesehatan seseorang.¹³

Hasil penelitian ini menyatakan bahwa sebagian besar (>90%) pasien kanker payudara berstatus menikah, hasil tersebut bertolak belakang dengan penelitian yang dilakukan oleh Hawari yang merujuk pada penelitian Simanjuntak T.M yang telah melakukan penelitiannya di bagian bedah Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) selama 3 tahun, menemukan bahwa salah satu faktor risiko terjadinya kanker payudara adalah wanita yang tidak kawin, di mana kemungkinan risiko tersebut 2-4 kali lebih tinggi daripada wanita yang kawin dan memiliki anak. Hal ini terjadi karena pada wanita yang tidak kawin hormon estrogen dan progesteron yang berfungsi dalam proses kehamilan dan melahirkan akan menumpuk didalam tubuh dalam jangka waktu yang lama.¹⁵ Hal ini terjadi karena berdasar pada Laporan Profil Kependudukan Kabupaten Bandung tahun 2014 menyatakan bahwa rata-rata usia perkawinan di daerah tersebut terjadi pada usia diatas 15 tahun.¹⁶

Penelitian ini menyatakan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal, jenis kontrasepsi hormonal dan lama penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa pemakaian kontrasepsi hormonal dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Alat kontrasepsi hormonal tersebut dapat berupa pil KB, suntik ataupun implan atau norplan yang umumnya dikenal dengan susuk KB. Dalam penelitian lainnya mengatakan bahwa penggunaan kontrasepsi hormonal berisiko 2,99 kali lebih besar terkena kanker payudara dibandingkan dengan yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal.^{17,18} Dalam kontrasepsi hormonal mengandung hormon estrogen eksogen, hormon estrogen dapat merangsang pertumbuhan duktus dalam

kelenjar payudara. Keterpaparan lebih lama dari hormon estrogen dapat menimbulkan perubahan sel-sel duktus kelenjar payudara. Perubahan tersebut dapat berupa hipertrofi dan ploriferasi yang abnormal sehingga akhirnya dapat berubah menjadi kanker.¹⁹ Kandungan estrogen yang terkandung didalam oral kontrasepsi atau pil bukan hanya akan merangsang pertumbuhan duktus dalam payudara namun juga dapat mengganggu ekspresi gen pada enzim yang mengatur *splicing* mRNA yang mengakibatkan hilangnya kontrol terhadap proliferasi sel dan pengaturan kematian sel yang sudah terprogram (apoptosis) sehingga mengakibatkan sel payudara berproliferasi secara terus-menerus tanpa adanya batas kematian.¹⁰ Selain penelitian yang dilakukan di dalam negeri, beberapa jurnal luar negeri yang telah memublikasi hasil penelitian mengenai hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara, seperti penelitian yang dilakukan oleh Al-Amri dkk.⁶ menyatakan bahwa kandungan hormon seksual estrogen dan progesteron yang terdapat dalam kontrasepsi akan meningkatkan aktivitas mitosis dari kelenjar payudara yang dapat menyebabkan terjadinya kanker. Penelitian Kubba²⁰ menyatakan bahwa semua epidemiologi berhubungan bermakna antara penggunaan kontrasepsi hormonal dan kejadian kanker payudara. Kontrasepsi hormonal meningkatkan risiko kanker payudara.

Penggunaan kontrasepsi hormonal dapat meningkatkan risiko kanker yang berhubungan dengan faktor hormonal, yaitu kanker payudara dan kanker serviks. Terutama akan meningkat signifikan pada penggunaan jenis oral atau pil karena pada kontrasepsi oral mengandung hormon progesteron yang dapat memengaruhi kerja dari hormon estrogen.²¹ Pemakaian kontrasepsi hormonal dapat menyebabkan terjadinya peningkatan paparan hormon estrogen dalam tubuh. Adanya peningkatan paparan hormon estrogen tersebutlah yang dapat memicu pertumbuhan sel pada kelenjar payudara yang tidak normal sehingga dapat menimbulkan adanya kanker.¹³

Berdasarkan patogenesis terbukti bahwa kontrasepsi hormonal terutama kontrasepsi oral atau pil dapat meningkatkan sampai 1,52 kali risiko kanker payudara karena kontrasepsi hormonal dapat memicu proliferasi sel kanker secara laten. *Estrogen receptor alpha* (ERα) memiliki peranan penting dalam pertumbuhan

dan perkembangan kelenjar payudara. Jumlah estrogen yang berlebihan mengakibatkan perubahan genetik sehingga dapat memicu proliferasi progenitor abnormal. Kontrasepsi jenis pil selain mengandung estrogen juga terdiri dari progestin. Penelitian mengatakan progestin akan mengakibatkan *upregulate* reseptor estrogen dan sitokin yang akan mengaktifasi aktivitas mitogen sehingga akan terjadi proses mitosis dari stem sel kelenjar payudara yang tidak terkontrol yang pada akhirnya menyebabkan kanker payudara.²²

Berdasar atas lama penggunaan kontrasepsi hormonal, *National Cancer Institute* menyatakan bahwa menggunakan kontrasepsi hormonal jenis oral atau pil KB lebih dari 10 tahun dapat meningkatkan risiko kanker payudara dibanding dengan yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi hormonal. Apabila seseorang berhenti mengonsumsi kontrasepsi hormonal selama 10 tahun maka sama seperti orang yang tidak pernah mengonsumsi kontrasepsi hormonal sehingga tidak memiliki risiko untuk terjadinya kanker payudara. Hasil ini didukung oleh landasan teori mengenai ketidakseimbangan hormon estrogen dan progesteron yang digunakan dalam kontrasepsi hormonal. Ketidakseimbangan hormon ini disebabkan oleh *feedback mechanism* yang secara fisiologis dalam tubuh dapat mengontrol jumlah hormon ketika berlebihan di dalam tubuh tidak berfungsi dengan baik. Hal itu terjadi karena *upregulate* reseptor estrogen sehingga jumlah hormon terus meningkat. Paparan hormon seksual tersebut dalam jangka waktu lebih dari 10 tahun bisa meningkatkan proliferasi sel-sel payudara dan meningkatkan mitosis sel punca kanker payudara.^{8,23}

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Soroush dkk.⁷ menyatakan bahwa lama penggunaan kontrasepsi hormonal yang dapat meningkatkan 1,52 kali risiko kejadian kanker payudara sudah dimulai sejak pemakaian lebih dari 4 tahun. Hal itu terjadi karena setelah pemakaian 4 tahun maka jumlah hormon estrogen akan menumpuk dan bertambah banyak. Penelitian ini juga menyebutkan bahwa terdapat faktor lainnya yang menyebabkan penggunaan 4 tahun dapat mengakibatkan obesitas karena penumpukan estrogen yang akan menyebabkan peningkatan jumlah adiposit dalam tubuh. Penyimpanan lemak yang terlalu berlebih akan mengakibatkan sintesis estrogen meningkat sehingga paparan estrogen lebih banyak dan meningkatkan

proliferasi sel payudara.^{7,9}

Hormon estrogen dan progestin yang terdapat pada kontrasepsi hormonal menyebabkan ketidakseimbangan hormon pada tubuh. Penggunaan kontrasepsi hormonal setiap harinya menyebabkan kadar estrogen dan progesteron meningkat dalam tubuh. Estrogen berperan dalam deposisi lemak, sehingga semakin banyak kadar estrogen dalam tubuh semakin banyak jumlah lemak dalam tubuh. Lemak dapat menyebabkan protein pengikat estrogen yaitu SHBG menurun, sehingga jumlah estrogen akan semakin banyak bersirkulasi dalam darah dan masuk ke berbagai sel dalam tubuh melalui reseptornya. Reseptor estrogen yang penting terdapat pada kelenjar payudara, sehingga semakin banyak penggunaan kontrasepsi hormonal maka semakin banyak estrogen yang berikatan dengan reseptornya di kelenjar payudara yang menyebabkan aktivitas gen *CYP17* dan *CYP19* meningkat sehingga bisa menyebabkan *splicing* mRNA terganggu. Reseptor progesteron ditemukan di kelenjar payudara. Progesteron akan berikatan dengan reseptornya membentuk kompleks *progesterone reseptor element* (PRE) atau yang bersama dengan EGF atau heregulin akan menginduksi aktivitas transkripsi dan post-translasi. Ketika proses tersebut terus terjadi secara berlebihan maka akan terjadi akumulasi genetik yang eror pada gen *BRCA1*, *BRCA2*, *HER2/NEU* ataupun p53 dan terjadilah atipikal hiperplasia dengan bertambahnya waktu menyebabkan karsinoma payudara.^{24,25}

Simpulan

Berdasar atas penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kontrasepsi hormonal menjadi faktor risiko terjadinya kanker payudara di RSUD Al-Ihsan Bandung.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan Rumah Sakit Umum Daerah Al-Ihsan Bandung.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization (WHO). Breast cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [serial on the

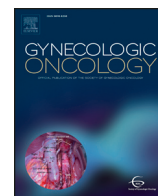
- Internet]. [diunduh 26 November 2016]. Tersedia dari: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>.
2. Kementerian Kesehatan RI, Pusat Data dan Informasi Kesehatan. Stop kanker. Jakarta: Kemenkes RI; 2015.
 3. Syahrudin MS, Rachmawati M, Istuti RDI. Karakteristik penderita kanker payudara berdasarkan gambaran histopatologi di RSUD Al-Ihsan Bandung periode 2011-2014. *SPeSIA Prosiding Pendidikan Dokter*. 2015;1(2):3821-27.
 4. Kementerian Kesehatan RI, Pusat Data dan Informasi Kesehatan. Situasi dan analisis keluarga berencana. Jakarta: Kemenkes RI; 2014.
 5. Pusat Data dan Informasi Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. Situasi keluarga berencana (KB) di Indonesia. *Buletin Jendela Data & Informasi Kesehatan*. 2013;2(2):1-10.
 6. Al-Amri FA, Saeedi MY, Al-Tahan FM, Ali AM, Alomary SA, Arafa M, dkk. Breast cancer correlate in a cohort of breast screening program participants in Riyadh, KSA. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2015;27(2):77-82.
 7. Soroush A, Farschian N, Komasi S, Izadi N, Amirfrard N, Shahmohammadi A. The roles of oral contraceptive pills on increased risk of breast cancer in iranian populations. *J Cancer Prev*. 2016 Dec;21(4):294-301.
 8. Setiowati DAI, Tanggo EH, Soebijanto RI. Hubungan antara pemakaian KB hormonal dengan kejadian kanker payudara di Poli Onkologi Satu Atap RSUD Dr. Soetomo Februari-April 2015. *Indones J Cancer*. 2016 Maret;10(1):11-17.
 9. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins basic pathology. Edisi ke-9. Philadelphia: Elsevier; 2013.
 10. Sihombing M, Sapardin AN, Penelitian B. Faktor risiko tumor payudara pada usia 25-65 tahun di lima kelurahan Kecamatan Bogor Tengah. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*. 2014;5(3):175-84.
 11. Luthfah U. Faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat kecemasan pasien dengan tindakan kemoterapi di Ruang Cendana RSUD Dr. Moewardi Surakarta (skripsi). Surakarta: Universitas Surakarta; 2009.
 12. Rianti E, Tirtawati GA, Novita H. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kanker payudara wanita. *J Health Qual*. 2012;3(1):10-23.
 13. Desyani N. Hubungan umur awal menopause dan status penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara. *Jurnal Keperawatan Soedirman*. 2009;4(3):102-6.
 14. Sirait AM, Oemiati R, Indrawati L. Hubungan kontrasepsi pil dengan tumor/kanker payudara di Indonesia. *Kanker payudara. Maj Kedokt Indon*. 2009;59(8):348-56.
 15. Hawari D. Psikiater kanker payudara dimensi psikoreligi. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2004
 16. Lembaga Penelitian Universitas Pasundan. Laporan profil kependudukan Kabupaten Bandung tahun 2014. Bandung; Lemlit Unpas Bandung; 2014.
 17. Dewi GA, Hendrati LY. Analisis risiko kanker payudara berdasar riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia menarche. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 2015;3(1):12-23.
 18. Septalia R, Puspitasari N. Faktor yang memengaruhi pemilihan metode kontrasepsi. *Jurnal Biometrika dan Kependudukan*. 2016;5(2):91-8.
 19. Luwia M. Problematik dan perawatan payudara. Edisi ke-1. Jakarta: Kawan Pustaka; 2004.
 20. Kubba AA. Breast cancer and the pills. *J R Soc Med*. 2003;96(6):280-3.
 21. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urritia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery PG, dkk. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(11):1931-43.
 22. Ostad SN, Parsa M. Breast cancer from molecular point of views pathogenesis and biomarkers. Dalam: Gunduz M, Gunduz E, penyunting. Breast cancer - focusing tumor microenvironment, stem cells and metastasis. Rijeka: InTech; 2011. hlm. 103-26.
 23. Mustikasari I. Pengaruh penggunaan alat kontrasepsi hormonal dan non hormonal terhadap kejadian kanker payudara (skripsi). Surabaya: Universitas Airlangga; 2009.
 24. Yager JD, Davidson NE. Mechanism of disease estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(3):270-9.
 25. Lange CA, Yee D. Progesterone and breast cancer. *Womens Health (Lond)*. 2008 March;4(2):151-62.
 26. Quzwain F, Effendi YS, Hernowo BS, Parwati I. Imunoekspresi ER- α , PR, Wnt5a, dan

- HMGA2 pada berbagai gradasi tumor filodes payudara. GMHC. 2016;4(2):93–103.
27. Iqbal IM, Wati YR, Yulianti AB. Perbandingan tingkat kecemasan primigravida dengan multigravida di RSUD Majalaya. GMHC. 2013;3(2):93–100.



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno

Physical activity and breast cancer risk by pathological subtype

Virginia Lope^{a,b,c}, Miguel Martín^{d,e}, Adela Castelló^{a,b,c}, Soraya Casla^f, Amparo Ruiz^g, Jose Manuel Baena-Cañada^h, Ana M^a Casasⁱ, Lourdes Calvo^j, Begoña Bermejo^k, Montserrat Muñoz^l, Manuel Ramos^m, Ana de Juan-Ferréⁿ, Carlos Jara^o, Antonio Antón^p, M^a Ángeles Jimeno^q, Ana Lluch^k, Silvia Antolín^j, José Ángel García-Sáenz^d, Purificación Estévezⁱ, Esperanza Arriola-Arellano^h, Joaquín Gavilá^g, Beatriz Pérez-Gómez^{a,b,c}, Eva Carrasco^q, Marina Pollán^{a,b,c,*},
On behalf of GEICAM, the Spanish Breast Cancer Group:

^a Cancer and Environmental Epidemiology Unit, National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain

^b Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBER Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP), Madrid, Spain

^c Cancer Epidemiology Research Group, Oncology and Hematology Area, IIS Puerta de Hierro (IDIPHIM), Madrid, Spain

^d Medical Oncology Unit, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, Spain

^e Health Research Institute Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, Spain

^f Dpto. Ciencias Sociales de la Actividad Física y del Ocio, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, Universidad Politécnica, Madrid, Spain

^g Medical Oncology Unit, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain

^h Medical Oncology Unit, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, Spain

ⁱ Medical Oncology Unit, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

^j Medical Oncology Unit, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, Spain

^k Hematology-Oncology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia/INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia, Spain

^l Medical Oncology Hospital Clínic and Translational Genomics and Targeted Therapeutics in Solid Tumors, Barcelona, Spain

^m Medical Oncology Unit, Centro Oncológico de Galicia, A Coruña, Spain

ⁿ Medical Oncology Unit, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

^o Medical Oncology Unit, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Spain

^p Medical Oncology Unit, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

^q Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) Headquarters, Madrid, Spain

HIGHLIGHTS

- Physical activity protects against pre and postmenopausal breast cancer.
- Physical activity protects against all pathologic breast cancer subtypes.
- Women who comply with international recommendations have lower breast cancer risk.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 November 2016

Received in revised form 16 December 2016

Accepted 16 December 2016

Available online xxxx

Keywords:

Breast cancer

Physical activity

WCRF recommendations

ABSTRACT

Objective. To examine the influence of physical activity on breast cancer risk and evaluate whether adherence to international recommendations is associated with a decreased risk.

Methods. This is a multicenter matched case-control study where 698 pairs completed a physical activity questionnaire. Recreational physical activity during the last year was quantified in metabolic equivalent hours per week (MET-h/week) and categorized in activities of moderate (3.0–5.9 MET) and vigorous (>6 MET) intensity. The adherence to World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research recommendation was also assessed. The association with breast cancer risk, overall and by pathologic subtype, was evaluated using conditional and multinomial logistic regression models.

Results. Mean MET-h/week was 16.6 among cases and 20.4 among controls. Premenopausal breast cancer risk decreased by 5% ($P = 0.007$) for every 6 MET-h/week increase in energy expenditure. By contrast, postmenopausal women needed to do more intense exercise to observe benefits. The protection was more pronounced for nulliparous women, as well as for hormone receptor positive and HER2+ tumors. Physically inactive women displayed a 71% increased risk when compared with those who met the international recommendation

* Corresponding author at: Cancer and Environmental Epidemiology Unit, National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Avda. Monforte de Lemos, 5, 28029 Madrid, Spain.
E-mail address: mpollan@isciii.es (M. Pollán).

($P = 0.001$). Finally, women who were inactive during the previous year, regardless of the overall physical activity reported in previous periods, showed an increased risk when compared to always active women.

Conclusions. Women who report adherence to international physical activity recommendations entail a significant decrease in risk for all pathologic breast cancer subtypes. This is of particular interest in Spain, where a significant increase in overweight and obesity in recent decades is observed.

© 2016 Published by Elsevier Inc.

1. Introduction

Breast cancer is the most frequent malignant tumor in women worldwide. In Spain, >25,000 new cases are diagnosed every year [1]. There is substantial evidence linking physical activity with reduced risk of breast cancer [2–5]. In fact, it has been estimated that physical inactivity is behind 10% of the burden of breast cancer worldwide [6]. While previous reviews have generally concluded that physical activity protects against postmenopausal breast cancer, the evidence in premenopausal women is limited [7,8]. In general, the association seems to be stronger for recreational activity and for activities that are, at least, of moderate intensity [9].

Several health organizations have elaborated personal recommendations on physical activity. Specifically, the World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research suggested that adults should walk for at least 30 min every day in order to be moderately physically active [7]. In Spain, in 2005, the Ministry of Health and Consumer Affairs drew up the *Strategy for Nutrition, Physical Activity and Prevention of Obesity* [10]. However, the prevalence of physical inactivity in Spain is increasing, reaching a rate of 45% in 2013 [11], and it has been estimated that 13.8% of breast cancer cases could be averted if inactive women were to become active [6].

