SKRIPSI

HUBUNGAN PENGGUNAAN KONTRASEPSI HORMONAL DENGAN KEJADIAN KANKER PAYUDARA DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Terapan Kebidanan

PRODI SARJANA TERAPAN KEBIDANAN JURUSAN KEBIDANAN
POLITEKNIK KESEHATAN KEMENTERIAN KESEHATAN
YOGYAKARTA
TAHUN 2018

PERSETUJUAN PEMBIMBING

Skripsi

"HUBUNGAN PENGGUNAAN KONTRASEPSI HORMONAL DENGAN KEJADIAN KANKER PAYUDARA DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA"

Disusun oleh :
DWI WAHYUNING ANGGARINI
NIM. P07124214010

Telah disetujui oleh pembimbing pada tanggal : 24 Juli 2018

Menyetujui,

Pembimbing Utama,	Pembimbing Pendamping,
ANITA RAHMAWATI, SSiT., MPH	MARGONO, SPd., APP., MSc
NIP.197108112002122001	NIP.196502111986021002

Yogyakarta, 10 Agustus 2018

Ketua Jurusan Kebidanan

DR. YUNI KUSMIYATI, SST., MPH
NIP.19760620200212200l

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

"HUBUNGAN PENGGUNAAN KONTRASEPSI HORMONAL DENGAN KEJADIAN KANKER PAYUDARA DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA"

Disusun Oleh:
Dwi Wahyuning Anggarini
NIM. P07124214010

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal: 25 Juli 2018

SUSUNAN DEWAN PENGUJI

Ketua,
Yuliasti Eka P, SST, MPH (.....)
NIP.19810705 200212 2 001

Anggota,
Anita Rahmawati, SSiT., MPH (.....)
NIP.19710811 200212 2 001

Margono, SPd., APP., MSc (.....)
NIP. 19650211 198602 1 002

Yogyakarta, 10 Agustus 2018
Ketua Jurusan Kebidanan

DR. YUNI KUSMIYATI, SST., MPH
NIP.19760620200212 2001

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama	**: Dwi Wahyuning Anggarini**
NIM	**: P07124214010**
Tanda Tangan	:
Tanggal	: 25 Juli 2018

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Poltekkes Kemenkes Yogyakarta, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Dwi Wahyuning Anggarini
NIM	: P07124214010
Program Studi	: Sarjana Terapan Kebidanan
Jurusan	: Kebidanan

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyutujui untuk memberikan kepada Poltekkes Kemenkes Yogyakarta **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty- Free Right*)** atas Skripsi saya yang berjudul:

Hubungan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Yogyakarta

Pada tanggal : 25 Juli 2018

Yang menyatakan

(Dwi Wahyuning Anggarini)

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul "Hubungan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta". Penulisan Skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Terapan Kebidanan pada Program Studi Sarjana Terapan Kebidanan Jurusan Kebidanan Poltekkes Kemenkes Yogyakarta. Skripsi ini terwujud atas bimbingan, pengarahan dan bantuan dari berbagai pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu dan pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Bapak Joko Susilo, SKM, M. Kes. selaku Direktur Poltekkes Kemenkes Yogyakarta
2. Ibu Dr. Yuni Kusmiyati, SST., MPH. selaku Ketua Jurusan Kebidanan Poltekkes Kemenkes Yogyakarta.
3. Ibu Yuliasti Eka Purnamaningrum, SST., MPH selaku Ketua Prodi D-IV Kebidanan Poltekkes Kemenkes Yogyakarta
4. Ibu Anita Rahmawati, SSiT., MPH selaku Pembimbing Utama yang telah memberikan arahan dan masukan sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan lancar.
5. Bapak Margono, SPd., APP., MSc selaku Pembimbing Pendamping, apresiasi yang sebesar-besarnya untuk Bapak yang telah membimbing dengan sabar dalam membimbing penulis.
6. Ibu Heni Puji Wahyuningsih, S.SiT., M.Keb selaku dosen penguji yang telah memberikan arahan dan masukan sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
7. Kepala Direktur RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian.
8. Bagian Pendidikan dan Penelitian serta Instalasi Catatan Medis RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang telah membantu dalam proses penelitian.

9. Orang tua dan keluarga yang telah memberikan bantuan, dukungan material dan moral.
10. Sahabat dan teman-teman yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
11. Semua pihak yang telah terlibat dalam penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Yogyakarta, Juli 2018

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PERSETUJUAN ii
HALAMAN PENGESAHAN iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS v

KATA PENGANTAR vi
DAFTAR ISI viii
DAFTAR TABEL x
DAFTAR GAMBAR xi
DAFTAR LAMPIRAN xii
ABSTRACT xiii
ABSTRAK xiv

BAB I PENDAHULUAN 1
A. Latar Belakang 1
B. Rumusan Masalah 6
C. Tujuan Penelitian 7
D. Ruang Lingkup 7
E. Manfaat Penelitian 8
F. Keaslian Penelitian 8

BAB II TINJAUAN PUSTAKA 12
A. Telaah Pustaka 12
B. Landasan Teori 38
C. Kerangka Konsep 40
D. Hipotesis 40

BAB III METODE PENELITIAN 41
A. Jenis dan Desain Penelitian 41
B. Populasi dan Sampel 43
C. Waktu dan Tempat 46
D. Variabel Penelitian 46
E. Definisi Operasional Variabel 47
F. Jenis dan Teknik Pengumpulan Data 49
G. Instrumen dan Bahan Penelitian 50
H. Prosedur Penelitian 50
I. Manajemen Data 52
J. Etika Penelitian 56
K. Kelemahan Penelitian 56
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 57
A. Hasil Penelitian 57
B. Pembahasan 62

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN 70
A. Kesimpulan 70
B. Saran 71

DAFTAR PUSTAKA 72

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Definisi Operasional Variabel..... 48
Tabel 2. Hubungan Beberapa Variabel dengan Kejadian Kanker Payudara di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta Tahun 2017…….. 58
Tabel 3. Hasil Analisis Faktor yang Paling Mempengaruhi Kejadian Kanker Payudara di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta…….. 61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Konsep 40
Gambar 2. Desain Penelitian *Case Control* 42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Format Pengumpulan Data
Lampiran 2. Permohonan Ijin Studi Pendahuluan RSUD Wates
Lampiran 3. Permohonan Ijin Studi Pendahuluan Kepala Badan Kesatuan Bangsa dan Politik Kabupaten Sleman
Lampiran 4. Permohonan Ijin Studi Pendahuluan RSUD Panembahan Senopati
Lampiran 5. Permohonan Ijin Studi Pendahuluan RSUD Wonosari
Lampiran 6. Surat Ijin Pengambilan Data Studi Pendahuluan RSUD Kota Yogyakarta
Lampiran 7. Surat Ijin Studi Pendahuluan RSUD Wates
Lampiran 8. Permohonan *Ethical Clearance* KEPK FK UGM
Lampiran 9. Permohonan Ijin Penelitian di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta
Lampiran 10. *Ethical Committee Approval* KEPK FK UGM
Lampiran 11. Ijin Penelitian RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