Breast cancer represents a heterogeneous disease, and the influence of some of the established risk factors differs by subtype [12]. Information about the association between physical activity and breast cancer according to estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) status combined is scarce, and results have been inconsistent. In general, the reduction in breast cancer risk associated with physical activity seems to be more pronounced for ER–/PR– tumors compared to those ER+/PR+ [3,5,13]. To date, very few studies have analyzed the association between physical activity and breast cancer taking into account the human epidermal growth factor receptor (HER2) status, and the results from these studies have also been inconsistent [14–17]. This study sought to investigate the association between physical activity and breast cancer risk and to evaluate whether this association differed by pathologic subtypes and between women with or without specific risk factors. In addition, we also evaluated the degree of adherence to current international recommendations on physical activity and its association with breast cancer risk.

2. Methods

This is a multicenter case-control study on female breast cancer, including incident cases and individually matched healthy controls. The design has been previously described [18]. Briefly, between 2006 and 2011 1017 patients (18–70 years) with newly diagnosed breast cancer were recruited in the medical oncology departments of 23 Spanish hospitals. These oncologic units are part of the Spanish Breast Cancer Research Group, (<http://www.geicam.org/>). The study was approved by the Ethics Committee of these 23 hospitals, which are located in 9 of the 17 Spanish Autonomous Regions that concentrate 78% of the Spanish population. Cases were incident, histological confirmed breast cancer patients residing in the area served by the hospital, without previous history of breast cancer. They had to be able to understand and fill the epidemiological questionnaire. Each case who had given informed consent was matched with a healthy control generally selected by the case (friends, neighbors, work colleagues...) of a similar age (± 5 years), residing in the same town and without blood relationship

with the patient. Cases and controls filled a structured questionnaire which recorded demographic and anthropometric data, family and personal background, gynecological, obstetric and occupational history, smoking, and diet. Postmenopausal status was based on self-reported information and defined as absence of menstruation in the last 12 months. The questionnaire was jointly reviewed by the participant and a trained interviewer in each center, who clarified those questions that the participant was not able to answer by herself. Cases had to respond the questionnaire in the first 3 months after their diagnosis. Regarding physical activity, a detailed questionnaire was also included (see below). A total of 356 participants (17.5%) did not answer it, so the present study is based on the 698 case-control pairs who provided this information. All questionnaires were checked at GEICAM headquarters, where the database was created. Data entry was performed in GEICAM headquarters. The accuracy of the information registered in the database was verified randomly selecting and reviewing 10% of the questionnaires.

Physical activity was assessed with a specific detailed questionnaire that considered recreational activities during the year previous to diagnosis of the corresponding case as well as an overall assessment of physical activity performed during the woman's life. Recreational physical activity during the last year was assessed using a translation of a validated self-administered questionnaire that takes into account duration, frequency and intensity of 26 activities [19].

We calculated the average number of hours per week spent in each activity and multiplied it by its metabolic equivalent (MET) value, according to the 2011 Compendium of Physical Activities [20], to obtain a measure of average weekly energy expenditure attributable to each activity during the last year. One MET is defined as the resting metabolic rate, that is the energy cost for a person at rest, and it is approximately equivalent to 1 Kcal/Kg body weight/h or an oxygen uptake of 3.5 ml/Kg/min. Finally, the total MET-h/week during the last year was assessed summing the average weekly expenditure attributable to each activity.

We also separately considered the energy expenditure in activities of moderate intensity (those that require a caloric consumption between 3–6 METs and noticeably accelerate the heart rate, such as dancing, horse riding, swimming or playing golf) and in activities of vigorous intensity (those that require a caloric consumption >6 METs and cause rapid breathing and a substantial increase in heart rate, such as running, cycling or aerobic-fitness). Furthermore, to establish if the total physical activity reported by these women met the guidelines of the World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research, we elaborated a new indicator translating the recommendation of walk briskly for at least 30 min every day [7] into METs (12.25 MET-h/week). Taking into account this cut-off, we classified our women into three categories, namely those who met the recommendation (total adherence), those who exercised less (partial adherence) and those who did not do any recreational activity (inactive).

The second part of the physical activity questionnaire included questions requesting these women to evaluate their overall activity, considering recreational, household and occupational physical activity at the following periods, if applicable: “onset of menstruation to 21 years”, “22–35 years”, “36–50 years”, “51–65 years” and “last year”. According to this self-evaluation, we asked these women to classify themselves in each of these age periods into one of the following categories: sedentary, lightly active, moderately active, active and very active. A practical description of these categories was provided as an attempt to avoid different subjective interpretations.

In order to be able to consider activities for which incomplete information was provided by these women (activities for which either the number of months or the number of hours per week were missing), missing values were imputed using Multiple Imputation by Chained Equation [21]. This methodology was also used to fill incomplete information for self-perceived physical activity (4.7% of missing values), age at menarche (0.6%), age at first birth (4.7%), hormone replacement therapy use (4.7%), calorie intake (3.0%), weight (2.7%) and height (7.7%). Imputation models included all these variables as well as the case-control status and the following confounders with complete information: age, parity, menopausal status and educational level. Five imputed data sets were generated using the multiple imputation procedure implemented in STATA [22]. A complete case analysis was also performed as a sensitivity analysis.

In order to test the specific association of physical activity with breast cancer pathologic subtypes, cases were sub classified regarding ER, PR and the HER2 receptor status into the following subtypes: hormone receptor positive tumors (HR+: ER+ or PR+ with HER2–), HER2+ tumors (regardless of ER or PR status) and triple negative tumors (TN: ER–, PR– and HER2–).

Descriptive analyses of participants' characteristics were performed for cases and controls. Categorical variables were described using

absolute figures and percentages, and continuous variables using means and standard deviations. Significant differences between cases and controls were tested using Pearson chi-square for categorical and Student's *t*-test for continuous variables.

The association between physical activity and breast cancer risk was assessed using conditional logistic regression models considering:

1) MET-hours per week during the last year overall and in moderate (3–6 MET) and vigorous (>6 MET) activities.

2) Adherence to the international recommendation on physical activity.

3) Overall self-assessed recreational, household and occupational physical activity reported by women during their last year and lifetime.

All models were adjusted for menopausal status, body mass index one year prior to the interview, educational level, age at first delivery, age at menarche, previous history of benign breast disease, family history of breast cancer, hormonal replacement therapy use and total calorie intake. Linear trends were tested by entering the corresponding variable as a continuous term. The potential effect modification of menopausal status in the association between physical activity and breast cancer risk was evaluated including in the models an interaction term between such status and the previously mentioned physical activity measurements. Additionally, the association between recreational physical

Table 1
Baseline characteristics among breast cancer cases and controls.

Characteristic	Cases (n = 698)	Controls (n = 698)	P
Age	49.9 ± 9.5	49.6 ± 9.5	0.617 ^a
Educational level			
No formal school education/first grade	122(17)	97(14)	
Second grade/vocational training	354(51)	331(47)	
University graduate	222(32)	270(39)	0.016 ^a
Body mass index, Kg/m ²			
Premenopausal	24.4 ± 5.6	24.5 ± 5.7	0.580 ^b
Postmenopausal	27.1 ± 7.7	25.9 ± 6.5	0.003 ^b
Calorie intake (Kcal/day)	1983.0 ± 616.1	1906.0 ± 617.5	0.021 ^b
Age at menarche	12.5 ± 1.5	12.4 ± 1.5	0.354 ^b
Number of children			
None	161(23)	162(23)	
1–2	434(62)	420(60)	
3–4	96(14)	105(15)	
>4	7(1)	11(2)	0.677 ^a
Age at first birth	26.7 ± 4.4	26.4 ± 4.2	0.079 ^b
Menopausal status			
Premenopausal	409(59)	377(54)	
Postmenopausal	289(41)	321(46)	0.084 ^a
Hormone replacement therapy use			
Never	621(89)	622(89)	
Ever	77(11)	76(11)	0.955 ^b
Previous benign breast problems			
No	538(77)	569(82)	
Yes	160(23)	129(18)	0.041 ^a
Family history of breast cancer			
None	507(73)	560(80)	
Second degree	106(15)	75(11)	
First degree	85(12)	63(9)	0.004 ^a
Physical activity			
Total MET-hours per week	16.6 ± 22.6	20.4 ± 25.5	0.003 ^b
MET-hours per week of moderate activities ^c	12.6 ± 18.7	15.1 ± 19.9	0.009 ^b
MET-hours per week of vigorous activities ^d	4.1 ± 10.7	5.3 ± 12.2	0.035 ^b
Adherence to WCRF/AICR recommendation			
Total adherence	314(45)	357(51)	
Partial adherence	213(31)	223(32)	
Inactive women	171(24)	118(17)	0.002 ^b
Self-assessed physical activity last year			
Active/very active	189(27)	198(28)	
Moderately active	254(36)	289(41)	
Sedentary/slightly active	255(37)	211(30)	0.031 ^b

Data are mean ± standard deviation or n (%) unless otherwise specified.

^a P value resulting from Pearson Chi-square test (completed variables).

^b P value resulting from conditional logistic regression models (imputed variables).

^c Those that require a caloric consumption between 3–6 METs and noticeably accelerate the heart rate, such as dancing, horse riding, swimming or playing golf.

^d Those that require a caloric consumption >6 METs and cause rapid breathing and a substantial increase in heart rate, such as running, cycling or aerobic-fitness.

Table 2
Multivariate analysis of physical activity and breast cancer risk by menopausal status.

	All women (N = 1396)				Premenopausal women (N = 786)				Postmenopausal women (N = 610)				Phet			
	Controls	Cases	Adjusted OR ^a	P	Controls	Cases	Adjusted OR ^a	P	Controls	Cases	Adjusted OR ^a	P				
Characteristic	(n = 698)	(n = 698)	(95% CI)		(n = 377)	(n = 409)	(95% CI)		(n = 321)	(n = 289)	(95% CI)					
Recreational physical activity																
Total MET-hours per week																
≤12	336(48)	379(55)	1.00		184(49)	225(55)	1.00		153(47)	154(53)	1.00					
12–24	143(21)	148(21)	0.90	0.65–1.25	0.532	77(20)	83(20)	0.82	0.55–1.23	0.329	67(21)	65(23)	1.04	0.62–1.74	0.893	
24–36	99(14)	85(12)	0.83	0.58–1.19	0.308	45(12)	44(11)	0.77	0.46–1.30	0.321	53(17)	42(14)	0.90	0.53–1.54	0.704	
>36	120(17)	85(12)	0.62	0.43–0.87	0.007	71(19)	57(14)	0.61	0.40–0.94	0.026	49(15)	28(10)	0.61	0.33–1.12	0.110	
Trend (OR for every 6 MET-h/week)			0.96	0.93–0.98	0.003			0.95	0.92–0.99	0.007			0.97	0.91–1.02	0.254	0.648
MET-hours per week of moderate activities ^{b,c}																
≤12	395(57)	433(62)	1.00		221(59)	260(63)	1.00		175(54)	173(60)	1.00					
12–24	151(22)	150(22)	0.95	0.71–1.27	0.728	78(21)	89(22)	0.93	0.63–1.38	0.724	73(23)	61(21)	0.98	0.63–1.54	0.942	
24–36	87(12)	71(10)	0.81	0.55–1.18	0.271	39(10)	36(9)	0.85	0.50–1.47	0.570	48(15)	35(12)	0.78	0.45–1.37	0.385	
>36	65(9)	43(6)	0.58	0.36–0.94	0.028	40(10)	24(6)	0.45	0.24–0.85	0.013	25(8)	19(7)	0.84	0.40–1.79	0.657	
Trend (OR for every 6 MET-h/week)			0.95	0.91–0.99	0.021			0.94	0.89–0.99	0.022			0.98	0.91–1.05	0.529	0.385
MET-hours per week of vigorous activities ^{d,e}																
≤12	591(85)	625(89)	1.00		312(83)	354(87)	1.00		279(87)	270(94)	1.00					
>12	107(15)	73(11)	0.79	0.55–1.13	0.194	65(17)	55(13)	0.87	0.57–1.35	0.540	42(13)	19(6)	0.62	0.32–1.18	0.144	
Trend (OR for every 6 MET-h/week)			0.96	0.90–1.03	0.247			0.97	0.90–1.04	0.436			0.93	0.81–1.07	0.308	0.586
Adherence to WCRF/AICR recommendation																
Total adherence	357(51)	314(45)	1.00		190(50)	182(44)	1.00		168(52)	132(46)	1.00					
Partial adherence	223(32)	213(31)	1.05	0.79–1.39	0.742	125(33)	121(30)	1.03	0.71–1.50	0.857	98(31)	92(32)	1.06	0.70–1.60	0.792	
Inactive women	118(17)	171(24)	1.71	1.25–2.35	0.001	62(17)	107(26)	1.97	1.30–2.98	0.001	55(17)	64(22)	1.36	0.83–2.25	0.225	0.120
Overall self-assessed physical activity ^f																
Last year																
Active/very active	198(28)	189(27)	1.00		104(28)	114(28)	1.00		94(29)	74(26)	1.00					
Moderately active	289(42)	254(36)	0.88	0.67–1.17	0.390	162(43)	154(38)	0.86	0.60–1.23	0.403	127(40)	101(35)	0.92	0.59–1.44	0.709	
Sedentary/slightly active	211(30)	255(37)	1.26	0.94–1.71	0.126	111(29)	141(34)	1.20	0.81–1.77	0.357	100(31)	114(39)	1.35	0.86–2.12	0.190	0.850
Lifetime ^g																
Always active	350(59)	316(53)	1.00		206(61)	208(56)	1.00		144(56)	108(48)	1.00					
Formerly non active and currently active	64(11)	60(10)	0.98	0.63–1.52	0.922	30(9)	33(9)	1.00	0.56–1.79	0.987	34(13)	27(12)	0.95	0.50–1.81	0.878	
Formerly active and currently non active	99(17)	128(22)	1.43	1.02–2.00	0.036	51(15)	69(19)	1.35	0.87–2.08	0.183	48(19)	59(26)	1.54	0.94–2.52	0.086	
Never active	79(13)	88(15)	1.25	0.87–1.79	0.229	50(15)	58(16)	1.21	0.78–1.88	0.392	29(12)	30(14)	1.32	0.71–2.44	0.380	0.937

OR, odds ratio; CI, confidence interval; MET, metabolic equivalent; Phet, P value for heterogeneity.

Data are n (%) unless otherwise specified.

^a Adjusted for educational level, body mass index, age at first birth, age at menarche, previous benign breast problems, family history of breast cancer, hormone therapy use, calorie intake and menopausal status.

^b Those that require a caloric consumption between 3–6 METs and noticeably accelerate the heart rate, such as dancing, horse riding, swimming or playing golf.

^c Additionally adjusted by MET-hours per week of vigorous activities.

^d Those that require a caloric consumption >6 METs and cause rapid breathing and a substantial increase in heart rate, such as running, cycling or aerobic-fitness.

^e Additionally adjusted by MET-hours per week of moderate activities.

^f Including recreational, household and occupational physical activity.

^g Self-assessed physical activity comparing last year with previous periods of their life. Analysis done on 592 case-control pairs.

activity (odds ratio (OR) per 6 MET-h/week) and physical inactivity with breast cancer risk across categories of other explanatory variables was also assessed.

Finally, multinomial logistic regression models were used to evaluate possible differences in the association between physical activity and breast cancer subtypes, adjusting by the same set of confounders and including also age and recruiting area. Heterogeneity of effects was tested using a Wald test comparing the coefficients obtained for the different cancer subtypes. All analyses were performed in STATA/MP 14.0 software, and statistical significance was set at 2-sided $P < 0.05$.

3. Results

The global participation rate of the study was 82%. Table 1 shows the distribution of sociodemographic, reproductive and anthropometric characteristics among the 698 case-control pairs with information about physical activity. Both cases and controls not answering this questionnaire were older and had lower educational level. Once these differences were taken into account, other characteristics were similarly distributed (data not shown). Among the 698 case-control pairs included in this study, cases had lower educational level, higher calorie intake, more previous benign breast problems and more relatives with history of breast cancer than controls. Postmenopausal cases had also higher body mass index than postmenopausal controls. Mean MET-h/week for last year was 16.6 among cases and 20.4 among controls. The percentage of inactive women was 24% and 17% respectively, and the percentage of women that met the recommendation on physical activity was 45% and 51% respectively.

Table 2 shows the association between breast cancer risk and physical activity, both globally and stratified by menopausal status. In general, women who were more active during the last year showed a statistically significant lower risk of breast cancer (OR > 36 MET-h/week = 0.62; 95% confidence interval (CI) = 0.43–0.87), with a 4% reduction in risk for every 6 MET-h/week increase in energy expenditure (P -value = 0.003). This association was observed for activities of moderate and vigorous intensity, although only the former achieved statistical significance (OR > 36 MET-h/week = 0.58; 95%CI = 0.36–0.94) (P -value for trend = 0.021). No statistically significant differences were

observed by menopausal status, although the protective effect seemed to be less marked among postmenopausal women. In this sense, premenopausal women in the highest categories of total (OR > 36 MET-h/week = 0.61; 95%CI = 0.40–0.94) and moderate activities (OR > 36 MET-h/week = 0.45; 95%CI = 0.24–0.85) displayed lower breast cancer risk, with a statistically significant downward trend. Among postmenopausal women, the protective effect seemed to be mainly associated with vigorous activities. Although based on a small number of women, those engaged in at least 12 MET-h/week of vigorous activity on average during the last year had a 38% lower breast cancer risk. Supplementary Table 1 (Table S1) presents these analyses without adjusting for other variables.

According to the classification used to assess adherence to international recommendation on physical activity, physically inactive women displayed an increased breast cancer risk when compared with those who met the recommendation (OR = 1.71; 95%CI = 1.25–2.35), and this excess risk was almost double among premenopausal women (OR = 1.97; 95%CI = 1.30–2.98). Finally, those women who reported to be inactive during the previous year, regardless of their overall activity in previous periods of their life, showed a significant increased breast cancer risk when compared with always active women (OR never active/formerly active and currently non active = 1.35; 95%CI = 1.02–1.77) being this risk higher in postmenopausal women.

The association between physical activity and breast cancer risk by pathologic subtype is shown in Table 3. There was a significant protective effect of total physical activity for HR+ tumors (OR per six-MET-h/week trend = 0.96; 95%CI = 0.93–0.99) and a borderline protective effect for HER2+ tumors (OR per six-MET-h/week trend = 0.95; 95%CI = 0.90–1.01). Physically inactive women showed an increased risk of all tumor subtypes when compared with women who met physical activity recommendation, although only HR+ tumors and HER2+ tumors achieved statistical significance. Regarding the perception of the overall physical activity done by women, those who declared themselves as inactive or slightly active during the previous year presented higher risk of HR+ tumors (OR = 1.35; 95%CI = 1.04–1.75) and TN tumors (OR = 1.50; 95%CI = 0.95–2.37). The same analyses stratifying by menopausal status are shown in Supplementary Table 2, showing similar results (Table S2).

Table 3
Multivariate analysis of physical activity and breast cancer risk by pathological subtype^a.

	Controls	HR +				HER2 +				TN				Phet
		Cases	Adjusted OR ^b		P	Cases	Adjusted OR ^b		P	Cases	Adjusted OR ^b		P	
Characteristic	(n = 696)	(n = 460)	(95% CI)			(n = 140)	(95% CI)			(n = 96)	(95% CI)			
Recreational physical activity														
Total MET-hours per week														
≤12	335(48)	249(54)	1.00			77(55)	1.00			52(54)	1.00			
12–24	143(21)	98(21)	0.96	0.68–1.36	0.832	31(22)	1.03	0.64–1.66	0.891	19(19)	0.91	0.50–1.65	0.744	
24–36	99(14)	60(13)	0.86	0.59–1.24	0.412	17(12)	0.81	0.44–1.47	0.489	9(10)	0.64	0.29–1.43	0.278	
>36	119(17)	53(12)	0.60	0.41–0.87	0.008	15(11)	0.61	0.33–1.12	0.109	16(17)	0.95	0.52–1.74	0.868	
Trend (OR for every 6 MET-h/week)			0.96	0.93–0.99	0.008		0.95	0.90–1.01	0.076		0.98	0.93–1.03	0.420	0.746
Adherence to WCRF/AICR recommendation														
Total adherence	356(51)	208(45)	1.00			62(44)	1.00			43(44)	1.00			
Partial adherence	222(32)	142(31)	1.07	0.79–1.44	0.673	40(29)	0.95	0.61–1.49	0.832	30(31)	1.07	0.63–1.79	0.811	0.896
Inactive women	118(17)	109(24)	1.52	1.10–2.10	0.010	38(27)	1.68	1.05–2.67	0.029	24(25)	1.49	0.84–2.64	0.174	0.912
Overall self-assessed physical activity ^c														
Last year														
Moderately active/active/very active	485(70)	290(63)	1.00			93(66)	1.00			58(60)	1.00			
Sedentary/slightly active	211(30)	170(37)	1.35	1.04–1.75	0.023	47(34)	1.13	0.76–1.68	0.555	38(40)	1.50	0.95–2.37	0.081	0.568

OR, odds ratio; CI, confidence interval; MET, metabolic equivalent; Phet, P value for heterogeneity; HR+, hormone receptor positive tumors; HER2+, human epidermal growth factor receptor 2 positive tumors; TN, triple negative tumors; WCRF/AIRC, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.

Data are n (%) unless otherwise specified.

^a Two breast cancer cases could not be classified.

^b Adjusted for age, recruiting area, educational level, body mass index, age at first birth, age at menarche, menopausal status, previous benign breast problems, family history of breast cancer, hormone therapy use and calorie intake.

^c Including recreational, household and occupational physical activity.

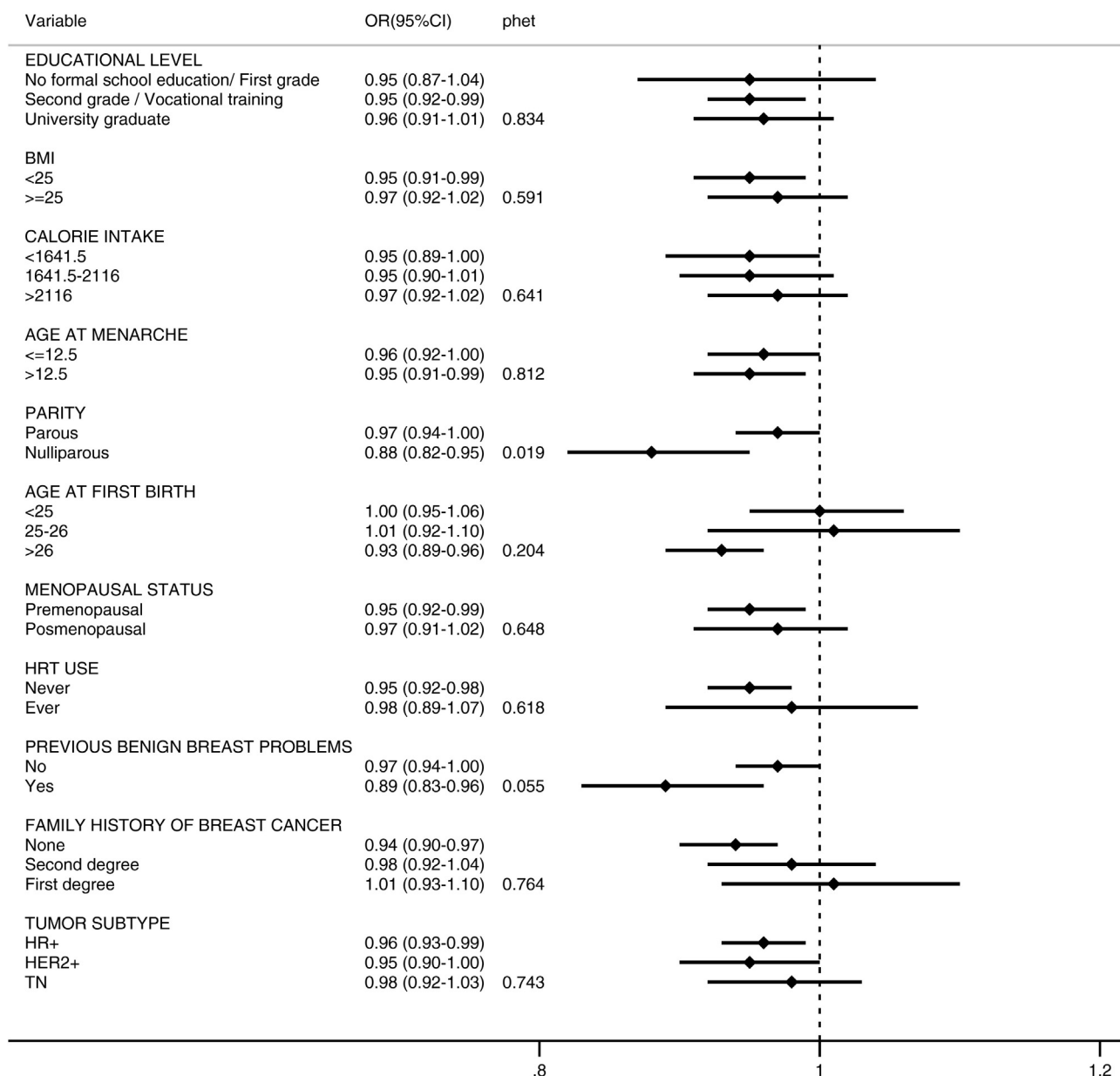


Fig. 1. Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95%CI) for every 6 MET-h/week increase in energy expenditure and breast cancer risk according to women characteristics. * Adjusted for educational level, body mass index, age at first birth, age at menarche, menopausal status, previous benign breast problems, family history of breast cancer, hormone therapy use and calorie intake.

Fig. 1 presents the association between recreational physical activity (OR per six MET-h/week) per category of the other explanatory variables as well as its effect according to breast cancer subtypes. With some exceptions, the effect was very consistent across all strata. Interestingly though, the protective effect was significantly more marked in nulliparous (OR = 0.88; 95%CI = 0.82–0.95; *p*-heterogeneity = 0.019) and in women reporting previous benign breast problems (OR = 0.89; 95%CI = 0.83–0.96; *p*-heterogeneity = 0.055). Among parous women, physical activity seemed to be beneficial only among those women with delayed maternity, though these differences were not statistically significant. Physical activity seemed to be beneficial among all breast cancer subtypes, although the effect appeared to be less marked for TN and it did not reach statistical significance, probably due to the small number of cases.

Fig. 2 depicts the risk associated with sedentarism, defined as lack of recreational activity, across categories of other explanatory variables. The reference group included women who fulfilled international

recommendation (physical activity ≥ 12.25 MET-h/week). The effect of inactivity on breast cancer risk was particularly strong in nulliparous (OR = 3.50; 95%CI = 1.80–6.81, *p*-heterogeneity = 0.015) and women with previous benign breast problems (OR = 3.60; 95%CI = 1.64–7.92), though in this case the test for heterogeneity was not significant. Inactivity increased the risk of all cancer subtypes in a similar way, although the number of TN cases was insufficient to find a statistically significant effect.

Complete case analyses gave similar results to those presented here (data not shown).

4. Discussion

This study examines the association between recreational physical activity and specific pathologic breast cancer subtypes, evaluates the adherence of Spanish women to current international physical activity recommendations and its association with breast cancer. Furthermore,

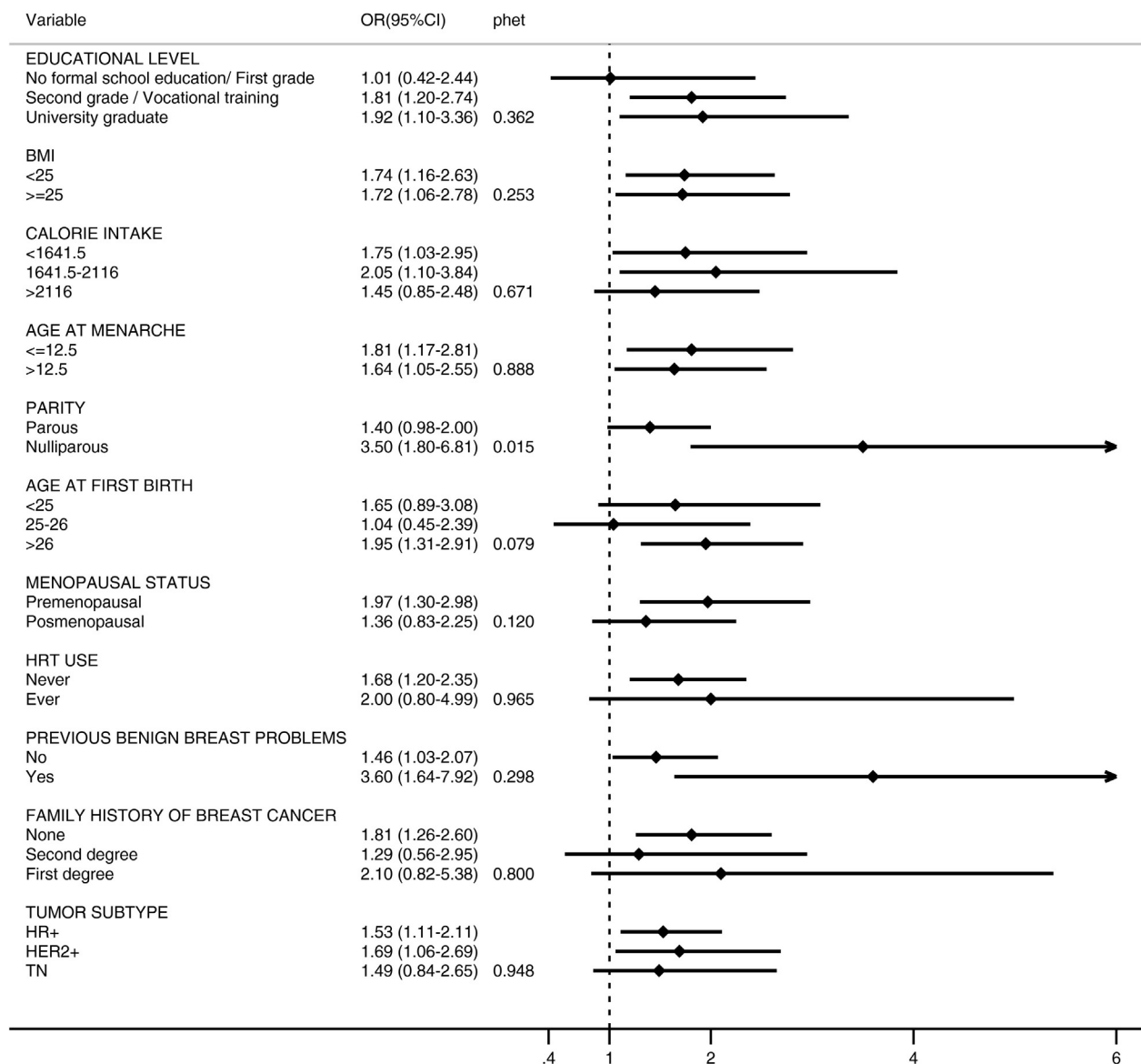


Fig. 2. Adjusted odds ratios (aOR) and 95% confidence intervals (95%CI) for the risk of breast cancer associated with sedentarism according to women characteristics. * Adjusted for educational level, body mass index, age at first birth, age at menarche, menopausal status, previous benign breast problems, family history of breast cancer, hormone therapy use and calorie intake.

an attempt has been made to evaluate overall activity, considering recreational, household and occupational physical activity done by women during the last year and across their lifetime to explore how it was associated with breast cancer risk. According to our results, while physical activity of moderate and vigorous intensity seems to protect against premenopausal breast cancer risk, postmenopausal women need to do more intense physical activity to observe similar benefits. This protective effect was mainly observed for HR+ and HER2+ tumors, while the number of TN was too small to reach any conclusion. The protection linked to recreational physical activity was particularly strong for nulliparous women. Furthermore, compliance with international physical activity recommendation entails a significant decrease in risk for all pathologic breast cancer subtypes. Finally, women who were physically inactive during the previous year, regardless of the overall physical activity done in previous periods of their life, showed an increased breast cancer risk.

To our knowledge, this is the first epidemiological study to date that explores the association between physical activity and breast cancer risk, taking into account HER2 status, in the Spanish population. In

addition, we have used histologically confirmed incident breast cancer cases, and the high proportion of premenopausal participants have allowed us to demonstrate the benefits of physical activity in this particular subgroup, for which the available evidence is still limited [8]. Furthermore, the recommendations of the World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research were taken into account in order to define a suitable reference group to test the increase of breast cancer risk observed among sedentary women, being sedentarism a condition very prevalent in our country.

Several limitations should also be addressed. First, recreational physical activity was evaluated using a very detailed questionnaire, but as a result of the detail required, a significant proportion of women did not answer it and the matching nature of our study forced us to also exclude unmatched pairs. Second, we could not calculate MET-h/week spent in household and occupational activities, so the total physical activity level could be underestimated. However, we incorporated several questions asking our women to perform an overall evaluation of their physical activity in the last year as well as during their lifetime. Third, physical activity one year prior to the study entry may not be

representative of the longer term activity probably needed to reduce breast cancer risk. Given the difficulties of the recreational physical activity questionnaire, activity during last year was used as a surrogate of such activity. Again, to minimize this limitation we analyzed the physical activity declared by women in different periods of their life and these results are consistent with those obtained using the physical activity done last year. Finally, we were limited by the small sample size when evaluating the association according to breast cancer subtype. This limitation is particularly important in the case of TN tumors, given their low incidence in our context [23].

There is ample evidence from prospective studies showing lower risk of postmenopausal breast cancer with higher levels of physical activity, with a dose-response relationship. The meta-analysis done by the World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research showed a 3% decreased risk per 7 MET-hours recreational activity/week [7], the same risk reduction that has been detected in our postmenopausal women per 6 MET-hours/week increase and the same reduction detected in other meta-analysis for every 10 MET-h/week increment in recreational activity [5]. Several hypothesized biological mechanisms have been proposed. Physical activity may influence breast cancer risk through abdominal fat loss. Increased body fatness is associated with an increased concentration of circulating estrogens and androgens in women, an increased production of pro-inflammatory adipokines and a lower concentration of sex-hormone-binding globulin, which binds reversibly to estrogens limiting their bioavailability. Insulin resistance is also characteristic of high adiposity. However, physical activity may affect these pathways independently of fat loss [2,3,24]. Other plausible mechanisms for which physical activity reduce breast cancer risk include the improvement of immune function. Regular moderate exercise can improve the number and function of natural killer cells, which are able to attack most types of cancer and participate in tumor suppression. Finally, other possible pathways have been proposed, such as a reduction of endogenous oxidative stress and higher DNA repair [2,3,25].

Regarding premenopausal women, although data are inconsistent for cohort studies, most case control studies suggest that physical activity also protects against premenopausal breast cancer. However, given the heterogeneous results from cohort studies, the World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research concluded that the evidence is limited for this group of women [7,8]. We have found a protective effect for both pre and postmenopausal women, in agreement with a recent meta-analysis published by Pizot et al. [13], where they found reductions in the risk of breast cancer irrespective of the menopausal status. They attributed this protection to the reduction of systemic inflammation. Other authors have suggested that changes in premenopausal estrogen metabolism may be a mechanism by which increased physical activity lowers breast cancer risk [26]. Delayed menarche due to intense exercise and menstrual dysfunction implying lower cumulative exposure to sex hormones have also been postulated [3].

Our results show that the practice of physical activity of moderate intensity in premenopausal women seems to be sufficient to observe benefits. By contrast, postmenopausal women might need to do more intense physical activity to reduce their risk of breast cancer, although we should be cautious with this finding given the low number of women in the category of higher intensity. In general, most studies have detected slightly greater risk reductions for the practice of vigorous physical activity when compared with moderate intensity [3,5,9]. Leitzman et al., in a cohort of postmenopausal women also found an inverse association limited to vigorous forms of physical activity [27]. Vigorous intensity activities in postmenopausal women could have greater benefit in reducing body fat, thus preventing the increase in global and free estrogens associated to obesity and unhealthy weight gain in these women. Laboratory studies in ovariectomized rats show that the lack of estrogen following ovariectomy influences body weight and increases visceral fat, while aerobic

exercise training counteracts this effect, improves plasma lipid profiles and decreases insulin resistance [28].

Our study shows that 45% of breast cancer cases and 51% of controls accomplished the international recommendation on physical activity. Two recent cohort studies found that 47% of American postmenopausal women [29] and 77% of Swedish postmenopausal women [30] meet this recommendation, and their adherence was associated with a 7% [29] and 16% [30] decreased risk of breast cancer respectively. The protective effect detected in the last study was only observed for ER+/PR+ tumors [30]. Another case-control study in a Mexican population found 16% and 58% breast cancer risk reductions among pre- and postmenopausal women who met this recommendation [31].

Regarding hormone receptor status, most studies have found more pronounced reduction in breast cancer risk for ER−/PR− tumors (risk reductions between 20%–27%) than for ER+/PR+ tumors (risk reductions between 8%–14%) [3,5,13]. HER2 is overexpressed in approximately 20% of Spanish breast cancer patients [23]. To our knowledge, only four studies have analyzed the association between physical activity and breast cancer taken into account the amplification of this gene, and a protective effect has been found for all phenotypes, namely HR−/HER2− (TN) [15,17], HR+/HER2− [14,16,17], HR+/HER2+ [16] and HR−/HER2+ [17]. In our study, increased levels of physical activity led to reductions in the risk of all pathologic subtypes, while physically inactive women showed an increased risk. These findings suggest that, apart from the hormonal pathway, other biological mechanisms discussed above play an important role in the protective effect of physical activity on breast cancer risk.

Although two previous systematic reviews found greater risk reductions for parous (average risk decrease 38% and 28%) women than for nulliparous women (average risk decrease 18% and 22%) [3,9], we have detected a stronger protective effect in the latter group. This finding is confirmed by the greater risk of breast cancer detected among nulliparous sedentary women. First full-term pregnancy induces a change in the lobular structure of the breast to more differentiated lobules [32]. Thus, the time between menarche and first birth is thought to be the time during which breast tissue undergoes substantial cellular proliferation and is more highly susceptible to endogenous or exogenous risk factors [33]. So, physical activity could protect the mammary glands of nulliparous women during cell replication, inhibiting the accumulation of molecular damage and the initiation of carcinogenesis. In fact, it has been shown that cytokines secreted from muscles during physical activity have a direct effect by inhibiting mammary cancer cell growth [34].