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. *World Health Organization* (WHO) tahun 2013 menjelaskan bahwa insiden kanker meningkat dari 12,7 juta kasus pada tahun 2008 menjadi 14,1 juta kasus pada tahun 2012. Sedangkan jumlah kematian meningkat dari 7,6 juta orang pada tahun 2008 menjadi 8,2 juta orang pada tahun 2012.[1]

Berdasarkan data Riskesdas tahun 2013, prevalensi kanker di Indonesia adalah 1,4 per 1000 penduduk, atau sekitar 330.000 orang. Angka kejadian penyakit kanker menurut data Riskesdas 2013, DIY menempati urutan tertinggi 4,1 %. Kanker tertinggi di Indonesia pada perempuan adalah kanker payudara dan kanker leher Rahim.[2] Berdasarkan estimasi Globocan, *International Agency for Reseacrh on Cancer* (IARC) tahun 2012, insiden kanker payudara sebesar 40 per 100.000 perempuan, kanker leher Rahim 17 per 100.000 perempuan.[3]

Menurut catatan dari Pusat Data dan Informasi (Pusdatin) Kementrian Kesehatan RI pada 2015, prevalensi kanker payudara di Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) menempati peringkat tertinggi se-Indonesia sebesar 2,4%.[4] Jumlah penderita kanker payudara di DIY dari

tahun 2013 sampai 2017 berturut-turut adalah sebanyak 93 kasus untuk rawat inap dan 124 kasus untuk rawat jalan, 96 kasus di rawat inap dan 94 kasus di rawat jalan, 218 kasus di rawat inap dan 395 kasus di rawat jalan, 103 kasus di rawat inap dan 54 kasus di rawat jalan, kemudian mengalami peningkatan

menjadi 621 kasus di rawat inap dan 1081 kasus di rawat jalan pada Januari-September 2017.[5]

Berdasarkan hasil studi pendahuluan, jumlah pasien rawat inap kanker payudara di RSUD Kota Yogyakarta pada tahun 2015 sebanyak 27 kasus dan terjadi peningkatan pada tahun 2016 menjadi 67 kasus. Kemudian terjadi peningkatan lagi pada tahun 2017 menjadi 105 kasus kanker payudara. Di Kabupaten Bantul, dari data yang diperoleh dari RSUD Panembahan Senopati, jumlah kanker payudara pada tahun 2016 sebanyak 22 kasus dan pada tahun 2017 sebanyak 15 kasus. Di Kabupaten Sleman, data dari RSUD Sleman pada tahun 2016 terdapat 16 kasus dan pada tahun 2017 terdapat 13 kasus. Kemudian di Kabupaten Gunung Kidul data yang diperoleh dari RSUD Wonosari pada tahun 2014 terdapat 18 kasus kanker payudara dan pada tahun 2015 terdapat 3 kasus kanker payudara. Di Kabupaten Kulon Progo, data yang diperoleh dari RSUD Wates, jumlah kasus kanker payudara pada tahun 2015 sebanyak 52 kasus, pada tahun 2016 sebanyak 54 kasus, dan pada tahun 2017 terjadi peningkatan menjadi 59 kasus.

Kanker payudara adalah penyakit yang serius. Meski beberapa jenis kanker payudara dapat disembuhkan terutama pada tahap awal, pengobatan bisa berlangsung lama dan sulit. Dampak kanker payudara antara lain, jika tidak segera ditangani maka sel–sel kanker tersebut akan menyebar ke organ tubuh lainnya dan menyebabkan komplikasi. Hal ini sangat berbahaya dan dapat mengancam kehidupan penderitanya. Jika beberapa waktu yang lalu pernah

mengalami penyakit kanker payudara, ada kemungkinan sel kanker yang tadinya sudah hilang kemudian muncul kembali dan menyebabkan penyakit kanker payudara tersebut menyerang kembali. Penderita kanker payudara secara psikis tentunya akan mengalami guncangan. Hal tersebut sangat berdampak bagi kehidupannya dan keluarganya.

Penyebab spesifik kanker payudara masih belum diketahui, tetapi menurut Moningkey dan Kodim terdapat banyak faktor risiko yang diperkirakan mempunyai pengaruh terhadap terjadinya kanker payudara, di antaranya faktor reproduksi, penggunaan hormon, obesitas, konsumsi lemak, radiasi, riwayat keluarga dan faktor genetik.[6] Dari hasil analisis diketahui bahwa umur, menggunakan pil kontrasepsi, dan menopause merupakan faktor risiko tumor payudara. Pertumbuhan jaringan payudara dipengaruhi oleh beberapa hormon, yaitu hormon prolaktin, hormon pertumbuhan, hormon progesteron, serta hormon estrogen.[7] 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.[8,9]

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Marice Sihombing dan Aprildah Nur Sapardin tahun 2014 tentang Faktor Risiko Tumor Payudara pada Perempuan Umur 25-65 Tahun di Lima Kelurahan Kecamatan Bogor Tengah, diketahui proporsi tumor payudara pada perempuan di lima kelurahan,

Kecamatan Bogor Tengah sebesar 3,4%. Faktor risiko yang berhubungan dengan tumor payudara adalah umur, pil kontrasepsi, dan menopause.[10] Hasil penelitian yang hampir serupa juga diperoleh dari penelitian Gusti Ayu Triara Dewi dan Lucia Yovita Hendrati tahun 2013 yang dilakukan di RSUD Dr Soetomo, bahwa pemakaian alat kontrasepsi hormonal dan usia *menarche* mempunyai hubungan yang signifikan terhadap kejadian kanker payudara pada perempuan di RSUD Dr Soetomo tahun 2013.[8]