In brief, our results indicate that physical activity protects against pre and postmenopausal breast cancer. The benefits seem to be higher among nulliparous women and were more clearly seen for HR+ and HER2+ subtypes. Adherence to international physical activity recommendations can substantially reduce breast cancer risk. This conclusion is of particular concern in Spain, where the percentage of population who never do exercise is increasing (44% in 2013) [11] and more than half of the women in 2014 were overweight [35]. Although Spain is the second country of the European Union where regular walking is more prevalent (76% walk for 10 min or more on at least four days per week), the prevalence of women who do not do any vigorous activity is quite high [11]. Finally, taking into account that half of the Spanish population felt that their local authority was not doing enough to provide them with opportunities for physical exercise and that 45% do not practice exercise due to lack of time [11], policy makers at all levels should be aware of the existing barriers and try to facilitate a physical activity-friendly approach.

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyno.2016.12.014>.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

This study was supported by Fundación Científica Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) (Scientific Foundation of the Spanish Association Against Cancer), Fundación Cerveza y Salud 2005 (Beer and Health Foundation 2005), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (Spanish Society of Medical Oncology), Ministerio de Economía y Competitividad (Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, IJCI-2014-20900), and Federación de Mujeres con Cáncer de Mama (FECMA) (Spanish Federation of Associations of Women with Breast Cancer).

References

- [1] J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, et al., Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012, *Eur. J. Cancer* 49 (2013) 1374–1403.
- [2] M. Leitzmann, H. Powers, A.S. Anderson, et al., European code against cancer 4th edition: physical activity and cancer, *Cancer Epidemiol.* 39 (Suppl. 1) (2015) S46–S55.
- [3] B.M. Lynch, H.K. Neilson, C.M. Friedenreich, Physical activity and breast cancer prevention, *Recent Results Cancer Res.* 186 (2011) 13–42.
- [4] S.C. Moore, I.M. Lee, E. Weiderpass, et al., Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults, *JAMA Intern. Med.* 176 (2016) 816–825.
- [5] Y. Wu, D. Zhang, S. Kang, Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies, *Breast Cancer Res. Treat.* 137 (2013) 869–882.
- [6] I.M. Lee, E.J. Shiroma, F. Lobelo, et al., Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy, *Lancet* 380 (2012) 219–229.
- [7] WCRF/AICR, Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf2007 (Accessed 20.10.16).
- [8] WCRF/AICR, Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2010 <http://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-2010-Report.pdf2010> (Accessed 20.10.16).
- [9] C.M. Friedenreich, A.E. Cust, Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects, *Br. J. Sports Med.* 42 (2008) 636–647.
- [10] Ministry of Health and Consumer Affairs, Spanish Strategy for Nutrition, Physical Activity and Prevention of Obesity, http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/NAOS_Strategy.pdf2005 (Accessed 20.10.16).
- [11] European Commission, Special Eurobarometer 412. Sport and Physical Activity Report, http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/nutrition_physical_activity/docs/ebs_412_en.pdf2014 (Accessed 13.12.16).
- [12] M.D. Althuis, J.H. Fergenbaum, M. Garcia-Closas, et al., Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 13 (2004) 1558–1568.
- [13] C. Pizot, M. Boniol, P. Mullie, et al., Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies, *Eur. J. Cancer* 52 (2016) 138–154.
- [14] H. Ma, X. Xu, G. Ursin, et al., Reduced risk of breast cancer associated with recreational physical activity varies by HER2 status, *Cancer Med.* 4 (2015) 1122–1135.
- [15] A.I. Phipps, R.T. Chlebowski, R. Prentice, et al., Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 20 (2011) 454–463.
- [16] M.E. Schmidt, K. Steindorf, E. Mutschelknauss, et al., Physical activity and postmenopausal breast cancer: effect modification by breast cancer subtypes and effective periods in life, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 17 (2008) 3402–3410.
- [17] K.F. Trivers, M.J. Lund, P.L. Porter, et al., The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race, *Cancer Causes Control* 20 (2009) 1071–1082.
- [18] A. Castello, M. Pollan, B. Buijsse, et al., Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study, *Br. J. Cancer* 111 (2014) 1454–1462.
- [19] L. Chasan-Taber, J.B. Erickson, P.C. Nasca, et al., Validity and reproducibility of a physical activity questionnaire in women, *Med. Sci. Sports Exerc.* 34 (2002) 987–992.
- [20] B.E. Ainsworth, W.L. Haskell, S.D. Herrmann, et al., 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values, *Med. Sci. Sports Exerc.* 43 (2011) 1575–1581.
- [21] I.R. White, P. Royston, A.M. Wood, Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice, *Stat. Med.* 30 (2011) 377–399.
- [22] P. Royston, I.R. White, Multiple Imputation by Chained Equations (MICE): implementation in stata, *J. Stat. Softw.* 45 (2011) 1–19.
- [23] M. Puig-Vives, M.J. Sanchez, J. Sanchez-Cantalejo, et al., Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study, *Gynecol. Oncol.* 130 (2013) 609–614.
- [24] S. Schmidt, J.M. Monk, L.E. Robinson, et al., The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise, *Obes. Rev.* 16 (2015) 473–487.
- [25] J. Kruk, U. Czerniak, Physical activity and its relation to cancer risk: updating the evidence, *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 14 (2013) 3993–4003.
- [26] A.J. Smith, W.R. Phipps, W. Thomas, et al., The effects of aerobic exercise on estrogen metabolism in healthy premenopausal women, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 22 (2013) 756–764.
- [27] M.F. Leitzmann, S.C. Moore, T.M. Peters, et al., Prospective study of physical activity and risk of postmenopausal breast cancer, *Breast Cancer Res.* 10 (2008) (R92).
- [28] P. Babaei, A. Damirchi, R. Hoseini, The interaction effects of aerobic exercise training and vitamin D supplementation on plasma lipid profiles and insulin resistance in ovariectomized rats, *J. Exerc. Nutr. Biochem.* 19 (2015) 173–182.
- [29] S.J. Nomura, M. Inoue-Choi, D. Lazovich, et al., WCRF/AICR recommendation adherence and breast cancer incidence among postmenopausal women with and without non-modifiable risk factors, *Int. J. Cancer* 138 (2016) 2602–2615.
- [30] H.R. Harris, L. Bergkvist, A. Wolk, Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and breast cancer risk, *Int. J. Cancer* 138 (2016) 2657–2664.
- [31] A. Fanidi, P. Ferrari, C. Biessy, et al., Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and breast cancer risk in the Cancer de Mama (CAMA) study, *Public Health Nutr.* 18 (2015) 3337–3348.
- [32] J. Russo, R. Morál, G.A. Balogh, et al., The protective role of pregnancy in breast cancer, *Breast Cancer Res.* 7 (2005) 131–142.
- [33] G.A. Colditz, A.L. Frazier, Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 4 (1995) 567–571.
- [34] P. Hojman, C. Dethlefsen, C. Brandt, et al., Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 301 (2011) E504–E510.
- [35] WHO, WHO Global Health Observatory Data repository, World Health Organization, <http://apps.who.int/gho/data/node.main2015> (Accessed 13.12.16).

Hubungan antara Pemakaian KB Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara di Poli Onkologi Satu Atap RSUD Dr. Soetomo, Februari–April 2015

DITYA AYU INTAN SETIOWATI¹, EDDY HERMAN TANNGO², ROOSTANTIA INDRAWATI SOEBIJANTO³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

²Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

³Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

Diterima: 5 Januari 2016; Direview: 26 Januari 2016; Disetujui: 24 Februari 2016

ABSTRACT

The aim of this study is to search relationship between using of hormonal contraception and breast cancer incidence. This study uses observational analytic method with case control design. Group case is the women in POSA RSUD Dr. Soetomo diagnosed as breast cancer patient. Group control is the women in POSA RSUD Dr. Soetomo who are not diagnosed breast cancer. Then, calculate the Odds Ratio using 2x2 crosstabulation and p value using chi square statistic test with SPSS program. There are 96 women of case group sample and 96 women of control group sample are used in this study. Calculation of regression logistic multivariate analysis shows that there is significant relationship between using hormonal contraception and breast cancer incidence in POSA RSUD Dr. Soetomo with $p=0.001$, $OR=2.990$, woman who uses hormonal contraception has 2.990 times risk bigger than the woman who doesn't use hormonal contraception. There is significant relationship between using hormonal contraception and breast cancer incidence in POSA RSUD Dr. Soetomo and woman who uses hormonal contraception has 2,304 times risk bigger than the woman who doesn't.

Keyword: breast cancer, hormonal contraception, the role of hormonal contraception as the risk factor of breast cancer

ABSTRAK

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara pemakaian KB hormonal dengan kejadian kanker payudara. Penelitian ini menggunakan metode analisis dengan desain kasus kontrol. Kelompok kasus adalah wanita di POSA RSUD Dr. Soetomo yang menderita kanker payudara, dan kelompok kontrol adalah wanita di POSA RSUD Dr. Soetomo yang tidak menderita kanker payudara. Kemudian Rasio Odds dihitung menggunakan tabel 2x2 dan nilai p menggunakan tes *chi square* dengan program SPSS. Ada 96 kelompok kasus dan 96 kelompok kontrol yang ada dalam penelitian ini. Setelah dihitung dengan analisis multivariat regresi logistik menunjukkan bahwa ada hubungan bermakna antara penggunaan KB hormonal dengan kejadian kanker payudara pada wanita di POSA RSUD Dr. Soetomo dengan nilai $p=0,001$ dan $OR=2,990$ yang berarti wanita yang menggunakan KB hormonal memiliki risiko 2,990 kali lebih besar terkena kanker payudara dibanding yang tidak menggunakan. Kesimpulan, ada hubungan bermakna antara pemakaian KB hormonal dengan kejadian kanker payudara pada wanita di POSA RSUD Dr. Soetomo dan wanita yang menggunakan KB hormonal memiliki risiko 2,990 kali lebih besar terkena kanker payudara dibanding yang tidak menggunakan.

Kata Kunci: kanker payudara, KB hormonal, peran KB hormonal sebagai faktor risiko kanker payudara

KORESPONDENSI:

Ditya Ayu Intan Setiowati
Jl. Kedung Tarukan Baru III
No. 5, Surabaya
Email:
dityaayuintan@gmail.com

PENDAHULUAN

Di dunia, lebih dari 508.000 wanita meninggal karena kanker payudara pada 2011. Data tahun 2008 menunjukkan angka kejadian (*incidence rate*) kanker payudara di dunia sangat bervariasi, dari 19,3 per 100.000 wanita di Afrika Timur sampai 89,7 per 100.000 wanita di Eropa Barat. Angka bertahan hidup dari kanker payudara (*breast cancer survival rate*) juga bervariasi, dari 80% di Amerika Utara, Swedia, dan Jepang; 60% di negara ekonomi menengah; sampai di bawah 40% di negara ekonomi bawah.¹

GLOBOCAN juga memaparkan data tentang kasus kanker payudara pada 2012. Secara keseluruhan, kasus kanker payudara yang terjadi di dunia pada 2012 mencapai 1.677.000 dan angka kematian mencapai 522.000. Di Asia Tenggara sendiri, pada tahun 2012 kasus kanker payudara mencapai 240.000 dan angka kematian mencapai 110.000. Dilihat dari data tahun sebelumnya, yaitu pada tahun 2011, angka kematian karena kanker payudara meningkat dari 508.000 menjadi 522.000 di seluruh dunia.¹

Banyak hal yang menjadi faktor risiko kanker payudara, antara lain jarak yang lama antara menarke dan menopause, ada keluarga yang memiliki riwayat kanker payudara, obesitas dan diet tinggi lemak, usia produktif ke atas, hamil pertama di usia tua, dan hormon. Hormon diduga ikut meningkatkan risiko kanker payudara lebih sebagai promotor daripada inisiator.² Hormon yang dimaksud adalah paparan hormon seks seperti estrogen dan progesteron yang berlebihan sehingga mengganggu proses fisiologis dalam tubuh, termasuk jaringan mammae.³

Dalam kehidupan sehari-hari, ternyata estrogen, progesteron, maupun kombinasi keduanya banyak dikonsumsi oleh masyarakat, terutama wanita. Salah satu contoh dari penggunaan hormon estrogen dan progesteron adalah kontrasepsi hormonal yang digunakan sebagai salah satu alat kontrasepsi.⁴ Prevalensi kanker payudara yang tinggi dan teori tentang paparan hormon estrogen serta progesteron sebagai salah satu faktor risiko kanker payudara melatarbelakangi penelitian untuk mengetahui hubungan antara pemakaian KB hormonal dengan kejadian kanker payudara.^{5,6,7}

MATERI DAN METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Poli Onkologi Satu Atap (POSA) RSUD Dr. Soetomo periode Februari–April 2015 menggunakan metode analisis observasional dengan studi kasus kontrol. Terdapat 96 sampel kelompok kasus dan 96 sampel kelompok kontrol.

Data penelitian diperoleh dari rekam medis pasien kanker payudara dan kuesioner. Penelitian ini menggunakan uji komparasi chi square untuk mencari nilai p dan analisis bivariat dalam menghitung nilai *Odds Ratio*.⁸ Kemudian dilanjutkan dengan analisis multivariat untuk mencari faktor risiko paling dominan.⁹

HASIL

Tabel 1: Karakteristik kasus dan kontrol

Karakteristik	Kasus		Kontrol		Nilai p
	n	%	n	%	
Usia					0,001
< 36 tahun	3	3,1	20	20,8	
36 – 45 tahun	32	33,3	38	39,6	
46 – 55 tahun	43	44,8	28	29,2	
>55 tahun	18	18,8	10	10,4	
Usia Menarke					0,474
< 13 tahun	39	40,6	31	32,3	
13–14 tahun	33	34,4	39	40,6	
>14 tahun	24	25	26	27,1	
Usia Melahirkan Pertama					0,527
Nulipara	3	3,1	8	8,3	
<21 tahun	30	31,2	31	32,3	
21–25 tahun	33	34,4	33	34,4	
26–30 tahun	23	24	17	17,7	
>30 tahun	7	7,3	7	7,3	
Jumlah Anak					0,036
Nulipara	3	3,1	8	8,3	
1	12	12,5	24	25	
2	44	45,8	29	30,2	
3	26	27,1	21	21,9	
4 atau lebih	11	11,5	14	14,6	
Riwayat Keluarga					0,10
Ada	30	31,2	41	42,7	
Tidak Ada	66	68,8	55	57,3	
Status KB					0,007
KB hormonal	71	74	53	55,2	
KB Non Hormonal	25	26	43	44,8	

Hasil penelitian menunjukkan wanita yang paling banyak menderita kanker payudara adalah wanita kelompok usia 46–55 tahun, yaitu 43 (44,8%) wanita. Sedangkan pada kelompok kontrol yang paling

banyak adalah wanita pada kelompok usia 36–45 tahun, yaitu 38 (39,6%) wanita. Nilai $p = 0,001$ menunjukkan ada hubungan antara usia dengan kanker payudara. Wanita yang menderita kanker sebagian besar menarke kurang dari usia 13 tahun, yaitu 39 (40,6%) wanita. Pada kelompok yang tidak menderita kanker payudara, sebagian besar menarke pada usia 13–14 tahun, yaitu 39 (40,6%) wanita. Nilai $p=0,474$ menunjukkan tidak ada hubungan antara usia menarke dengan kanker payudara.

Penelitian ini menunjukkan sebagian besar atau 33 (34,4%) wanita yang menderita kanker melahirkan pertama pada usia 21–25 tahun. Pada kelompok kontrol ternyata menunjukkan jumlah yang sama, yaitu sebanyak (34,4%) wanita melahirkan pertama pada usia 21–25 tahun. Nilai $p=0,527$ menunjukkan tidak ada hubungan antara usia pertama kali melahirkan dengan kanker payudara. Jumlah anak pada kelompok kasus menunjukkan hanya 11 (11,5%) wanita yang memiliki anak 4 atau lebih, sedangkan pada kelompok kontrol yang memiliki anak 4 atau lebih sebanyak 14 (14,6%) orang. Nilai $p=0,036$ menunjukkan ada hubungan antara jumlah anak dengan kanker payudara.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada wanita yang memiliki riwayat kanker pada keluarga justru hanya 30 (31,2%) yang menderita kanker payudara dan sebanyak 41 (42,7%) wanita tidak menderita kanker payudara. Nilai $p=0,1$ menunjukkan tidak ada hubungan antara riwayat keluarga dan kanker payudara. Alasan akan dijelaskan pada pembahasan. Pada wanita yang menggunakan KB hormonal menunjukkan sebanyak 71 (74%) menderita kanker payudara dan hanya 53 (55,2%) wanita yang tidak menderita kanker payudara. Nilai $p=0,007$ menunjukkan bahwa ada hubungan antara pemakaian KB hormonal dengan kanker payudara.

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis bivariat kuat hubungan antara karakteristik responden dengan kanker payudara. Hasilnya menunjukkan bahwa dibandingkan kelompok usia < 6 tahun, risiko terkena kanker payudara pada kelompok usia > 55 tahun 12 kali lebih besar, 46–55 tahun 10,238 kali lebih besar, dan pada 36–45 tahun 5,614 kali lebih besar. Jumlah anak dua berisiko 1,931 kali lebih besar terkena kanker payudara dibandingkan wanita yang memiliki empat anak atau lebih. Sedangkan wanita yang memiliki tiga anak berisiko 1,576 kali lebih besar. Wanita yang menggunakan KB hormonal juga berisiko 2,304 kali lebih besar terkena kanker payudara dibandingkan wanita yang tidak menggunakan KB hormonal.

Tabel 2: Hasil analisis bivariat karakteristik responden dan kanker payudara

Variabel	Nilai OR	CI 95%	Nilai p
Usia			0,001
< 36 tahun	1	referens	
36– 45 tahun	5,614	1,528–20,629	
46– 55 tahun	10,238	2,780–37,698	
>55 tahun	12	2,847–50,587	
Usia Menarke			0,474
< 13 tahun	1,363	0,568–2,823	
13–14 tahun	0,917	0,445–1,889	
>14 tahun	1	referens	
Usia Melahirkan Pertama			0,527
Nulipara	0,375	0,091–1,539	
<21 tahun	0,968	0,303–3,902	
21–25 tahun	1	0,316–3,169	
26–30 tahun	1,353	0,399–4,587	
>30 tahun	1	referens	
Jumlah Anak			0,036
Nulipara	0,477	0,102–2,235	
1	0,636	0,223–1,820	
2	1,931	0,771–4,838	
3	1,576	0,593–4,185	
4 atau lebih	1	Referens	
Riwayat Keluarga			0,10
Ada	0,610	0,338–1,102	
Tidak Ada	1	Referens	
Status KB			0,007
KB hormonal	2,304	1,255–4,232	
KB Non Hormonal	1	referens	

Untuk mengetahui faktor yang paling berperan dalam terjadinya kanker payudara maka digunakan analisis multivariat regresi logistik dengan hasil berikut.

Analisis multivariat regresi logistik dilakukan untuk mencari faktor risiko yang paling berperan dalam terjadinya kanker payudara. Langkah awal adalah memasukkan variabel yang memiliki nilai $p<0,25$ yaitu usia, jumlah anak, riwayat keluarga, dan status pemakaian KB hormonal. Kemudian dianalisis menggunakan regresi logistik dengan metode *backward*. Variabel yang memiliki nilai p tertinggi dan nilai OR yang mendekati angka 1 akan dikeluarkan dalam analisis berikutnya.

Hasil dari langkah ketiga menunjukkan dari beberapa variabel yang dianalisis, variabel usia dan penggunaan KB hormonal lah yang menjadi faktor

yang paling dominan. Usia dengan nilai $p=0,001$, pada kelompok usia > 55 tahun, $OR=17,622$ dengan $CI\ 95\% = 3,941-78,791$. Pada kelompok usia 46–55 tahun, nilai $OR=11,368$ dengan $CI\ 95\%=,01-42,892$. Pada kelompok usia 36-45 tahun, nilai $OR=5,650$

dengan $CI\ 95\%=1,510-21,133$. Pemakaian KB hormonal memiliki nilai $p=0,001$ yang menunjukkan ada hubungan antara pemakaian KB hormonal dan kejadian kanker payudara dengan nilai $OR=2,990$ dan $CI\ 95\%=1,524-5,866$.

Tabel 3: Hasil analisis multivariat regresi logistik karakteristik responden dan kanker payudara

	Variabel	Koefisien	Nilai p	Nilai OR	CI 95%
Langkah 1	Usia		0,001		
	>55 tahun	3,143		23,182	4,730-113,629
	46 – 55 tahun	2,389		10,900	2,701-43,980
	36 – 45 tahun	1,570		4,809	1,227-18,842
	Jumlah Anak		0,171		
	1	0,440		1,553	0,259-9,324
	2	0,431		1,539	0,468-5,064
	3	1,212		3,361	1,176-9,606
	4 atau lebih	0,593		1,809	0,626-5,231
	Ada Riwayat Keluarga	-0,462	0,176	0,630	0,323-1,229
	Pakai KB hormonal	1,051	0,004	2,860	1,402-5,834
	Konstanta	-3,187	0,001	0,041	
Langkah 2	Usia		0,001		
	>55 tahun	3,107		22,354	4,608-108,445
	46 – 55 tahun	2,424		11,286	2,814-45,265
	36 – 45 tahun	1,583		4,869	1,251-18,955
	Jumlah Anak		0,167		
	1	0,390		1,477	0,255-8,548
	2	0,403		1,496	0,461-4,856
	3	1,208		3,347	1,181-9,483
	4 atau lebih	0,666		1,947	0,681-5,561
	Pakai KB hormonal	1,023	0,005	2,780	1,67-5,656
	Konstanta	-3,358	0,001	0,035	
Langkah 3	Usia		0,001		
	>55 tahun	2,869		17,622	3,941-78,791
	46 – 55 tahun	2,431		11,368	3,013-42,892
	36 – 45 tahun	1,732		5,650	1,510-21,133
	Pakai KB hormonal	1,095	0,001	2,990	1,524-5,866
	Konstanta	-2,705	0,001	0,067	

PEMBAHASAN

Banyak hal yang diduga menjadi faktor risiko terjadinya kanker payudara, di antaranya usia yang semakin tua, obesitas, diet tinggi lemak, riwayat keluarga, hamil pertama di usia tua, dan hormon.² Hal ini menyebabkan kanker payudara adalah penyakit

dengan penyebab multifaktorial.¹⁰ Angka kematian yang masih tinggi menjadikan usaha preventif mencegah faktor risiko dinilai lebih efisien.

Penelitian Emy Rianti 2012 melaporkan bahwa wanita yang berusia > 50 tahun berisiko 5,8 kali lebih besar terkena kanker payudara dibandingkan

wanita yang berumur ≤ 50 tahun. Penelitian Fahad Al-Amri di Riyadh menunjukkan bahwa rata-rata usia penderita kanker payudara 48,5 tahun dengan SD 7,1 tahun.¹¹ Sesuai dengan teori bahwa semakin tua usia seorang wanita semakin besar risiko terkena kanker payudara.¹² Hasil penelitian tersebut sejalan dengan penelitian ini yang menunjukkan adanya hubungan antara usia dengan kanker payudara, dengan nilai $p=0,001$. Setelah dianalisis dengan regresi logistik, pada kelompok usia > 55 tahun risiko terkena kanker payudara 17,622 kali lebih besar dibanding usia < 36 tahun.

Pada penelitian ini, usia menarke dini pada kelompok kasus lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dari 70 wanita yang menarke dini, 39 orang (56%) menderita kanker payudara dan 31 (44%) orang tidak menderita kanker payudara. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Emy Rianti pada 2012 yang menunjukkan bahwa wanita dengan usia menarke < 12 tahun lebih banyak menderita kanker payudara dibandingkan dengan yang tidak menderita kanker payudara. Sedangkan pada usia ≥ 12 tahun sebagian kecil saja yang menderita kanker payudara dan sebagian besar 85% tidak menderita kanker payudara.^{13,14} Akan tetapi, nilai $p=0,474$ dalam penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan antara menarke dengan kanker payudara.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Harianto pada 2005 menunjukkan bahwa pada kelompok kasus, nulipara sebesar 7,02%; usia > 30 tahun 3,5%; dan yang melahirkan pertama < 30 tahun 82,46%.¹⁵ Pada penelitian Emy Rianti, kelompok kasus, baik nulipara maupun yang melahirkan > 30 tahun juga lebih sedikit dibandingkan yang melahirkan pada usia 21–30 tahun.¹³ Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian ini yang menunjukkan wanita nulipara dan melahirkan > 30 tahun pada kelompok kasus lebih sedikit dibandingkan yang memiliki anak pada usia 21–30 tahun. Nilai $p=0,527$ pada penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara usia pertama melahirkan dengan kanker payudara.

Pada literatur, nulipara dan melahirkan pertama usia di atas 30 tahun lebih banyak pada kelompok kasus penderita kanker payudara dibandingkan pada kelompok yang tidak menderita kanker.¹⁶ Perbedaan antara literatur dan hasil penelitian ini bisa terjadi karena penyebab kanker payudara multifaktorial sehingga bisa jadi penyebab kanker payudara di Indonesia tidak didominasi oleh kelompok wanita nulipara atau melahirkan anak pertama dengan usia di atas 30 tahun. Sedangkan di luar negeri dengan

budaya yang berbeda, jumlah nulipara dan wanita yang melahirkan anak pertama di atas 30 tahun lebih banyak mengalami kanker payudara dibandingkan yang melahirkan di usia reproduktif kurang dari 30 tahun.

Dalam penelitian ini, nulipara dan memiliki anak satu berisiko terkena kanker payudara lebih kecil dibandingkan memiliki 2 anak atau lebih. Akan tetapi, memiliki anak dua berisiko 1,9 kali lebih besar terkena kanker payudara dibandingkan memiliki empat anak atau lebih dengan nilai $p=0,036$ sehingga ada hubungan antara jumlah anak dengan kanker payudara. Penelitian Anna Maria Sirait menunjukkan jumlah nulipara dalam kelompok kasus sebesar 7,23% dan jumlah nulipara pada kelompok kontrol hanya 5,22%.¹⁷ Penelitian Bailer tahun 2003 juga menunjukkan bahwa kelompok nullipara atau yang melahirkan anak pertama di atas usia 30 tahun lebih meningkatkan risiko kanker payudara.¹⁴

Secara teori, nulipara lebih berisiko memicu terjadinya kanker payudara dibandingkan mereka yang memiliki anak. Akan tetapi, dalam penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok nulipara lebih sedikit terkena kanker dibanding kelompok multipara. Hal ini bisa terjadi karena jumlah anak bukan satu-satunya faktor risiko terjadinya kanker payudara. Selain itu, keberhasilan program Keluarga Berencana menyebabkan rata-rata jumlah anak dalam satu keluarga adalah dua sehingga hal ini dapat memengaruhi perhitungan statistik.

Salah satu faktor risiko lain kanker payudara adalah riwayat keluarga yang mengalami kanker.¹⁸ Penelitian oleh Emy Rianti tahun 2012 menyebutkan bahwa kelompok kasus yang memiliki riwayat kanker pada keluarga berisiko 5,4 kali lebih besar terkena kanker payudara dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat kanker payudara dengan nilai $p=0,001$. Akan tetapi, dalam penelitian ini menunjukkan nilai $p=0,10$ sehingga tidak ada hubungan antara riwayat kanker pada keluarga dengan terjadinya kanker payudara.

Ketidaksesuaian hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya secara teoritis memiliki beberapa kemungkinan. Hal ini bisa terjadi apabila wanita yang memiliki riwayat keluarga lebih menjaga pola hidup sehat. Sebaliknya, wanita yang tidak memiliki riwayat keluarga memiliki gaya hidup tidak sehat seperti konsumsi makan makanan berlemak dan karsinogenik atau terkena paparan karsinogenik lainnya seperti radiasi. Selain itu, fasilitas cek DNA untuk mengetahui ada atau tidaknya mutasi BRCA 1 dan BRCA 2 di Indonesia sangat terbatas sehingga

informasi apakah keluarga memiliki riwayat kanker atau tidak hanya bisa diketahui saat manifestasi klinis kanker muncul.

Sebagaimana telah dikemukakan bahwa genetika bukan satu-satunya faktor risiko kanker payudara, tetapi banyak hal yang bisa memicu kanker.¹⁹ Dalam penelitian ini, telah dihitung bahwa wanita yang tidak memiliki riwayat kanker payudara ternyata 78 (64,4%) orang memakai KB hormonal dan 43 (35,5%) orang saja yang tidak memakai KB hormonal. Dari 78 orang tersebut, 48 (61,5%) di antaranya terkena kanker payudara dan hanya 30 (38,4%) wanita yang tidak terkena kanker payudara.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa memakai KB hormonal berisiko 2,990 kali lebih besar terkena kanker payudara dibandingkan yang tidak memakai KB hormonal dengan nilai $p=0,001$ setelah dihitung menggunakan analisis regresi logistik dengan metode *backward*. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian lain yang dilakukan oleh Al-Amri, Fahad *et al.*, pada tahun yang lebih baru, yaitu 2015, yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara pemakaian kontrasepsi oral dengan terjadinya kanker payudara dengan nilai $p=0,042$. Penelitian tersebut dilakukan di Saudi Arabia menggunakan desain penelitian kasus kontrol.¹¹

Penelitian lain yang dilakukan Barnard, Mollie E, *et al.*, pada 2015 dengan judul *Established Breast Cancer Risk Factor and Risk Factor of Intrinsic Tumor Subtypes* menunjukkan sub tipe kanker payudara sangat bervariasi dalam ekspresi gen dan fenotipenya, yang secara garis besar dikelompokkan menjadi 4, yaitu luminal A, luminal B, *HER2-overexpressing*, dan *triple negative (or basal-like)*; dan penggunaan kontrasepsi oral meningkatkan faktor risiko kanker payudara *subtype triple negative (or basal-like)*.²⁰ Kedua penelitian tersebut mendukung hasil dari penelitian ini, yaitu terdapat hubungan yang signifikan antara pemakaian KB hormonal dengan terjadinya kanker payudara dengan risiko pemakai KB hormonal berisiko 2,304 kali lebih besar terkena kanker payudara dibandingkan mereka yang tidak menggunakan KB hormonal.

Hasil ini didukung oleh landasan teori tentang ketidakseimbangan hormon progesteron dan estrogen yang notabene digunakan untuk bahan alat KB hormonal. Ada dua teori yang membahas tentang cara estrogen dan progesteron menyebabkan kanker payudara. Yang pertama, risiko mutasi sel saat pembelahan meningkat karena proliferasi sel oleh peningkatan estrogen dan progesteron juga meningkat.²¹ Teori yang kedua, estrogen dan progesteron

merangsang pertumbuhan sel-sel punca kanker payudara.²²

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara pemakaian KB hormonal dengan kejadian kanker payudara di Poli Onkologi Satu Atap (POSA) RSUD Dr. Soetomo.

Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada Dr. Florentina Sustini, dr., MS; Atika, S.Si., M.Kes.; dan Hantoro Ishardyanto, dr., Sp.B (K) Onk.

DAFTAR PUSTAKA

1. GLOBOCAN. *Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. [Serial Online] diakses pada 20 Juni 2014. Diakses dari http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Underwood, J.C.E. *Patologi Umum dan Sistematis*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2000.
3. Guyton and Hall. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran ed 11*. Jakarta: EGC; 2012.
4. Departemen Farmakologi dan Terapeutik UI. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2012.
5. Urban, Margaret *et al.* Injectable and Oral Contraceptive Use and Cancers of the Breast, Cervix, Ovary and Endometrium in Black South African Women: Case-Control Study. *PLoS Medicine* 2012;9(3): e1001182.
6. Marchbanks, Polly A *et al.* Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. *Contraceptive* 2012;85:342-350.
7. Tryggvadottir, L *et al.* Oral Contraceptive use at a young age and the risk of breast cancer: an Icelandic, population-based cohort study of the effect of birth year. *British Journal of Cancer* 1997;75(1): 139-143.
8. Sastroasmoro, Sudigdo dan Ismael, Sofyan. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta: Sagung Seto; 2008.
9. Dahlan, M. Sopiyan. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Salemba Medika; 2001.
10. Kemenkes. *Profil Kesehatan Indonesia 2012*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013
11. Al-Amri, Fahad A *et al.* Breast Cancer Correlates in a Cohort of Breast Screening Program Participants in Riyadh, KSA. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 2015;27:77-82.
12. Sukardja, I Dewa Gede. *Onkologi Klinik Edisi 2*. Surabaya: Airlangga University Press; 2000.
13. Rianti, Emy *et al.* Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Risiko Kanker Payudara. *Jurnal Health Quality* 2012;3(1): 10.

14. Bailer J.S, *et al.* A case control study of menstrual factor in relation to breast cancer risk in African-American women. *Jurnal Natl Med Assoc.* 2003; 95:930-8.
15. Harianto *et al.* Risiko Penggunaan Kontrasepsi Kombinasi terhadap Kejadian Kanker Payudara pada Reseptor KB di Perjan RS Dr. Cipto Mangunkusumo. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 2005; 2(1): 84-99.
16. Desen, Wan. *Buku Ajar Onkologi Klinis Edisi 2.* Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2008.
17. Sirait, Anna Maria *et al.* Hubungan Kontrasepsi Pil dengan Tumor/Kanker Payudara di Indonesia *Majalah Kedokteran Indonesia* 2009;59(8)
18. Cancer Research UK. 2015. *Breast Cancer.* [Serial Online] diakses pada 1 Oktober 2015. Diakses dari <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/breast-cancer/about/types/invasif-ductal-breast-cancer>
19. Mufudza, Chipso *et al.* *Assessing the Effect of Estrogen on the Dynamics of Breast Cancer.* Hindawi Publising Corporation Computationaland Mathematical Methods in Medicine Vol. 2012, Article ID 473572
20. Barnard, Mollie E *et al.* Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtype. *Biochimica et Biophysica Acta 1856 (2015): 73-85.*
21. Affandi, Biran dan Albar, Erjan. Kontrasepsi. Dalam Buku Ilmu Kandungan Sarwono Prawirohardjo. Edisi Ketiga. Jakarta: PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2011.
22. Kresno, Siti Boedina. *Ilmu Dasar Onkologi.* Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2012 [*7] Prawirohardjo, Sarwono. *Ilmu Kandungan Edisi Ketiga.* Jakarta: PT. Bina Pustakan Sarwono Prawirohardjo; 2011.

ANALISIS RISIKO KANKER PAYUDARA BERDASAR RIWAYAT PEMAKAIAN KONTRASEPSI HORMONAL DAN USIA *MENARCHE*

Breast Cancer Risk Analysis by the Use of Hormonal Contraceptives and Age of Menarche

Gusti Ayu Triara Dewi¹, Lucia Yovita Hendrati²

¹FKM UA, gekaradewi@gmail.com

²Departemen Epidemiologi FKM UA, hendratilucia@yahoo.com

Alamat Korespondensi: Departemen Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

ABSTRAK

Kejadian kanker payudara terus mengalami peningkatan dan merupakan masalah kesehatan yang cukup serius di dunia, termasuk juga di Indonesia. Kanker payudara saat ini merupakan jenis kanker yang paling mendominasi di Indonesia. Paparan estrogen yang tinggi merupakan salah satu faktor yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara pada perempuan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan paparan estrogen melalui pemakaian alat kontrasepsi hormonal dan usia *menarche* dengan kejadian kanker payudara pada perempuan. Jenis penelitian yang dilakukan adalah observasional analitik dan menggunakan desain penelitian kasus kontrol. Populasi kasus dalam penelitian ini adalah seluruh pasien perempuan yang didiagnosis menderita kanker payudara oleh dokter di RSUD Dr Soetomo tahun 2013. Populasi kontrol dalam penelitian ini adalah seluruh pasien perempuan yang melakukan pemeriksaan payudara di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2013, namun tidak didiagnosis menderita kanker payudara oleh dokter. Jumlah responden dalam penelitian ini adalah sebanyak 90 responden yang ditarik dari populasi dengan menggunakan metode *simple random sampling*. Variabel yang diteliti adalah pemakaian alat kontrasepsi hormonal dan usia *menarche*. Hasil analisis dengan menggunakan uji regresi logistik ganda ($\alpha = 5\%$) menunjukkan bahwa pemakaian alat kontrasepsi hormonal ($p = 0,028$; OR = 3,266) dan usia *menarche* ($p = 0,031$; OR = 3,492) mempunyai hubungan yang signifikan terhadap kejadian kanker payudara pada perempuan di RSUD Dr Soetomo tahun 2013. Diharapkan masyarakat dapat lebih cermat dalam menentukan durasi pemakaian alat kontrasepsi hormonal serta menghindari pola hidup yang dapat mempercepat terjadinya *menarche*.

Kata kunci: kanker payudara, faktor risiko, kontrasepsi hormonal, usia *menarche*, estrogen

ABSTRACT

The number of cases of breast cancer is increasing every year and it's a serious health problem in the world, including in Indonesia. Breast cancer is type of cancer that is most dominant in Indonesia. High estrogen exposure is one of factor that can increase the risk of breast cancer in women. This study was conducted to determine the relationship of estrogen exposure through the use of hormonal contraceptives and age of menarche with breast cancer incidence in women. Type of this study is observational analytic and use case control design. All of women breast cancer patients of Dr. Soetomo Hospital in 2013 were the population of case. All of woman non breast cancer patients who done breast examination at Dr Soetomo Hospital in 2013 were the population of control. The number of respondents in this study were 90 respondents were drawn from population using simple random sampling method. The variables studied were the use of hormonal contraceptives and age of menarche. The results of the analysis used binary logistic regression ($\alpha = 5\%$) indicated that the use of hormonal contraceptives ($p = 0,028$; OR = 3,266) and age of menarche ($p = 0,031$; OR = 3,492) has an significant correlation with incidence of breast cancer in women at Dr. Soetomo Hospital in 2013. It is expected that the community can be more accurate in determining the duration of hormonal contraception usage and avoid lifestyle can accelerate the occurrence of menarche.