Berbeda dengan hasil penelitian oleh Cici Priyatin tahun 2013 tentang Faktor Risiko yang Berpengaruh terhadap Kejadian Kanker Payudara Di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa risiko usia *menarche* adalah 2.638, usia kehamilan pertama adalah 1.694, paritas sebesar 4.535, riwayat pemberian ASI 2.118, durasi penggunaan kontrasepsi hormonal adalah 0,576, dan riwayat keluarga 6,938 . Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa faktor risiko paling berpengaruh terhadap kanker payudara adalah riwayat keluarga.[11]

Penelitian lain menemukan faktor lain yang meningkatkan risiko kanker payudara yaitu obesitas. Penelitian tersebut dilakukan oleh Pamela J. Goodwin tahun 2016 dengan Judul *Obesity and Breast Cancer Outcomes: How Much Evidence Is Needed to Change Practice.* Hasil penelitian mengatakan bahwa obesitas meningkatkan risiko kanker payudara.[12] Hal tersebut didukung oleh hasil penelitian James D. Yager tahun 2006 tentang Mekanisme Estrogen

Karsinogenesis pada Penyakit Kanker Payudara, salah satu faktor ini adalah obesitas, yang mungkin terkait dengan peningkatan produksi estrogen oleh aktivitas aromatase pada jaringan adiposa payudara.[13]

Dalam kehidupan sehari-hari, estrogen dan progesteron 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. Cakupan peserta KB baru di Indonesia menurut jenis kontrasepsi tahun 2016, penggunaan kontrasepsi hormonal sebanyak 86,07 % dan non-hormonal sebanyak 13,92 %. Kemudian cakupan peserta KB aktif hormonal sebanyak 81,97 % dan non-hormonal sebanyak 18,02 %. [14] Proporsi peserta KB Aktif menurut jenis kontrasepsi dan kabupaten DIY tahun 2014, pengguna kontrasepsi hormonal sebanyak 27,9 % dan kontrasepsi non-hormonal sebanyak 70,4 %. Pada tahun 2015 terjadi penurunan untuk pengguna kontrasepsi hormonal menjadi 24,6 % sedangkan pengguna kontrasepsi non-hormonal terjadi peningkatan menjadi 74 %.[15]

Dari hasil studi pendahuluan di beberapa rumah sakit di Kabupaten DIY, penanganan penderita kanker payudara tidak dilakukan di rumah sakit tingkat kabupaten, tetapi dilakukan rujukan ke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Jumlah penderita kanker payudara di RSUP Dr. Sardjito cukup banyak dan rumah sakit tersebut menangani kasus kanker payudara. Sehingga, peneliti mengambil lokasi penelitian di RSUP Dr. Sardjito. Selain itu, data-data yang diperlukan untuk penelitian juga tersedia di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Dari beberapa hasil penelitian di atas, terdapat beberapa faktor risiko yang menyebabkan kanker payudara. Di antara faktor risiko yang ada, salah satunya adalah pengaruh penggunaan kontrasepsi hormonal yang mengandung hormon estrogen dan progesteron. Secara nasional, penggunaan kontrasepsi hormonal masih tinggi dibandingkan kontrasepsi non-hormonal. Sedangkan di DIY, proporsi pengguna kontrasepsi hormonal terjadi penurunan, tetapi prevalensi kanker payudara meningkat. Maka, peneliti ingin mengetahui hubungan penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan data yang telah dijelaskan sebelumnya, penulis tertarik untuk meneliti faktor risiko kanker payudara yang berhubungan dengan pengaruh paparan hormon estrogen dan progesteron pada tubuh terhadap kejadian kanker payudara. Penulis memilih variabel yang berkaitan dengan paparan hormon estrogen dan progesteron dalam tubuh, yaitu pemakaian kontrasepsi hormonal. Sehingga pertanyaan penelitian ini adalah "Apakah ada hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara?"

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Diketahui hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara.

2. Tujuan Khusus

a. Mengetahui tingkat paparan penggunaan kontrasepsi hormonal pada wanita yang menderita kanker payudara dan tidak menderita kanker payudara.
b. Mengetahui hubungan penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara dan hubungan usia, usia *menarche*, obesitas, dan paritas dengan kejadian kanker payudara.
c. Mengetahui faktor yang paling mempengaruhi kejadian kanker payudara.

D. Ruang Lingkup

Ruang lingkup penelitian ini adalah pelaksanaan pelayanan kebidanan pada kesehatan reproduksi.

E. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu sumber informasi dan menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya, terutama mengenai faktor risiko penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara.

2. Manfaat Praktis

a. Bagi Bidan dan Tenaga Kesehatan Lain

Bagi Bidan dan tenaga kesehatan lain di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, penelitian ini berguna untuk memberikan informasi tentang faktor risiko penggunaan kontrasepsi hormonal untuk kejadian kanker payudara, sehingga dapat memberikan pilihan rasional penggunaan kontrasepsi.

b. Bagi Perempuan Akseptor KB/Calon Akseptor KB

Sebagai masukan dan informasi kepada perempuan akseptor KB/calon akseptor KB agar dapat memilih kontrasepsi yang berisiko kecil terhadap kejadian kanker payudara.

c. Bagi peneliti selanjutnya

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi dan wawasan kesehatan, khususnya tentang faktor risiko penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara. Penelitian ini juga diharapkan dapat berguna untuk penelitian selanjutnya.

F. Keaslian Penelitian

1. Penelitian oleh Gusti Ayu Triara Dewi dan Lucia Yovita Hendrati tentang Risiko Kanker Payudara Berdasar Riwayat Pemakaian Kontrasepsi Hormonal dan Usia menarche pada tahun 2013. Jenis penelitian ini adalah *observasional analitic*. Desain penelitian menggunakan *Case control study*. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *simple random sampling*. Analisis dengan menggunakan uji regresi logistik ganda. Hasil analisis dengan menggunakan uji regresi logistik ganda (α=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.[8]
2. Penelitian oleh Ditya Ayu Intan Setiowati, Eddy Herman Tanngo, dan Roostantia Indrawati Soebijanto. Dengan judul Hubungan antara Pemakaian KB Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara di Poli Onkologi Satu Atap

RSUD Dr. Soetomo, Februari–April 2015. Jenis penelitian ini adalah analisis observasional dengan studi kasus kontrol. Dengan analisis multivariat regresi logistik. 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.[16]

3. Penelitian oleh Putri Adinie Esca Nissa, Hidayat Widjajanegara, dan Wida Purbaningsih pada tahun 2016 yang berjudul Kontrasepsi Hormonal sebagai Faktor Risiko Kanker Payudara di RSUD Al-Ihsan Bandung. Metode penelitian ini observasi analitik melalui pendekatan *case control study*. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara *simple random sampling*. Analisis data dilakukan secara univariat dan bivariat. Dengan uji *Chi-square* pada derajat kepercayaan 95% dan p≤0,05. 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.[17]