Keywords: breast cancer, risk factor, hormonal contraceptives, age of menarche, estrogen

PENDAHULUAN

Indonesia telah mengalami transisi epidemiologi dan juga menghadapi beban masalah ganda (*double borden*). Hal tersebut ditandai dengan adanya kejadian penyakit menular serta tidak menular secara bersamaan dalam masyarakat. Transisi

epidemiologi tersebut ditandai dengan adanya pergeseran pola penyakit serta pola sebab kematian dalam masyarakat, yaitu menurunnya angka kejadian penyakit menular tertentu dan meningkatnya angka kejadian berbagai jenis penyakit tidak menular (Noor, 2008).

Kanker merupakan salah satu jenis penyakit tidak menular yang angka kejadiannya memiliki kecenderungan meningkat pada setiap tahunnya (Dinkes Provinsi Jawa Timur, 2013). Data WHO pada tahun 2010 menyebutkan bahwa kanker menempati urutan nomor dua sebagai penyebab kematian terbanyak, berada di bawah penyakit kardiovaskuler (Depkes RI, 2013). Kanker payudara menempati urutan pertama sebagai jenis kanker yang paling umum diderita oleh perempuan di dunia. Kanker payudara memiliki kontribusi sebesar 25% dari total kasus baru kanker secara keseluruhan yang terdiagnosis pada tahun 2012 (Globocan, 2013).

Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2007 menyebutkan bahwa kanker menempati urutan ke tujuh sebagai penyebab kematian terbesar di Indonesia (Depkes RI, 2011). Data Riskesdas 2007 juga menyebutkan bahwa angka nasional kanker adalah 4,3 per 1000 penduduk dengan angka kejadian yang lebih tinggi pada perempuan dari pada laki-laki, yaitu sebesar 5,7 per 1000 penduduk pada perempuan dan 2,9 per 1000 penduduk pada laki-laki (Depkes RI, 2013).

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang sering terjadi pada perempuan di Indonesia. Kanker payudara memiliki kontribusi sebesar 30% dan merupakan jenis kanker yang paling mendominasi di Indonesia, mengalahkan kanker leher rahim atau kanker serviks yang berkontribusi sebesar 24% (Depkes RI, 2013). Penderita kanker yang terus meningkat diperkirakan akan menjadi penyebab utama peningkatan beban ekonomi karena biaya yang harus ditanggung cukup besar (Depkes RI, 2013).

Data Riskesdas 2007 menyebutkan bahwa angka prevalensi nasional kanker adalah 4,3 per 1000 penduduk dan bila angka tersebut diproyeksikan terhadap jumlah penduduk Jawa Timur dengan populasi sekitar 38 juta jiwa, maka diperkirakan terdapat sekitar 160.000 penderita kanker di Jawa Timur. Kanker payudara menempati urutan pertama sebagai jenis kanker yang paling banyak diderita oleh penduduk usia produktif di Jawa Timur dengan persentase sebesar 16,9% (Bappeda Jatim, 2013).

Kanker payudara menempati urutan pertama pada sepuluh besar penyakit kanker yang ditemukan dan diobati di Surabaya pada tahun 2011 dengan persentase sebesar 36,92%. Kanker payudara yang sebelumnya sering menyerang perempuan pada usia lebih dari 50 tahun, saat ini telah mulai menyerang kelompok usia yang lebih muda. Kejadian kanker payudara di Surabaya pada tahun 2011 didominasi

oleh perempuan pada rentang usia 35 hingga 44 tahun, yaitu dengan kejadian sebanyak 75 kasus (Dinkes Kota Surabaya, 2011).

Besarnya permasalahan mengenai kanker payudara tersebut juga terlihat dari jumlah kasus kanker payudara yang ditemukan di RSUD Dr Soetomo. Jumlah kasus kanker payudara di RSUD Dr Soetomo terbilang cukup banyak dengan angka kejadian yang masih tinggi pada setiap tahunnya. Jumlah kasus kanker payudara di rumah sakit pusat rujukan untuk wilayah Indonesia bagian timur tersebut mengalami peningkatan pada dua tahun terakhir, yaitu sebanyak 491 kasus pada tahun 2012 dan 574 kasus pada tahun 2013 (RSUD Dr Soetomo, 2014).

Sel kanker dapat timbul apabila telah terjadi mutasi genetik sebagai akibat dari adanya kerusakan DNA pada sel normal (Damayanti, 2014). Kanker merupakan pertumbuhan sel yang tidak normal, menduplikasikan diri di luar kendali, dan biasanya nama kanker didasarkan pada bagian tubuh yang menjadi tempat pertama kali sel kanker tersebut tumbuh (Putri, 2009). Kanker payudara adalah keganasan pada payudara yang berasal dari sel kelenjar, saluran kelenjar, serta jaringan penunjang payudara, namun tidak termasuk kulit payudara (Depkes RI, 2014).

Stadium dalam kanker merupakan deskripsi mengenai kondisi kanker agar dapat ditentukan cara pengobatan yang tepat. Pada kanker payudara, dikenal stadium dini yang dimulai sebelum terjadinya kanker hingga stadium II, serta stadium lanjut yang terdiri dari stadium III dan stadium IV (Suryaningsih dan Sukaca, 2009). Stadium kanker payudara ketika pertama kali ditemukan digunakan untuk memperkirakan penanganan secara tepat sehingga merupakan penentu keberhasilan dari pengobatan kanker payudara tersebut.

Deteksi dini kanker payudara dapat dilakukan dengan berbagai pemeriksaan, misalnya dengan menggunakan prosedur pemeriksaan berupa termografi payudara, mamografi, biopsi payudara, duktografi, dan *ultrasonography* (USG) payudara (Suryaningsih dan Sukaca, 2009). Termografi payudara merupakan prosedur diagnosis yang didasarkan pada level kimia dan aktivitas pembuluh darah pada payudara dalam melakukan deteksi secara dini dari keberadaan sel kanker payudara. Termografi payudara sangat sensitif dalam menggambarkan perubahan temperatur dan pembuluh darah yang menjadi tanda keberadaan sel abnormal pada payudara, namun apabila

terdapat tumor, termografi payudara tidak mampu menunjukkan lokasi tumor sehingga sebaiknya dilakukan secara bersama dengan mamografi untuk saling melengkapi hasil pemeriksaan. Mamografi merupakan metode pemeriksaan payudara dengan menggunakan sinar x kadar rendah dan umumnya dianjurkan pada perempuan yang telah berusia lebih dari empat puluh tahun (Suryaningsih dan Sukaca, 2009).

Duktografi merupakan bagian dari pemeriksaan mamografi yang dapat membantu memperlihatkan keadaan saluran susu pada payudara. Perempuan yang mengalami kelainan payudara berupa puting yang mengeluarkan cairan tidak normal disarankan untuk melakukan pemeriksaan ini. Biopsi merupakan sebuah prosedur pemeriksaan yang dilakukan dengan mengambil sebagian kecil jaringan payudara untuk mengetahui ada tidaknya sel kanker pada payudara, serta tingkat keganasan dari sel kanker tersebut. Pengambilan sebagian kecil jaringan pada payudara dilakukan dengan menggunakan jarum khusus yang dimasukkan ke dalam payudara. (Suryaningsih dan Sukaca, 2009). *Ultrasonography* (USG) payudara umumnya digunakan untuk melakukan pemeriksaan atas ketidaknormalan pada payudara, misalnya kista payudara, serta bentuk kista tersebut. Pemeriksaan USG payudara sebaiknya dilakukan bersama dengan mamografi untuk mendapatkan diagnosis yang tepat pada kelainan payudara (Rumah Sakit Kanker Dharmas, 2002).

Penyebab timbulnya kanker payudara belum diketahui secara pasti, namun bersifat multifaktorial atau banyak faktor. Beberapa hal yang dapat menjadi penyebab kanker payudara, yaitu adanya kelemahan genetik pada sel tubuh sehingga mempermudah timbulnya sel kanker, iritasi dan inflamasi kronis yang selanjutnya dapat berkembang menjadi kanker, radiasi sinar matahari dan sinar-x, senyawa kimia, seperti *aflatoxin* B1, asbestos, nikel, arsen, arang, tarr, asap rokok, kontrasepsi oral, dan sebagainya, serta makanan yang bersifat karsinogenik, misalnya makanan kaya karbohidrat yang diolah dengan digoreng, ikan asin, dan sebagainya (Suryaningsih dan Sukaca, 2009).

Adapun faktor risiko terjadinya kanker payudara, yaitu usia > 50 tahun, adanya riwayat kanker payudara pada keluarga, obesitas, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, pemakaian alat kontrasepsi hormonal dalam jangka waktu yang lama, paparan radiasi, tidak pernah melahirkan atau melahirkan pertama kali pada usia lebih dari 35 tahun, serta tidak menyusui. Menopause yang

terlambat, yaitu pada usia > 50 tahun, dan *menarche* dini, yaitu usia pertama kali mengalami menstruasi < 12 tahun juga merupakan faktor risiko dari kanker payudara (Depkes RI, 2014).

Gejala umum kanker payudara menurut Suryaningsih dan Sukaca (2009) adalah adanya benjolan pada payudara yang dapat diraba dan biasanya semakin mengeras, tidak beraturan, serta terkadang menimbulkan nyeri. Gejala lain yang tampak, misalnya perubahan bentuk dan ukuran, kerutan pada kulit payudara sehingga tampak menyerupai kulit jeruk, adanya cairan tidak normal berupa nanah, darah, cairan encer, atau air susu pada ibu tidak hamil atau tidak sedang menyusui yang keluar dari puting susu. Gejala kanker payudara umumnya juga tampak dari adanya pembengkakan di salah satu payudara, tarikan pada puting susu atau puting susu terasa gatal, serta nyeri. Pada kanker payudara stadium lanjut, dapat timbul nyeri tulang, pembengkakan lengan, ulserasi kulit, atau penurunan berat badan (Suryaningsih dan Sukaca, 2009).

Pertumbuhan jaringan payudara dipengaruhi oleh beberapa hormon, yaitu hormon prolaktin, hormon pertumbuhan, hormon progesteron, serta hormon estrogen (Suryaningsih dan Sukaca, 2009). Paparan hormon estrogen secara berlebihan dapat memicu pertumbuhan sel secara tidak normal pada bagian tertentu (Dinkes Provinsi Sumatera Barat, 2014).

Mekanisme terjadinya kanker payudara oleh paparan estrogen masih menjadi kontroversi karena terjadinya kanker payudara oleh paparan estrogen belum diketahui secara pasti disebabkan karena stimulasi estrogen terhadap pembelahan sel epitel atau karena disebabkan oleh estrogen dan metabolitnya yang secara langsung bertindak sebagai mutagen (Sandra, 2011). Tingginya paparan estrogen dapat disebabkan oleh beberapa keadaan, yaitu tidak pernah melahirkan atau melahirkan pertama kali pada usia lebih dari 35 tahun, tidak menyusui, menopause pada usia > 50 tahun, pemakaian kontrasepsi hormonal dalam jangka waktu yang lama, serta *menarche* pada usia < 12 tahun.

Berdasarkan data yang telah dijelaskan sebelumnya, penulis tertarik untuk meneliti faktor risiko kanker payudara. Faktor risiko yang diteliti terutama yang berhubungan dengan pengaruh paparan hormon estrogen pada tubuh terhadap kejadian kanker payudara. Penulis memilih beberapa variabel yang berkaitan dengan paparan hormon estrogen dalam tubuh, yaitu riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche*.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis risiko dari beberapa faktor yang berhubungan dengan paparan hormon estrogen, yaitu riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche* terhadap kejadian kanker payudara pada perempuan di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2013.

METODE

Penelitian mengenai risiko kanker payudara ini merupakan penelitian observasional karena peneliti hanya melakukan pengamatan, tanpa memberikan perlakuan tertentu terhadap subyek dari penelitian ini. Tipe penelitian yang digunakan adalah penelitian analitik karena penelitian ini bertujuan menganalisis risiko kejadian kanker payudara berdasarkan riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche*. Rancang bangun yang digunakan adalah kasus kontrol karena penelitian ini berangkat dari status penyakit, yaitu kanker payudara, selanjutnya dilihat riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche* pada subyek penelitian.

Penelitian diawali dengan melakukan pembagian kelompok menjadi dua, yaitu kelompok kasus dan kelompok kontrol. Kelompok kasus adalah kelompok yang sakit atau yang terkena kanker payudara, sedangkan kelompok kontrol merupakan kelompok bukan penderita kanker payudara. Tujuan dari pembentukan kelompok kontrol adalah untuk memperkuat atau mengetahui ada tidaknya hubungan sebab akibat dalam penelitian. Dilakukan perbandingan riwayat terpajan oleh faktor risiko antara kelompok kasus dan kelompok kontrol dalam penelitian kasus kontrol dan hasil perhitungan *odds ratio* pada penelitian kasus kontrol digunakan untuk menggambarkan besarnya risiko relatif.

Populasi kasus dalam penelitian ini adalah seluruh pasien perempuan yang didiagnosis menderita kanker payudara oleh dokter di RSUD Dr Soetomo tahun 2013, serta telah menikah dan memiliki alamat tempat tinggal di Surabaya. Populasi kontrol dalam penelitian ini adalah seluruh pasien perempuan yang melakukan pemeriksaan payudara di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2013, namun tidak didiagnosis menderita kanker payudara oleh dokter, serta telah menikah dan memiliki alamat tempat tinggal di Surabaya.

Populasi kasus dan populasi kontrol ditarik beberapa untuk dijadikan sampel dalam penelitian. Sampel dalam penelitian ini juga terdiri dari dua

kelompok, yaitu kelompok kasus dan kelompok kontrol. Kelompok kasus dalam penelitian ini adalah pasien perempuan yang didiagnosis menderita kanker payudara oleh dokter di RSUD Dr Soetomo tahun 2013, serta telah menikah dan memiliki alamat tempat tinggal di Surabaya. Kelompok kontrol dalam penelitian ini adalah pasien perempuan yang melakukan pemeriksaan payudara di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2013, namun tidak didiagnosis menderita kanker payudara oleh dokter, serta telah menikah dan memiliki alamat tempat tinggal di Surabaya. Sampel dalam penelitian ini sebanyak 90 responden yang terdiri dari 45 responden dari kelompok kasus dan 45 responden dari kelompok kontrol.

Sampel pada kelompok kasus dan kelompok kontrol ditarik dari populasi secara acak dengan menggunakan teknik *simple random sampling*. Teknik *simple random sampling* tersebut digunakan karena populasi pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol relatif homogen. Adanya data seluruh unit secara lengkap memungkinkan dapat dibuatnya kerangka sampling penelitian. Sampel pada kedua kelompok diambil dari populasi dengan bantuan program Microsoft Excel.

Variabel dalam penelitian ini terdiri dari variabel bebas dan variabel terikat. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kejadian kanker payudara. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche*. Penelitian dilaksanakan pada bulan November 2013 hingga Juli 2014, sedangkan waktu pengumpulan data dilaksanakan pada bulan Mei 2014 hingga Juni 2014. Pengumpulan data dilakukan melalui pengisian kuesioner yang dilakukan dengan melakukan wawancara langsung kepada responden mengenai riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche*. Diagnosis kanker payudara pada responden diketahui melalui data sekunder yang berasal dari rekam medis pasien perempuan di RSUD Dr Soetomo tahun 2013.

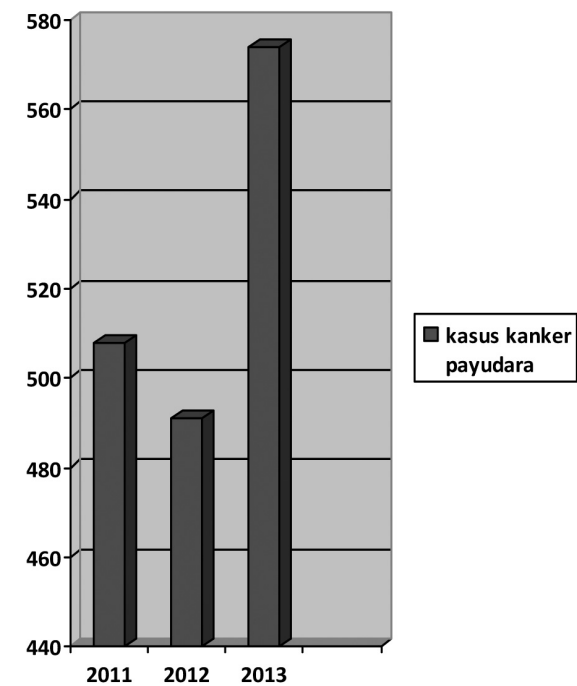
Statistik deskriptif digunakan untuk menjelaskan distribusi frekuensi usia, tingkat pendidikan, serta pekerjaan dari responden penelitian. Analisis pengaruh riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche* terhadap kejadian kanker payudara dilakukan dengan menggunakan uji regresi logistik ganda. Pengaruh serta besar risiko diketahui dengan membandingkan dengan p value serta melakukan perhitungan *odds ratio* dengan CI: 95%.

HASIL

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr Soetomo merupakan rumah sakit rujukan untuk wilayah Indonesia bagian timur sehingga jumlah kasus kanker payudara di RSUD Dr Soetomo cukup tinggi pada setiap tahunnya. Jumlah kasus kanker payudara di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2011 hingga 2013 dapat digambarkan dalam grafik pada gambar 1.

Jumlah kasus kanker payudara di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2011 adalah sebanyak 508 kasus. Jumlah kasus mengalami penurunan pada tahun 2012, yaitu menjadi 491 kasus. Pada tahun 2013, kasus kanker payudara di RSUD Dr Soetomo kembali mengalami peningkatan, yaitu sebanyak 574 kasus (RSUD Dr Soetomo, 2014).

Data mengenai riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal diperoleh dengan melakukan wawancara secara langsung kepada responden penelitian. Pertanyaan yang diajukan terkait dengan pernah tidaknya responden penelitian memakai alat kontrasepsi hormonal. Kontrasepsi hormonal yang dimaksud adalah kontrasepsi berupa pil, suntik, maupun implant. Responden penelitian yang pernah memakai alat kontrasepsi hormonal tersebut selanjutnya diberi pertanyaan lanjutan mengenai jangka waktu pemakaian berbagai alat kontrasepsi hormonal tersebut untuk diakumulasikan.



Gambar 1. Jumlah Kasus Kanker Payudara RSUD Dr Soetomo tahun 2011 hingga 2013

Distribusi responden penelitian berdasarkan usia dapat dideskripsikan bahwa usia responden penelitian pada kelompok kasus berkisar antara 23 tahun hingga 85 tahun. Rata-rata usia responden penelitian pada kelompok kasus adalah 49,82 tahun dengan standar deviasi 11,696. Usia responden penelitian pada kelompok kontrol berkisar antara 17 tahun hingga 61 tahun. Rata-rata usia responden penelitian pada kelompok kontrol adalah 39,31 tahun dengan standar deviasi 11,927.

Distribusi responden penelitian berdasarkan tingkat pendidikan pada kelompok kasus dan kelompok kontrol dibedakan menjadi 5 katagori tingkat pendidikan, yaitu perguruan tinggi, SMA atau sederajat, SMP atau sederajat, SD atau sederajat, dan tidak tamat SD. Distribusi responden penelitian berdasarkan tingkat pendidikan dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1 menunjukkan bahwa responden penelitian dari kelompok kasus paling banyak memiliki tingkat pendidikan SMA atau sederajat, demikian juga pada responden penelitian dari kelompok kontrol. Responden penelitian dari kelompok kasus paling sedikit memiliki tingkat pendidikan tidak tamat SD, demikian juga pada responden penelitian dari kelompok kontrol.

Distribusi responden penelitian berdasarkan pekerjaan pada kelompok kasus dan kelompok kontrol dibedakan menjadi 4 katagori pekerjaan, yaitu pegawai negeri sipil, pegawai swasta,

Tabel 1. Distribusi Responden Penelitian Berdasarkan Tingkat Pendidikan

Tingkat Pendidikan	Kasus		Kontrol	
	F	%	F	%
Perguruan tinggi	4	8,9	11	24,4
SMA atau sederajat	16	35,6	22	48,9
SMP atau sederajat	14	31,1	6	13,3
SD atau sederajat	9	20,0	4	8,9
Tidak tamat SD	2	4,4	2	4,4
Jumlah	45	100,0	45	100,0

Tabel 2. Distribusi Responden Penelitian Berdasarkan Pekerjaan

Pekerjaan	Kasus		Kontrol	
	F	%	F	%
Pegawai Negeri Sipil	2	4,4	4	8,9
Pegawai swasta	5	11,1	13	28,9
Wiraswasta	4	8,9	5	11,1
Ibu rumah tangga	34	75,6	23	51,1
Jumlah	45	100,0	45	100,0

wiraswasta, dan ibu rumah tangga. Distribusi responden penelitian berdasarkan pekerjaan dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2 menunjukkan bahwa responden penelitian dari kelompok kasus paling banyak bekerja sebagai ibu rumah tangga, demikian juga pada responden penelitian dari kelompok kontrol. Responden penelitian dari kelompok kasus paling sedikit bekerja sebagai pegawai negeri sipil, demikian juga pada responden penelitian dari kelompok kontrol.

Variabel bebas yang diteliti dalam penelitian ini salah satunya adalah riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal. Riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal yang dimaksud adalah akumulasi lama pemakaian pil, suntik, maupun implant yang pernah digunakan oleh responden penelitian. Pemakaian kontrasepsi hormonal dikelompokkan menjadi 2 katagori, yaitu pemakaian kontrasepsi hormonal selama < 5 tahun dan ≥ 5 tahun.

Berdasarkan wawancara yang dilakukan pada 90 responden, diketahui bahwa sebagian besar responden dari kelompok kasus pernah memakai kontrasepsi hormonal selama < 5 tahun, yaitu sebesar 51,1%. Sebagian besar responden dari kelompok kontrol juga pernah memakai kontrasepsi hormonal selama < 5 tahun, yaitu sebesar 77,8%. Namun bila dibandingkan antara kelompok kasus dan kelompok kontrol, persentase responden yang pernah memakai kontrasepsi hormonal selama < 5 tahun pada kelompok kasus lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Risiko kejadian kanker payudara sendiri dikaitkan dengan pemakaian kontrasepsi hormonal dalam jangka waktu lama, yaitu ≥ 5 tahun. Berdasarkan wawancara yang dilakukan pada 90 responden, diketahui bahwa persentase pemakaian kontrasepsi hormonal ≥ 5 tahun pada kelompok kasus lebih tinggi dari pada kelompok kontrol. Persentase pemakaian kontrasepsi hormonal ≥ 5 tahun pada kelompok kasus adalah sebesar 48,9%, sedangkan pada kelompok kontrol adalah sebesar 22,2%.

Tabel 3. Distribusi Responden Berdasarkan Riwayat Pemakaian Kontrasepsi Hormonal

Kontrasepsi Hormonal	Kasus		Kontrol		P
	F	%	F	%	
≥ 5 tahun	22	48,9	10	22,2	0,028
< 5 tahun	23	51,1	35	77,8	
Jumlah	45	100,0	45	100,0	

OR = 3,266; CI 95% (1,136–9,390)

Hasil analisis menunjukkan nilai $p < 0,05$ ($p = 0,028$) yang berarti terdapat hubungan yang bermakna antara pemakaian kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara pada perempuan di RSUD Dr Soetomo tahun 2013. Tabel 3 menunjukkan nilai *odds ratio* sebesar 3,266 (CI 95%; 1,136–9,390) yang berarti bahwa perempuan yang memakai alat kontrasepsi hormonal selama ≥ 5 tahun berisiko terkena kanker payudara 3,266 kali lebih besar dibandingkan dengan perempuan yang memakai alat kontrasepsi hormonal selama < 5 tahun.

Variabel bebas lain dalam penelitian ini adalah usia *menarche*. Usia *menarche* dikelompokkan menjadi dua katagori yaitu usia pertama kali menstruasi < 12 tahun dan usia pertama kali menstruasi ≥ 12 tahun.

Berdasarkan wawancara yang dilakukan pada 90 responden, diketahui bahwa sebagian besar responden dari kelompok kasus mengalami menstruasi pertama kali (*menarche*) pada usia ≥ 12 tahun, yaitu sebesar 51,1%. Sebagian besar responden dari kelompok kontrol juga mengalami menstruasi pertama kali (*menarche*) pada usia ≥ 12 tahun, yaitu sebesar 80,0%. Namun bila dibandingkan antara kelompok kasus dan kelompok kontrol, persentase responden yang mengalami menstruasi pertama kali (*menarche*) pada usia ≥ 12 tahun pada kelompok kasus lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Risiko kejadian kanker payudara sendiri dikaitkan dengan usia *menarche* < 12 tahun. Berdasarkan wawancara yang dilakukan pada 90 responden, diketahui bahwa persentase usia *menarche* < 12 tahun pada kelompok kasus lebih tinggi dari pada kelompok kontrol. Persentase usia *menarche* < 12 tahun pada kelompok kasus adalah sebesar 48,9%, sedangkan pada kelompok kontrol adalah sebesar 20,0%.

Hasil analisis menunjukkan nilai $p < 0,05$ ($p = 0,031$) yang berarti terdapat hubungan yang bermakna antara usia *menarche* dengan kejadian kanker payudara pada perempuan di RSUD Dr

Tabel 4. Distribusi Responden Berdasarkan Usia *Menarche*

Usia Menarche	Kasus		Kontrol		P
	F	%	F	%	
< 12 tahun	22	48,9	9	20,0	0,031
≥ 12 tahun	23	51,1	36	80,0	
Jumlah	45	100,0	45	100,0	

OR = 3,492; CI 95% (1,118–10,911)

Soetomo tahun 2013. Tabel 4 menunjukkan nilai *odds ratio* sebesar 3,492 (CI 95%; 1,118-10,911) yang berarti bahwa perempuan yang mengalami menstruasi pertama kali (*menarche*) pada usia < 12 tahun berisiko terkena kanker payudara 3,492 kali lebih besar dibandingkan dengan perempuan yang mengalami menstruasi pertama kali (*menarche*) pada usia $\geq$ 12 tahun.

PEMBAHASAN

Riwayat Pemakaian Kontrasepsi Hormonal

Kontrasepsi merupakan salah satu upaya yang dapat dipilih dalam rangka mencegah terjadinya pembuahan dan kehamilan (Rochmah dkk., 2009). Metode kontrasepsi menurut Rochmah dkk. (2009) dapat dibedakan menjadi metode rintangan dan metode ritme. Metode rintangan merupakan metode pemakaian kontrasepsi dengan bantuan suatu alat, misalnya kondom pada laki-laki atau diafragma pada perempuan, IUD (*intra uterine device*), vasektomi pada laki-laki atau tubektomi pada perempuan, pil pengontrol kehamilan, dan sebagainya. Metode ritme merupakan metode untuk mengontrol proses kehamilan yang sederhana dan alamiah, misalnya dengan tidak melakukan hubungan seksual pada saat masa subur.

Jenis kontrasepsi dapat dikelompokkan menurut pemakainya, metodenya, serta tujuan pemakaiannya (Puspitasari, 2008). Berdasarkan pemakainya, kontrasepsi dibagi menjadi kontrasepsi untuk laki-laki dan kontrasepsi untuk perempuan. Kontrasepsi untuk laki-laki, misalnya kondom dan vasektomi. Kontrasepsi untuk perempuan, misalnya diafragma, tubektomi, pil, suntik, implant, IUD (*intra uterine device*), dan sebagainya.

Berdasarkan metodenya, kontrasepsi dibagi menjadi kontrasepsi sederhana dan kontrasepsi modern. Kontrasepsi sederhana disebut juga sebagai kontrasepsi alamiah atau tradisional. Contoh dari jenis kontrasepsi sederhana adalah metode kalender, metode suhu basal, metode pengamatan lendir serviks, metode sanggama terputus, dan sebagainya.

Metode kalender disebut juga sebagai metode pantang berkala. Metode ini dilakukan dengan melakukan perhitungan masa subur dan masa tidak subur sehingga kurang cocok apabila digunakan pada perempuan dengan siklus menstruasi yang tidak teratur. Kelebihan dari metode kalender adalah tanpa efek samping dan tidak memerlukan biaya, namun membutuhkan kerja sama yang baik dengan

pasangan untuk tidak melakukan hubungan seksual pada masa subur.

Metode suhu basal dilakukan dengan melakukan pengukuran suhu tubuh perempuan pada pagi hari ketika bangun tidur untuk menentukan saat terjadinya ovulasi. Kenaikan suhu menandakan bahwa telah terjadi ovulasi, namun hal tersebut juga perlu diperhatikan secara cermat karena kenaikan suhu tubuh juga dapat disebabkan karena adanya infeksi pada tubuh. Metode suhu basal juga membutuhkan kerja sama yang baik dengan pasangan.

Metode pengamatan lendir serviks dilakukan dengan melakukan pengamatan atas kepekatan lendir serviks. Lendir serviks yang pekat menunjukkan bahwa seorang perempuan berada pada masa tidak subur. Metode ini tentunya tidak menimbulkan efek samping, namun membutuhkan kecermatan yang cukup baik dalam melakukan penilaian kepekatan lendir serviks.

Metode sanggama terputus dilakukan dengan mengeluarkan penis dari vagina sebelum terjadinya ejakulasi sehingga metode ini membutuhkan kerja sama yang baik dengan pasangan. Metode ini memiliki keunggulan, yaitu dapat dilakukan kapan saja tanpa harus memperhatikan masa subur atau masa tidak subur pada perempuan (Puspitasari, 2008).

Proses laktasi atau menyusui juga dapat menjadi metode kontrasepsi sederhana karena dapat menurunkan kesuburan. Hisapan pada puting merangsang pengeluaran hormon oksitosin dan prolaktin dari kelenjar pituitari lebih banyak. Hal tersebut akan mempercepat pengeluaran dan pembentukan air susu kembali. Pengeluaran hormon prolaktin tersebut memberi umpan balik sehingga kadar hormon estrogen dalam tubuh menjadi lebih rendah dan mengakibatkan paparan tubuh oleh hormon estrogen juga dapat berkurang (Bahiyatun, 2008).

Kontrasepsi modern dibagi menjadi empat metode, yaitu metode mekanis, hormonal, kimiawi, dan operatif (Puspitasari, 2008). Metode mekanis berupa pemakaian kondom pada laki-laki atau diafragma pada perempuan, IUD (*intra uterine device*), dan kap serviks. Metode hormonal berupa pemakaian pil, suntik, maupun implant. Metode kimiawi berupa pemakaian busa atau jeli pembunuh sperma, aerosol, dan sebagainya.

Berdasarkan tujuan pemakaiannya, kontrasepsi dibedakan menjadi kontrasepsi untuk menunda kehamilan, kontrasepsi untuk mengatur

kehamilan, dan kontrasepsi untuk mengakhiri kesuburan. Kontrasepsi untuk menunda kehamilan menggunakan metode atau alat kontrasepsi yang memiliki jaminan tinggi untuk kembali fertil, misalnya dengan menggunakan kondom, pil, suntik yang diulang setiap bulan, maupun metode sederhana yang dikombinasikan dengan kondom, diafragma, busa ataupun jeli pembunuh sperma, atau pil. Kontrasepsi untuk mengatur kehamilan dapat berupa pemakaian IUD (*intra uterine device*), suntik yang diulang setiap 3 bulan, pil, atau implant.

Kontrasepsi untuk mengakhiri kesuburan berupa tindakan medis operatif, yaitu vasektomi pada laki-laki dan tubektomi pada perempuan. Hal tersebut dapat dilakukan dengan pengikatan, penjepitan, atau pemotongan pada vas deferens pada laki-laki ataupun saluran telur pada perempuan.

Pemakaian alat kontrasepsi hormonal dapat meningkatkan risiko terkena kanker payudara. Alat kontrasepsi hormonal tersebut dapat berupa pil, yaitu pil KB kombinasi dan pil KB mini, suntik, maupun implant atau norplan yang umumnya dikenal dengan istilah susuk KB (Puspitasari, 2008).

Pil KB kombinasi mengandung hormon estrogen dan progesteron untuk mencegah terjadinya ovulasi. Hormon progesteron menghambat sekresi FSH (*follicle stimulating hormone*) sehingga menghambat pematangan sel telur. Hormon estrogen membantu pembentukan endometrium atau membran mukosa yang melapisi dinding uterus. Endometrium tetap terbentuk, namun tidak ada sel telur yang matang sehingga kehamilan tidak dapat terjadi.

Pil KB kombinasi memiliki berbagai macam jenis dan dikemas dengan jumlah yang berbeda pada tiap kemasan, yaitu 20 pil, 21 pil, atau 28 pil pada tiap kemasan. Pil KB kombinasi umumnya dikemas untuk pemakaian selama 21 hari dan diminum oleh akseptor KB setiap hari, dimulai dari hari ke-5 sampai hari ke-25, kemudian berhenti diminum selama beberapa hari sampai mendapat menstruasi. Pemakaian pil KB kombinasi yang dikonsumsi secara teratur merupakan alat kontrasepsi yang sangat efektif dan mudah digunakan.

Efek samping yang mungkin terjadi sebagai akibat dari pemakaian pil KB kombinasi ini adalah sakit kepala, jantung berdebar-debar, peningkatan berat badan, peningkatan tekanan darah, rasa mual, terjadi pendarahan antar menstruasi, penurunan produksi air susu, dan sebagainya. Perempuan yang sebelumnya pernah mengalami serangan jantung, pendarahan otak, nyeri dada, penyumbatan pembuluh darah, kanker payudara, serta gangguan fungsi hati

disarankan untuk tidak memilih pil KB kombinasi sebagai alat kontrasepsi pilihan. Perempuan yang mendekati usia 40 tahun juga disarankan untuk tidak memilih pil KB kombinasi sebagai alat kontrasepsi pilihan karena dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler.

Ada pula berbagai tanda bahwa pemakaian pil KB kombinasi tersebut tidak cocok untuk tubuh sehingga dapat menimbulkan bahaya apabila pemakaiannya dilanjutkan. Tanda tersebut, antara lain adanya pembengkakan atau nyeri pada kaki, kulit atau mata menjadi menguning, terjadi nyeri perut, dada, atau lengan, sakit kepala, sesak nafas, atau terjadi gangguan penglihatan.

Pil KB mini hanya mengandung hormon progesteron dan tidak mengandung hormon estrogen seperti pada pil KB kombinasi. Hormon progesteron pada pil KB mini mengakibatkan endometrium menjadi menipis dan lendir serviks menjadi pekat sehingga sulit dilalui oleh spermatozoa. Tidak adanya kandungan hormon estrogen pada pil KB mini menyebabkan efek samping yang umumnya ditimbulkan oleh pil KB kombinasi menjadi berkurang. Efek samping dari pil KB kombinasi yang dapat ditekan tersebut, antara lain sakit kepala, gangguan kardiovaskuler, tekanan darah tinggi, penurunan produksi air susu, dan sebagainya.

Risiko kehamilan pada pemakaian pil KB mini lebih tinggi bila dibandingkan dengan pil KB kombinasi. Pemakaian pil KB mini juga meningkatkan risiko seorang perempuan untuk mengalami kehamilan di luar kandungan serta lebih sering menyebabkan ketidakaturan pada siklus menstruasi. Pil KB mini tidak disarankan dikonsumsi oleh perempuan yang sedang mengalami pendarahan abnormal dari uterus ataupun perempuan yang pernah mengalami kehamilan di luar kandungan. Pil KB mini sebaiknya hanya diberikan pada perempuan yang sedang menjalani masa laktasi karena alat kontrasepsi ini tidak memiliki efek menurunkan produksi air susu seperti pada pil KB kombinasi.

Alat kontrasepsi berupa suntik merupakan penginjeksian hormon progestin sintetik ke dalam otot sehingga dapat menyebar sedikit demi sedikit melalui aliran darah. Alat kontrasepsi berupa suntik berfungsi untuk mencegah terjadinya kehamilan dengan cara menghambat terjadinya ovulasi, membuat lendir serviks menjadi lebih pekat, serta membuat endometrium menjadi tipis. Suntikan dapat diulang setiap bulan atau setiap tiga bulan sekali.

Alat kontrasepsi berupa suntik memiliki beberapa kelebihan, yaitu bersifat efektif dan

refersibel, tidak mengganggu proses laktasi karena tidak menurunkan produksi air susu, dan sebagainya. Kekurangan dari alat kontrasepsi berupa suntik adalah terjadinya pendarahan yang banyak, gangguan menstruasi, peningkatan berat badan, rasa mual, sakit kepala, dan sebagainya.

Alat kontrasepsi berupa suntik menjadi pilihan dalam beberapa keadaan. Alat kontrasepsi berupa suntik sebaiknya dipilih oleh seorang perempuan apabila pemakaian pil KB meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskuler. Perempuan yang merasa kesulitan dalam menggunakan alat kontrasepsi secara teratur setiap hari atau perempuan yang menganggap bahwa kembalinya kesuburan tidak begitu penting juga dapat disarankan untuk menggunakan alat kontrasepsi berupa suntik.

Pemakaian alat kontrasepsi berupa suntik tidak diperkenankan pada perempuan yang diduga mengalami kehamilan atau pendarahan abnormal dari uterus yang belum diketahui penyebabnya. Alat kontrasepsi berupa suntik juga sebaiknya tidak diberikan pada perempuan dengan riwayat keganasan ataupun gangguan hati.