4. Penelitian oleh Urban Margaret dengan judul *Injectable and Oral Contraseptive Use and Cancers of the Breast, Cervix, Ovary, and Endometrium in Black South African Women : Case-Control Study*. Penelitian ini menggunakan studi kasus kontrol yang membandingkan penggunaan kontrasepsi pada pasien dengan kanker payudara, ovarium, dan endometrium. Sampel kasus adalah wanita dengan diagnosis kanker payudara, serviks, ovarium, dan endometrium. Sedangkan sampel kontrolnya adalah wanita yang didiagnosis dengan kanker yang tidak berhubungan dengan kontrasepsi oral atau injeksi. Pengambilan data melalui kuesioner dan wawancara kepada responden. Variabel independen adalah penggunaan kontrasepsi hormonal. Variabel dependen adalah kejadian kanker payudara, serviks, ovarium, dan endometrium. Variabel *confounding* yaitu usia, tahun didiagnosis kanker, tingkat pendidikan, merokok, konsumsi alkohol, paritas, usia saat pertama kali melahirkan, dan jumlah pasangan seksual. Hasil penelitian menunjukkan bahwa risiko kanker payudara meningkat secara signifikan pada pengguna kontrasepsi oral atau injeksi (OR 1,66; 95 % CI; 1,28-2,16; hal 0,001). [18]

Perbedaan dengan penelitian yang dilakukan yaitu tempat dan waktu penelitian, subyek penelitian, pengumpulan data dilakukan melalui data sekunder dari rekam medik pasien. Sedangkan penelitian oleh keempat

peneliti di atas, data diperoleh melalui pengisian kuesioner yang dilakukan dengan melakukan wawancara langsung kepada responden dan juga melalui data sekunder yang diperoleh dari rekam medik pasien. Pengambilan sampel dalam penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling* dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Variabel independen dari penelitian ini adalah jenis kontrasepsi dan variabel dependen adalah kejadian kanker payudara. Variabel luar adalah usia, usia *menarche*, obesitas, dan paritas.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Kanker Payudara

a. Definisi Kanker Payudara

Kanker payudara atau *Carsinoma Mammae* adalah pertumbuhan sel yang tidak terkendali pada kelenjar penghasil susu (lobular), saluran kelenjar dari lobular ke puting payudara (duktus), dan jaringan penunjang payudara yang mengelilingi lobular, duktus, pembuluh darah

dan pembuluh limfe, tetapi tidak termasuk kulit payudara.[19] Kanker payudara adalah keganasan pada sel-sel yang terdapat pada jaringan payudara, bisa berasal dari komponen kelenjarnya (epitel saluran maupun lobulusnya) maupun komponen selain kelenjar seperti jaringan lemak, pembuluh darah, dan persarafan jaringan payudara.[20] Disebut kanker payudara ketika sejumlah sel di dalam payudara tumbuh dan berkembang dengan tidak terkendali. Kanker payudara merupakan suatu kondisi dimana sel telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga terjadi pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali yang terjadi pada jaringan payudara. Kanker payudara pada umumnya menyerang pada kaum wanita, tetapi tidak menutup kemungkinan juga dapat menyerang kaum laki-laki, walaupun kemungkinan menyerang kaum laki-laki itu sangat kecil sekali yaitu 1:1000. Kanker payudara adalah salah satu jenis kanker yang juga menjadi penyebab kematian terbesar kaum wanita di dunia, termasuk Indonesia.[21]

b. Gejala Klinis Kanker Payudara

Pada tahap awal kanker payudara, biasanya kita tidak merasakan sakit atau tidak ada tanda-tandanya sama sekali. Namun, ketika tumor semakin membesar, gejala-gejala di bawah ini mungkin muncul[22] :

1) Benjolan yang tidak hilang atau permanen, biasanya tidak sakit dan terasa keras bila disentuh atau penebalan pada kulit payudara atau sekitar ketiak.
2) Perubahan ukuran atau bentuk payudara.
3) Kerutan pada kulit payudara
4) Keluarnya cairan dari payudara, umumnya berupa darah.
5) Pembengkakan atau adanya tarikan pada puting susu.

c. Penyebab Kanker Payudara

1) Faktor reproduksi

a) Usia *Menarche*

Menarche dini atau menstruasi pertama pada usia relatif muda (<12 tahun) berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Risiko kanker payudara menurun sekitar 10% setiap 2 tahun keterlambatan usia menarche. Butler dkk meneliti hubungan antara usia *menarche*, siklus ovulasi yang lebih dini, dan siklus reproduksi yang pendek, terhadap peningkatan risiko kanker payudara dalam 1505 kontrol dan 1647 kasus. Didapatkan bahwa pada usia *menarche* yang lebih muda (<12tahun) terdapat peningkatan risiko kanker payudara (OR = 1,5). [23]

Sekitar usia 12 tahun, hormon pencetus gonadtrophin (GnRH) mulai dihasilkan kelenjar pituitary secara bergelombang, yang terjadi setiap 90 menit. Gelombang GnRH mempunyai efek

sangat besar pada kematangan seksual seorang gadis remaja. Hormon itu mencapai kelenjar pituitary dan menyebabkan sel - sel istemewa tertentu menghasilkan dua hormon mempengaruhi indung telur berisi cairan yang dinamai folikel. Usia gadis remaja pada waktu pertama kali mendapat menstruasi (menarche) bervariasi lebar, yaitu antara 10-16 tahun, tetapi rata-ratanya 12,5 tahun. Berdasarkan penelitian, menarche yang terjadi pada usia yang lebih awal (<12 tahun) dapat meningkatkan risiko seorang wanita untuk terkena kanker payudara. Ketika seorang wanita mengalami menstruasi lebih awal, rentang waktu antara perkembangan payudara dengan kehamilan cukup bulan pertama kali biasanya lebih lama dari pada wanita yang menstruasi kemudian. Selama waktu ini, jaringan payudara immatur, lebih aktif dan rentan terhadap pengaruh hormon.[24]

Usia *menarche* di Indonesia berdasarkan Batubara *et al*, 2010 yang dilakukan pada 4145 perempuan dari 7 kota di Indonesia adalah usia *menarche* normal 12-14 tahun dengan rata-rata usia *menarche* 12 tahun.[25] *Menarche* dini merupakan menstruasi pertama yang dialami seorang wanita subur pada usia di bawah 12 tahun. Kondisi *menarche* dini karena mendapat produksi hormon estrogen lebih banyak dibanding wanita lain

pada umumnya sehingga berisiko dengan beberapa penyakit seperti kanker payudara, mioma uteri dan kanker ovarium.[26]

b) Usia kehamilan pertama

Risiko kanker payudara menunjukkan peningkatan seiring dengan peningkatan usia mereka saat kehamilan pertama atau melahirkan anak pertama pada usia relative lebih tua (>35 tahun). Ini diperkirakan karena adanya rangsangan pematangan dari sel-sel pada payudara yang diinduksi oleh kehamilan, yang membuat sel-sel ini lebih peka terhadap transformasi yang bersifat karsinogenik.[23]

c) Paritas

Efek dari jumlah paritas terhadap risiko kanker payudara telah lama diteliti. Dalam suatu studi meta-analisis melaporkan bahwa pada wanita nullipara atau belum pernah melahirkan mempunyai risiko untuk berkembang menjadi kanker payudara.[23] Nullipara dapat meningkatkan risiko perkembangan kanker payudara karena lebih lama terpapar dengan hormon estrogen dibandingkan wanita yang memiliki anak. Adanya tingkat estrogen yang lebih tinggi pada wanita mengembangkan risiko kanker payudara dibandingkan wanita yang tidak terkena kanker payudara. Kadar hormon estrogen yang tinggi selama masa reproduktif wanita, terutama jika tidak diselingi oleh perubahan

hormonal pada kehamilan, tampaknya meningkatkan peluang tumbuhnya sel-sel yang secara genetik telah mengalami kerusakan dan menyebabkan kanker.[27]

d) Menyusui

Byers dkk melaporkan adanya efek yang bersifat protektif dari menyusui terhadap kanker payudara. Sementara itu, Lipworth dkk menemukan bahwa waktu menyusui yang lebih lama mempunyai efek yang lebih kuat dalam menurunkan risiko kanker payudara. Sebab dari efek protektif menyusui ini dikarenakan adanya penurunan level estrogen dan sekresi bahan-bahan karsinogenik selama menyusui. [23]

Seorang wanita yang telah menyusui satu anak atau lebih memiliki risiko lebih rendah daripada wanita yang tidak pernah menyusui. Hal ini disebabkan karena hormon kehamilan dan menyusui berkembang dan melakukan diferensiasi terhadap sel payudara dengan cara-cara yang sangat protektif.[10] Menurut penelitian yang lainnya, dikatakan juga bahwa wanita yang menyusui menurunkan risiko kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang tidak menyusui.

2) Obesitas

Status obesitas ditunjukkan dengan besarnya Indeks Masa Tubuh (IMT). Menurut Depkes RI, batas ambang IMT ditentukan

dengan merujuk ketentuan FAO/WHO. Batas ambang IMT normal untuk Indonesia adalah 18,5 – 25,0. Jadi, dikatakan obesitas jika IMT >25. Obesitas telah lama diteliti sebagai faktor risiko perkembangan kanker payudara. Obesitas berhubungan dengan penurunan risiko kanker pada pramenopause dan peningkatan risiko kanker payudara selama masa pascamenopause.[23]

Obesitas telah dikaitkan dengan peningkatan risiko paling banyak kanker dan hasil buruk kanker payudara. Asupan lemak diet juga dapat mempengaruhi hasil kanker payudara. *The Women's Intervention Nutrition Study* melaporkan bahwa pengacakan untuk diet rendah lemak (terkait dengan penurunan berat badan yang sederhana) secara signifikan memperbaiki kelangsungan hidup bebas kambuh pada tahap awal kanker payudara.[12]

Tampaknya, di antara wanita pramenopause terjadi hubungan kebalikan antara obesitas dan kanker payudara, sementara pada wanita pascamenopause, IMT yang lebih tinggi dihubungkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Hal ini berhubungan dengan kenyataan bahwa estrogen pada wanita pascamenopause yang dihubungkan dengan perkembangan dan kemajuan kanker payudara, disintetiskan dari androgen di jaringan lemak. [28]

Setelah menopause, ketika ovarium berhenti memproduksi hormon estrogen, jaringan lemak merupakan tempat utama dalam

produksi estrogen endogen. Oleh karena itu, wanita dengan berat badan berlebih dan BMI yang tinggi, mempunyai level estrogen yang tinggi. Obesitas juga berkaitan dengan rendahnya jumlah SHBG yang berperan dalam peningkatan jumlah estradiol. [23]

3) Umur/Usia

Beberapa hasil penelitian melaporkan risiko tumor/kanker payudara meningkat sejalan dengan bertambahnya umur, kemungkinan kanker payudara berkembang pada umur di atas 40 tahun.[10] Banyaknya pasien yang berusia 40 tahun ke atas dikarenakan pada usia ini risiko terkena kanker payudara semakin besar. Usia rata-rata 40 tahun (±5) tahun, ovarium wanita kurang reseptif terhadap efek FSH dan LH. Efeknya sekresi estrogen menurun dan berfluktuasi, sehingga anovulasi menjadi lebih sering yang menyebabkan gangguan menstruasi pada beberapa wanita dalam tahun-tahun sebelum menopause.[27]

Menurut *Cancer Research of UK*, seiring waktu sel-sel dalam tubuh kita bisa menjadi rusak. Seiring bertambahnya usia, kerusakan ini menumpuk, dan dapat menyebabkan kanker. Setelah sel-sel rusak, mereka mungkin mulai tumbuh dan berkembang biak lebih dari biasanya, membentuk pertumbuhan yang disebut tumor. Ini adalah awal dari kanker. Semakin bertambah usia seorang perempuan, semakin besar kemungkinan terserang kanker payudara. Usia

perempuan yang lebih sering terkena kanker payudara adalah di atas usia 40 tahun, yang disebut dengan "*cancer age group*". Meskipun demikian, tidak berarti perempuan di bawah usia tersebut tidak mungkin terkena kanker kayudara, hanya kejadiannya memang lebih jarang dibandingkan dengan perempuan usia di atas 40 tahun. [28]

Kanker payudara mulai berkembang pesat saat umur 40-49 tahun sebelum wanita memasuki usia 50 tahun ke atas, sedangkan risiko kanker payudara sendiri berkembang sampai usia 50 tahun dengan perbandingan peluang 1 di antara 50 wanita. [30,31] Distribusi penderita kanker payudara menurut umur di dapatkan data bahwa frekuensi tertinggi pada golongan umur 40-49 tahun sebanyak 61 kasus (43%) dan terendah golongan umur 80-90 tahun sebanyak 1 kasus (0,6%).[32]