Implant merupakan alat kontrasepsi yang ditanamkan pada bawah kulit lengan atas bagian dalam dan mengandung progestin levonorgestrel. Implant terdiri dari dua atau enam batang kapsul dan setiap batangnya mengandung obat yang akan berdifusi secara teratur ke dalam peredaran darah. Lama pemakaian implant umumnya adalah lima tahun dan setelah itu kandungannya akan habis sehingga batang implant harus dikeluarkan melalui operasi kecil. Cara kerja implant dalam mencegah kehamilan hampir sama seperti cara kerja alat kontrasepsi berupa suntik, yaitu dengan cara menghambat terjadinya ovulasi, membuat lendir serviks menjadi lebih pekat, serta membuat endometrium menjadi tipis.

Implant memiliki beberapa kelebihan, yaitu bersifat efektif dan refersibel, serta pemakaiannya tidak merepotkan karena hanya dipakai dalam lima tahun sekali. Kekurangan dari alat kontrasepsi berupa implant adalah diperlukannya prosedur pembedahan dalam pemasangan dan pengambilan batang implant tersebut sehingga terkadang perempuan merasa enggan untuk menggunakan alat kontrasepsi berupa implant.

Pemakaian implant dapat disarankan pada perempuan yang tidak ingin memiliki anak lagi atau pada perempuan yang mengalami kesulitan untuk pemakaian alat kontrasepsi secara teratur setiap hari. Perempuan yang tinggal di daerah yang jauh

dari tempat pelayanan kesehatan juga sebaiknya disarankan untuk menggunakan alat kontrasepsi berupa implant.

Pemakaian alat kontrasepsi berupa implant tidak diperkenankan pada perempuan dengan berbagai keadaan seperti pada kontraindikasi pemakaian alat kontrasepsi berupa suntik. Keadaan tersebut, antara lain adanya dugaan bahwa perempuan tersebut mengalami kehamilan atau pendarahan abnormal dari uterus yang belum diketahui penyebabnya. Alat kontrasepsi berupa implant juga sebaiknya tidak diberikan pada perempuan dengan riwayat keganasan ataupun gangguan kardiovaskuler. Apabila terjadi pendarahan yang cukup banyak atau infeksi pada tempat dimasukkannya implant, menandakan bahwa pemakaian implant tersebut dapat membahayakan sehingga sebaiknya segera pergi ke tempat pelayanan kesehatan untuk mendapat penanganan secara tepat (Puspitasari, 2008).

Pemakaian kontrasepsi oral dalam jangka waktu yang lama menyebabkan risiko terkena kanker payudara menjadi semakin meningkat (Depkes RI, 2014). Risiko peningkatan kanker payudara tersebut juga terjadi pada perempuan yang menggunakan terapi hormon, seperti hormon eksogen. Hormon eksogen tersebut dapat menyebabkan peningkatan risiko terkena kanker payudara (Putri, 2009).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, diketahui bahwa pemakaian alat kontrasepsi hormonal memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian kanker payudara pada perempuan di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2013. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nani (2009) yang menyatakan bahwa pemakaian kontrasepsi hormonal tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian kanker payudara.

Pemakaian kontrasepsi hormonal dapat menyebabkan terjadinya peningkatan paparan hormon estrogen pada tubuh (Nani, 2009). Adanya peningkatan paparan hormon estrogen tersebutlah yang dapat memicu pertumbuhan sel secara tidak normal pada bagian tertentu, misalnya payudara.

Usia Menarche

Sistem reproduksi perempuan dikendalikan oleh beberapa hormon. Hipotalamus menyekresikan hormon gonadotropin yang selanjutnya akan merangsang kelenjar pituitari untuk menghasilkan hormon FSH (Rochmah dkk., 2009). Kelenjar pituitari yang terletak di otak bagian bawah akan merangsang ovarium memproduksi hormon

estrogen ketika seorang perempuan telah siap untuk memasuki masa pubertas (Gayatri, 2007). Hormon FSH yang disekresikan oleh kelenjar pituitari tersebutlah yang merangsang pematangan folikel di dalam ovarium sehingga merangsang ovarium menyekresikan hormon estrogen. Hormon estrogen dihasilkan untuk pertama kalinya pada saat seorang perempuan telah siap memasuki masa pubertas, yaitu pada usia sekitar 8 hingga 13 tahun (Suryaningsih dan Sukaca, 2009).

Menstruasi merupakan siklus hidup normal yang akan dilalui oleh seorang perempuan. Siklus menstruasi tersebut berlangsung sekitar 28 hari pada setiap bulan. Sekitar 5 hari pertama pada fase menstruasi, hormon estrogen dan progesteron mengalami penurunan sehingga sel telur yang tidak dibuahi pada lapisan endometrium di uterus mengalami peluruhan bersamaan dengan robeknya endometrium melalui pendarahan, hal tersebut mengakibatkan dinding uterus menjadi sangat tipis (Rochmah dkk., 2009).

Menarche adalah istilah umum ketika seorang perempuan mengalami pendarahan pertama kalinya yang berasal dari uterus atau sering disebut dengan menstruasi pertama kali (Anggraini, 2014). Siklus menstruasi umumnya dialami pertama kali oleh perempuan ketika berusia 10 hingga 16 tahun. Siklus menstruasi setelah seorang perempuan mengalami menstruasi untuk pertama kali (*menarche*) mungkin belum teratur selama satu hingga dua tahun, dan setelah itu akan menjadi teratur seiring dengan terjadinya proses ovulasi yang teratur pula (Gayatri, 2007).

Usia *menarche* yang dini pada seorang perempuan dapat disebabkan oleh berbagai hal, yaitu dipengaruhi oleh faktor genetik, faktor lingkungan, dan faktor gaya hidup yang dapat memicu terjadinya *menarche* dini. Seorang perempuan yang mengalami *menarche* dini kemungkinan akan memiliki anak perempuan yang nantinya juga akan mengalami *menarche* dini. Perempuan yang hidup di daerah perkotaan juga kemungkinan berisiko mengalami *menarche* dini yang lebih tinggi daripada perempuan yang hidup di daerah pedesaan karena adanya keadaan sosial ekonomi yang kompleks (Anggraini, 2014).

Kurangnya aktivitas fisik dan pola makan yang berlebihan sehingga menyebabkan tubuh menjadi gemuk juga dapat meningkatkan risiko seorang perempuan untuk mengalami *menarche*

dini. Pola konsumsi makanan secara berlebihan dapat meningkatkan kerja dari berbagai organ tubuh sebagai suatu bentuk mekanisme tubuh dalam menetralkan keadaan agar keadaan tersebut dapat kembali normal. Adanya peningkatan kerja pada berbagai organ tersebut dapat memberi pengaruh pada organ seksual perempuan untuk bekerja secara maksimal. Pengaruh pada berbagai organ tersebut dapat berupa peningkatan sekresi hormon progesteron, estrogen, LH, dan FSH sehingga salah satu gangguan yang dapat terjadi adalah datangnya siklus menstruasi yang terlalu cepat (Salirawati, 2014).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, diketahui bahwa usia *menarche* memiliki hubungan yang bermakna terhadap kejadian kanker payudara pada perempuan di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2013. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Oktaviana dkk. (2012). Penelitian tersebut menyatakan bahwa usia *menarche* tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap kejadian kanker payudara. Namun hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Rianti dkk (2012), yang menyatakan bahwa usia *menarche* memiliki hubungan yang bermakna terhadap kejadian kanker payudara.

Usia *menarche* yang terlalu dini pada perempuan, yaitu kurang dari 12 tahun menyebabkan paparan hormon estrogen pada tubuh menjadi lebih cepat. Hormon estrogen dapat memicu pertumbuhan sel pada bagian tubuh tertentu secara tidak normal (Dinkes Provinsi Sumatera Barat, 2014). Mekanisme terjadinya kanker payudara oleh paparan estrogen masih belum diketahui secara pasti disebabkan karena stimulasi estrogen terhadap pembelahan sel epitel atau karena disebabkan oleh estrogen dan metabolitnya yang secara langsung bertindak sebagai mutagen sehingga dapat menyebabkan timbulnya sel kanker pada payudara (Sandra, 2011).

Usia *menarche* yang dini juga dapat menyebabkan seorang perempuan mengalami masa menopause yang lebih dini pula. Hal ini menyebabkan paparan hormon estrogen berkurang pada usia yang relatif masih muda, padahal hormon estrogen juga berfungsi untuk mencegah serangan jantung dan melindungi tulang sehingga hal tersebut dapat mengakibatkan peningkatan risiko seorang perempuan untuk mengalami gangguan jantung dan tulang (Salirawati, 2014).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa kedua variabel bebas yang diteliti menunjukkan adanya hubungan yang bermakna dengan kejadian kanker payudara pada perempuan di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2013. Variabel yang mempunyai hubungan yang bermakna terhadap kejadian kanker payudara pada perempuan di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2013 tersebut, yaitu riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal dan usia *menarche*. Selain itu, disimpulkan juga bahwa variabel yang memiliki hubungan bermakna dan berisiko paling besar terhadap kejadian kanker payudara pada perempuan di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2013 adalah usia *menarche*. Usia *menarche* yang terlalu dini, yaitu < 12 tahun terbukti dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara pada perempuan di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2013.

Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, terdapat beberapa masukan kepada pihak yang terkait guna menurunkan risiko terjadinya kanker payudara. Salah satu masukan yang diberikan adalah dengan melakukan upaya pencegahan dalam mengurangi risiko terjadinya *menarche* dini pada perempuan. Upaya tersebut dapat dilakukan dengan menjaga pola makan, yaitu dengan menghindari konsumsi makanan berlemak maupun makanan cepat saji secara berlebihan, serta membiasakan diri melakukan aktivitas fisik secara teratur untuk mencegah terjadinya obesitas yang dapat mempercepat terjadinya *menarche*. Pengawasan terhadap faktor pemicu lain, seperti pengetahuan seksual yang tidak tepat sesuai usia anak juga perlu dilakukan. Pemakaian kontrasepsi hormonal juga perlu dikonsultasikan secara lebih cermat kepada dokter atau bidan yang berkompeten agar pemakaian kontrasepsi hormonal tidak terlalu lama sehingga risiko terjadinya kanker payudara dapat ditekan.

REFERENSI

- Anggorowati, L., 2013. Faktor Risiko Kanker Payudara Wanita. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, Vol. 8, No. 2: 102-108.
- Anggraini, M.T., Hubungan Antara Usia Saat Timbulnya Menarche dengan Usia Saat Terjadinya Menopause Wanita di Kecamatan Kartasura. <http://download.portalgaruda.org/article.php?article=4351&val=426&title=> (sitasi 16 Juli 2014).
- Badan Perencanaan Pembangunan Daerah (Bappeda) Jawa Timur. Kanker Penyebab Kematian Nomor Tujuh di Indonesia. <http://bappeda.jatimprov.go.id/2011/04/03/kanker-penyebab-kematian-nomor-tujuh-di-indonesia/> (sitasi 7 Desember 2013).
- Bahiyatun. (2008) Buku Ajar Asuhan Kebidanan Nifas Normal. Jakarta: EGC. [sitasi 25 Juni 2014]. <http://books.google.co.id/books?id=>
- Damayanti, E. Replikasi DNA dan Abnormalitasnya pada Pertumbuhan Sel Tumor. http://www.academia.edu/5085250/makalah._Replikasi_DNA (sitasi 3 Juli 2014).
- Depkes RI. Buku Saku Pencegahan Kanker Leher Rahim dan Kanker Payudara. <https://docs.google.com/file/d/0Bwq8YAw3QBI-UkNLbDdSQkxQMWM/edit?pli=1> (sitasi 25 Juni 2014).
- Depkes RI. Penderita Kanker Diperkirakan Menjadi Penyebab Utama Beban Ekonomi Terus Meningkat. <http://www.depkes.go.id/index.php?vw=2&id=1937> (sitasi 7 Desember 2013).
- Depkes RI. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007. <http://www.k4health.org/sites/default/files/laporanNasional%20Riskesdas%202007.pdf> (sitasi 7 Desember 2011).
- Dinkes Kota Surabaya, 2011. *Laporan Tahunan Dinas Kesehatan Kota Surabaya Tahun 2011*. Surabaya; Dinkes Kota Surabaya.
- Dinkes Provinsi Jawa Timur. Kegiatan Pengendalian Kanker di Jawa Timur. http://dinkes.jatimprov.go.id/contentdetail/11/3/156/kegiatan_pengendalian_kanker_di_jawa_timur.html (sitasi 5 Oktober 2013).
- Dinkes Provinsi Sumatera Barat. Kenali Gejala Dini Kanker Payudara. <http://dinkes.sumbarprov.go.id/berita-177-penjelasan-lengkap-kanker-payudara.html> (sitasi 26 Juni 2014).
- Gayatri. (2007) Buku Pintar Cewek Pintar. Jakarta: Gagas Media. [sitasi 16 Juli 2014]. <http://books.google.co.id/books?id=>
- Globocan. Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (sitasi 18 Desember 2013).
- Nani, D., 2009. Hubungan Umur Awal Menopause dan Status Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara. *Jurnal Keperawatan Soedirman*, Vol. 4, No. 3: 102–106.

- Noor, N.N., 2008. *Epidemiologi*. Rineka Cipta. Jakarta: 35-287.
- Oktaviana, D.N., E. Damayanthi, dan Kardinah, 2012. Faktor Risiko Kanker Payudara pada Pasien Wanita di Rumah Sakit Kanker “Dharmais”, Jakarta. *Indonesian Journal of Cancer*, Vol. 6, No. 3: 105-111.
- Puspitasari, N., 2008. *Metode Kontrasepsi*. Departemen Biostatistika dan Kependudukan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga. Surabaya: 2-20.
- Putri, N., 2009. *Deteksi Dini Kanker Payudara*. Aura Media. Yogyakarta: 13-48.
- Rianti, E., G.A. Tirtawati, dan H. Novita, 2012. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Risiko Kanker Payudara Wanita. *Journal Health Quality*, Vol. 3, No. 1: 10-23.
- Rochmah, S.N., S. Widayati, dan M. Arif. (2009) Biologi SMA/ MA Kelas XI [sitasi 19 Juli 2014]. <http://download.bse.kemdikbud.go.id/fullbook/20090904004808.pdf>.
- Rumah Sakit Kanker Dharmais. (2002) Penatalaksanaan Kanker Payudara Terkini. [sitasi 29 Juni 2014]. <http://books.google.co.id/books?id>.
- Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr Soetomo, 2014. Data Kunjungan Baru Pasien Rawat Jalan RSUD Dr Soetomo tahun 2013 Wilayah Surabaya. Surabaya; Instansi Teknologi Informasi RSUD Dr Soetomo.
- Salirawati, D., Pengaruh Pola Konsumsi Pangan Terhadap Terjadinya Menstruasi Dini dan Kesiapan Anak dalam Menghadapi Masa Pubertas.http://www.google.co.id/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CBwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fstaff.uny.ac.id%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2FMenstruasi%2520Dini%2520KPP_0.doc&ei=zIPGU7CcGdKVuASc6ID4Bg&usg=AFQjCNHZZBB5U5WI_ffDhrwfc67A4CU3A&sig2=f6wbHjicJWYB1goZWdjOQ&bvm=bv.71126742,d.c2E. (sitasi 16 Juli 2014).
- Sandra, Y., 2011. Melatonin dan Kanker Payudara. *Majalah Kesehatan Pharma Medika*, Vol. 3, No. 2: 286-291.
- Suryaningsih, E.K., dan B.E. Sukaca, 2009. *Kupas Tuntas Kanker Payudara*. Paradigma Indonesia. Yogyakarta: 1-146.

LEMBAR BIMBINGAN PROPOSAL SKRIPSI

Nama Mahasiswa : Imtihanah Prestiwanti
 Nim : 1615371031
 Judul Penelitian : Studi Literatur Hubungan Aktivitas Fisik dan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara
 Pembimbing Utama : Martini SKM., MKM.
 Pembimbing Pendamping : Islamiati AK., MKM.

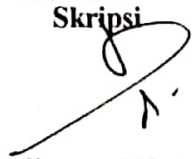
No	Hari/ Tanggal	Materi Bimbingan	Saran/ Perbaikan	Paraf	
				Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
1	Rabu 25/09/2019	Konsultasi Judul	Acc Judul	 Martini SKM, MKM	
2	Kamis 07/11/2019	Konsultasi BAB I	Perbaikan penulisan Latar belakang Tujuan penelitian Manfaat penelitian Ruang lingkup	 Martini SKM, MKM	
3	Senin 11/11/2019	Konsultasi BAB I-II	Perbaikan BAB I-III Tinjauan pustaka Kerangka konsep Definisi oprasional Sampel	 Martini SKM, MKM	
4	Selasa 19/11/2019	Konsultasi BAB I-III	Definisi Oprasional Rumus besar sampel Analisa data	 Martini SKM, MKM	

5	Senin 25/11/2019	Konsultasi BAB I-III	Penulisan Rumusan besar sampel Kuesioner	 Martini SKM, MKM	
6	Selasa 26/11/2019	Konsultasi Judul BAB I-III	Penulisan Tinjauan pustaka Kerangka konsep Kerangka teori		 Islamiati AK, MKM
7	Sabtu 07/12/2019	Konsultasi BAB I-III	Acc	 Martini SKM, MKM	
8	Selasa 10/12/2019	Konsultasi perbaikan BAB I-III	Acc		 Islamiati AK, MKM
9	Selasa 17/12/2019	Konsultasi perbaikan BAB I-III	Acc	 Martini SKM, MKM	
10	Selasa 07/01/2020	Konsultasi perbaikan BAB III	Perbaikan kriteria inklusi dan ekslusi		 Islamiati AK, MKM
11	Senin 13/01/2020	Konsultasi perbaikan BAB III	Perbaikan penulisan		 Islamiati AK, MKM
12	Kamis 16/01/2020	Konsultasi perbaikan BAB III	Acc		 Islamiati AK, MKM

13	Senin 20/04/2020	Konsultasi BAB I-V	Perbaikan Abstrak Ruang lingkup Hasil pembahasan	 Martini SKM, MKM	
14	Senin 27/04/2020	Konsultasi perbaikan BAB I-V	Perbaikan Abstrak Hasil Pembahasan kesimpulan	 Martini SKM, MKM	
15	Senin 27/04/2020	Konsultasi BAB I-V	Perbaikan manfaat Pembahasan dan hasil Kesimpulan Saran		 Islamiati AK, MKM
16	Senin 04/05/2020	Konsultasi perbaikan BAB I-V	Acc uji skripsi	 Martini SKM, MKM	
17	Senin 04/05/2020	Konsultasi perbaikan BAB I-V	Acc uji skripsi		 Islamiati AK, MKM
18	Senin 22/05/2020	Konsultasi perbaikan BAB I-V	Acc	 Martini SKM, MKM	 Islamiati AK, MKM



**Penanggung Jawab
Skripsi**


Sadiman, AK., M.Kes
NIP. 196708031987031001