4) Riwayat Keluarga dan Faktor Genetik

Pada kanker payudara telah diketahui beberapa gen yang dikenali mempunyai kecenderungan untuk terjadinya kanker payudara yaitu gen BRCA 1 dan BRCA 2.[23] Riwayat keluarga merupakan komponen yang penting dalam riwayat penderita yang

akan dilaksanakan screening untuk kanker payudara. Terdapat peningkatan risiko keganasan ini pada wanita yang keluarganya menderita kanker payudara. Pada studi genetik ditemukan bahwa kanker payudara berhubungan dengan gen tertentu. Apabila terdapat BRCA 1, yaitu suatu gen suseptibilitas kanker payudara sebesar 60% pada umur 50 tahun dan sebesar 85% pada umur 70 tahun.[6]

5) Faktor Hormon (Endokrin)

a) Faktor Endogen

Telah diketahui bahwa faktor risiko yang penting dalam pertumbuhan kanker payudara pada wanita adalah paparan hormon endogen selama hidupnya. Menopause sebelum usia 50 tahun menunjukkan penurunan risiko kanker payudara (OR = 0,60). Faktor-faktor seperti menstruasi dini dan menopause pada usia lajut merupakan faktor risiko yang berperan dalam pertumbuhan kanker payudara.[23]

b) Faktor Eksogen (Kontrasepsi hormonal)

Kebanyakan kontrasepsi hormonal mengandung estrogen dan gestagen sintetik, tetapi ada juga kontrasepsi hormonal yang mengandung gestagen saja. Kebanyakan jenis hormon yang terkandung dalam kontrasepsi hormonal adalah jenis hormon sintetik, kecuali yang terkandung dalam *Depo Medroxyprogesterone Acetate* (DMPA) yang jenis hormonnya

adalah jenis progesteron alamiah. Sediaan yang mengandung progesteron saja dapat berupa pil, depo dalam bentuk injeksi, AKDR, atau implant.[33]

Kontrasepsi oral yang mengandung progesteron saja adalah minipil. Saat ini telah tersedia jenis kontrasepsi injeksi yang mengandung estrogen dan progesteron. Minipil, meskipun mengandung gestagen saja juga merupakan faktor risiko terkena kanker payudara, karena minipil tidak begitu efektif menekan produksi estrogen. Sediaan depo gestagen menekan produksi estrogen di ovarium, tetapi tetap saja tidak memiliki khasiat protektif terhadap terjadinya kanker payudara. Bila pada penggunaan pil kontrasepsi ditemukan kanker payudara, pertumbuhannya dipengaruhi oleh estrogen.[33]

Selama periode penggunaan kontrasepsi oral, wanita mempunyai risiko 24% lebih tinggi terhadap kanker payudara. Jika wanita berhenti menggunakan kontrasepsi oral, risiko tersebut berangsur-angsur akan berkurang, dan setelah 10 tahun risikonya akan sama dengan wanita yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi oral.[33]

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral dikaitkan dengan peningkatan risiko pramenopause kanker payudara pada umumnya dengan OR (1,19)

dan 95% CI (1,09-1,29) dan berbagai pola yang digunakan.[34,35] Peneliti lain berpendapat bahwa kadar estrogen itu meningkat pada wanita yang menerima estrogen eksogen dalam bentuk kontrasepsi oral atau Terapi Sulih Hormon.[32,34] Apalagi ada kesepakatan umum bahwa risiko yang terkait dengan kontrasepsi oral dan Terapi Sulih Hormon tergantung pada durasi paparan, paling rendah pada wanita yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi oral atau Terapi Sulih Hormon.[34, 36]

Studi kohort yang dilakukan oleh Gabrick, melaporkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral berhubungan dengan peningkatan risiko kanker yang signifikan (RR = 3,3).[23] Penelitian yang dilakukan oleh Yahua Zhong tentang hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral sebagai faktor risiko kanker payudara triple-negatif: Tinjauan sistematis dan Meta-analisis menunjukkan bahwa wanita yang menggunakan kontrasepsi oral berisiko lebih besar terhadap *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) dibandingkan dengan wanita yang tidak. Kesimpulan ini menunjukkan bahwa wanita yang menggunakan kontrasepsi oral harus diperiksa lebih dekat dengan skrining kanker payudara, karena mereka dapat memanfaatkan strategi pencegahan dan deteksi dini.[37] Risiko kanker payudara meningkat secara signifikan (OR 1,66,95% CI 1,28-2,16,hal,0,001) pada wanita yang pernah

menggunakan kontrasepsi oral atau suntik dalam 10 tahun sebelumnya.[38]

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Soroush dkk. 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.[39,40]

Ada sedikit peningkatan risiko pada wanita yang mengonsumsi pil KB. Risiko ini bersifat sementara dan hilang setelah 10 tahun berhenti mengonsumsi pil KB.[10] Pada saat ini, umumnya pil mengandung 30-50 mcg estrogen dan 1 mg atau kurang progeteron. Efek estrogenik, progestational dan androgenik dari pil oral mempunyai pengaruh pada organ-organ dan jaringan-

jaringan tubuh tertentu (kulit, uterus, ovarium, otak, payudara, arteri, vena, dan lain-lain). [6]

Perubahan-perubahan yang terjadi pada tubuh selama penggunaan kontrasepsi hormonal yaitu, semua organ tubuh wanita yang berada di bawah pengaruh hormon seks tentu dengan sendirinya akan dipengaruhi oleh kontrasepsi hormonal. Pada organ-organ tersebut akan terjadi perubahan-perubahan tertentu, yang terjadinya sangat tergantung pada dosis, jenis hormon, dan lama penggunaannya. Organ-organ tubuh yang paling banyak mendapat pengaruh kontrasepsi hormonal adalah endometrium, myometrium, serviks, dan payudara.[33]

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.[17,41] 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.[17,13,41]

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. [17,13,41]

d. Stadium Kanker Payudara

1) Stadium 0

Pada stadium ini sel kanker payudara tetap di dalam kelenjar payudara, tanpa invasi ke dalam jaringan payudara normal yang berdekatan.[23]

2) Stadium I

Terdapat tumor dengan ukuran 2 cm atau kurang dan batas yang jelas (kelenjar getah bening normal).[23]

3) Stadium IIA

Tumor tidak ditemukan pada payudara tetapi sel-sel kanker ditemukan di kelenjar getah bening ketiak, atau tumor dengan ukuran 2 cm atau kurang dan telah menyebar ke kelenjar getah bening ketiak/aksiler, atau tumor yang lebih besar dari 2 cm, tetapi tidak lebih besar dari 5 cm dan belum menyebar ke kelenjar getah bening.[23]

4) Stadium IIB

Tumor dengan ukuran 2-5 cm dan telah menyebar ke kelenjar getah bening yang berhubungan dengan ketiak, atau tumor yang lebih besar dari 5 cm tetapi belum menyebar ke kelenjar getah bening ketiak. [23]

5) Stadium IIIA

Tidak ditemukan tumor di payudara. Kanker ditemukan di kelenjar getah bening ketiak yang melekat bersama atau dengan struktur lainnya, atau kanker ditemukan di kelenjar getah bening di dekat tulang dada, atau tumor dengan ukuran berapapun yang telah menyebar ke kelenjar getah bening ketiak, terjadi pelekatan dengan

struktur lainnya, atau kanker ditemukan di kelenjar getah bening di dekat tulang dada. [23]

6) Stadium IIIB

Tumor dengan ukuran tertentu dan telah menyebar ke dinding dada dan atau kulit payudara dan mungkin telah menyebar ke kelenjar getah bening ketiak yang terjadi perlekatan dengan struktur lainnya, atau kanker mungkin telah menyebar ke kelenjar getah bening di dekat tulang dada. Kanker payudara berinflamasi dipertimbangkan paling tidak pada tahap IIIB. [23]

7) Stadium IIIC

Ada atau tidak tanda kanker di payudara atau mungkin telah menyebar ke dinding dada dan atau kulit payudara dan kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening baik di atas atau di bawah tulang belakang dan kanker mungkin telah menyebar ke kelenjar getah bening ketiak atau ke kelenjar getah bening di dekat tulang dada. [23]

8) Stadium IV

Kanker telah menyebar atau metastasis ke bagian lain dari tubuh.[23]

2. Kontrasepsi Hormonal

Di bawah pengaruh hipotalamus, hipofisis mengeluarkan hormon gonadotropin *Follicle Stimulating Hormone* (FSH), *Luteinizing Hormone* (LH). Hormon-hormon ini dapat merangsang ovarium untuk membuat estrogen dan progesteron. Dua hormon yang terakhir ini menumbuhkan

endometrium pada waktu daur haid, dalam keseimbangan yang tertentu menyebabkan ovulasi, dan penurunan kadarnya mengakibatkan desintegrasi endometrium dan haid. Penyelidikan lebih lanjut menunjukkan bahwa baik estrogen maupun progesteron dapat mencegah ovulasi. Pengetahuan ini menjadi dasar untuk menggunakan kombinasi estrogen dan progesteron sebagai cara kontrasepsi dengan jalan mencegah ovulasi.[42]

a. Hormon yang Terdapat dalam Kontrasepsi

1) Estrogen sintetik

Estrogen alamiah seperti estradiol jarang digunakan sebagai bahan kontrasepsi hormonal karena hormon jenis ini cepat sekali diserap oleh usus dan mudah dihancurkan oleh hati. Agar tidak mudah dihancurkan oleh hati maka ditambah gugus etinil pada C 17, sehingga terbentuklah jenis estrogen sintetik dengan nama etinilestradiol. Etinilestradiol sangat sulit dimetabolisme oleh hati dan waktu paruhnya di dalam darah pun cukup lama. Semua jenis kontasepsi oral yang dewasa ini digunakan mengandung estrogen sintetik jenis etinilestradiol.[33]

Dalam memilih suatu pil kontrasepsi, pilihlah sediaan yang mengandung dosis estrogen rendah (20μ). Istilah dosis rendah bukan berarti tidak memiliki kehandalan yang tinggi, tetapi lebih dimaksudkan untuk mengurangi efek samping yang mungkin dapat

terjadi. Estrogen dosis tinggi baru digunakan bila pada penggunaan dosis rendah pasien mengeluh perdarahan sela. Kepada pasien perlu dijelaskan bahwa penggunaan estrogen dosis tinggi selalu dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan.[33]

2) Gestagen sintetik

Gestagen adalah hormon steroid yang menyebabkan terjadinya transformasi sekretorik pada endometrium dan memiliki fungsi mempertahankan kehamilan. Gestagen sintetik umumnya digunakan dalam kontrasepsi oral dapat berasal dari turunan progesteron dan turunan testosteron. Yang paling banyak digunakan sebagai kontrasepsi oral maupun sebagai bagian dari kontrasepsi oral adalah progesteron turunan testosteron yang disebut juga sebagai progesteron sintetik.[33]

Proses metabolisme gestagen jenis ini di hati akan terbentuk berbagai jenis metabolit yang ternyata meskipun merupakan suatu hasil metabolisme, masih saja memiliki khasiat biologik sebagai kontrasepsi, sehingga tubuh akhirnya tetap saja dibebani dengan hal-hal yang sebenarnya tidak perlu terjadi. Walaupun hal tersebut disadari, gestagen sintetik tetap saja merupakan pilihan utama dalam pemilihan berbagai hormon untuk kontrasepsi. Di dalam tubuh, gestagen disimpan dalam lemak sehingga apabila diberikan dalam dosis tinggi akan berupa depo. Dalam darah gestagen turunan

nortestosteron akan diikat oleh globulin *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), sedangkan gestagen turunan progesteron diikat oleh albumin. Pada orang gemuk karena kadar lemak tinggi, gestagen yang disimpan makin banyak sehingga meskipun penggunaannya telah dihentikan beberapa tahun masih saja terdapat efek kontrasepsi untuk jangka pendek.[33]

b. Macam-Macam Kontrasepsi Hormonal

1) Suntikan 3 Bulan

Depo Provera ialah 6-alfa-medroksiprogesteron yang digunakan untuk tujuan kontrasepsi parental, mempunyai efek progesteron yang kuat dan sangat efektif. Obat ini termasuk depot. Noristerat juga termasuk dalam golongan kontrasepsi suntikan. Mekanisme kerja obat ini yaitu, menghalangi terjadinya ovulasi dengan jalan menekan pembentukan *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) dari hipotalamus. Lendir serviks bertambah kental sehingga menghambat penetrasi sperma melalui serviks uteri, implantasi ovum dalam endometrium dihalangi, dan mempengaruhi transportasi ovum di tuba. [42]

Keuntungan kontrasepsi suntikan berupa depo ialah efektifitas tinggi, pemakaiannya sederhana, cukup menyenangkan bagi akseptor (injeksi hanya empat kali setahun), reversibel, dan cocok untuk ibu yang menyusui. Kekurangan yaitu sering

menimbulkan perdarahan yang tidak teratur (*spotting, breakthrough bleeding*), dan lain-lain, serta dapat menimbulkan amenore. Kontrasepsi Depo disuntikkan dalam dosis 150 mg/cc dan diberikan tiga bulan sekali. Suntikan harus intramuskulus dalam. [42]

2) Suntikan Setiap Bulan

Suntikan bulanan mengandung dua macam hormon progestin dan estrogen seperti hormon alami pada tubuh perempuan. Juga disebut sebagai kontasepsi suntikan kombinasi. Preparat yang dipakai adalah *Medroxy Progesterone Acetate* (MPA)/*Estradiol Caprionate* atau *Norethisterone Enanthate* (NET-EN)*/Estradiol Valerate*. Berbagai macam nama telah beredar Antara lain *Cyclofem, Cycloprovera, Mesygna,* dan *Norigynon.* [42]

Mekanisme kerjanya adalah mencegah ovum dari ovarium (ovulasi). Efektivitasnya tergantung saat kembalinya untuk mendapatkan suntikan. Bila perempuan mendapatkan suntikan tepat waktu, angka kehamilannya kurang dari 1 per 100 perempuan yang menggunakan kontrasepsi bulanan dalam satu tahun pertama.[42]

Efek samping yang timbul sesuai dengan efek samping pil kontrasepsi oral kombinasi. Perdarahan tidak teratur terjadi terutama selama tiga bulan pertama, dan sebagian besar klien mengalami siklus menstruasi teratur setelah tiga bulan. Efek samping lain yang sering muncul adalah nyeri tekan payudara, timbul jerawat, dan

peningkatan berat badan merupakan penyebab utama klien menghentikan metode ini.[29]

3) Pil Kombinasi

Pil kontrasepsi kombinasi yang sekarang digunakan tidak berisi estrogen dan progesteron alamiah, melainkan steroid. Ada dua jenis progesteron sintetik yang dipakai, yaitu berasal dari 19 alfa-asetoksi-progesteron dan 17 alfa-asetoksi-progesteron. Yang berasal dari 17 alfa-asetoksi-progesteron akhir-akhir ini di Amerika Serikat tidak digunakan lagi untuk pil kontrasepsi oleh karena pada binatang percobaan pil yang mengandung zat ini bila digunakan dalam waktu yang lama dapat menimbulkan tumor mamma. Derivat dari 19 nor-testosteron yang sekarang banyak digunakan untuk pil kontrasepsi ialah noretinodrel, norethindron asetat, etinodiol diasetat, dan norgestrel. [42]

Estrogen yang banyak dipakai untuk pil kontrasepsi ialah etinil estradiol dan mestranol. Masing-masing dari zat ini mempunyai *ethynil group* pada atom C 17. Dengan adanya *ethynil group* pada atom C 17 ini, khasiatnya meninggi jika dimakan per os oleh karena zat-zat tersebut tidak mudah atau tidak seberapa cepat dirubah sewaktu melalui sistem portal, berbeda dari steroid alamiah. Jadi, steroid sintetik mempunyai potensi yang lebih tinggi per unit dibandingkan dengan steroid alamiah jika ditelan per os.[42]

Mekanisme kerja pil kombinasi yaitu, pil kontrasepsi terdiri atas komponen estrogen dan komponen progestagen atau oleh satu dari komponen hormon itu. Walaupun banyak hal yang masih belum jelas, pengetahuan tentang dua komponen tersebut tiap hari bertambah. Yang jelas bahwa hormon steroid sintetik dalam metabolismenya sangat berbeda dengan hormon steroid yang dikeluarkan oleh ovarium. Umumnya dapat dikatakan bahwa komponen estrogen dalam pil menekan sekresi FSH menghalangi maturasi folikel dalam ovarium. Karena pengaruh estrogen dari ovarium terhadap hipofisis tidak ada, maka tidak terdapat pengeluaran LH. Pada pertengahan siklus haid kadar FSH rendah dan tidak terjadi peningkatan kadar LH sehingga menyebabkan ovulasi terganggu. [42]

Komponen progestagen dalam pil kombinasi memperkuat khasiat estrogen untuk mencegah ovulasi, sehingga dalam 95-98 % tidak terjadi ovulasi. Selanjutnya, estrogen dalam dosis tinggi dapat pula mempercepat perjalanan ovum yang akan menyulitkan terjadinya implantasi dalam endometrium dari ovum yang sudah dibuahi. Komponen progestagen dalam pil kombinasi seperti disebut di atas memperkuat kerja estrogen untuk mencegah ovulasi. Progestagen sendiri dalam dosis tinggi dapat menghambat ovulasi, tetapi tidak dalam dosis rendah. [42]

4) Minipil

Pil kontrasepsi ini terdiri atas progesterone saja. Mekanisme kerja minipil yaitu mencegah terjadinya ovulasi, perubahan dalam motilitas tuba, perubahan dalam fungsi corpus luteum, perubahan lender serviks yang mengganngu motilitas atau daya hidup spermatozoa, perubahan dalam endometrium sehingga implantasi ovum yang telah dibuahi tidak mungkin terjadi. Keuntungan minipil yaitu, dapat diberikan untuk wanita yang menderita keadaan tromoembolik, sedang menyusui, dan cocok untuk wanita yang memliki keluhan efek samping yang disebabkan oleh estrogen (sakit kepala, hipertensi, nyeri tungkai bawah, chloasma, berat badan bertambah, dan rasa mual). Kerugian minipil yaitu, kurang efektif dalam mencegah kahamilan dibandingkan pil kombinasi. Karena tidak mengandung estrogen, minipil menambah insiden dari perdarahan bercak (spotting), perdarahan menyerupai haid, variasi dalam panjang siklus haid, dan kadang-kadang amenore. Lupa minum 1 atau 2 tablet minipil atau kegagalan dalam absorpsi minipil oleh sebab muntah atau diare sudah cukup untuk meniadakan proteksi kontrasepsinya.[42]

5) Implan

Implant merupakan kontrasepsi yang mengandung progestin saja. Mekanisme karja implant yaitu mencegah terjadinya kehamilan

dengan cara mencegah ovulasi, mengentalkan lender serviks sehingga menghambat pergerakan spermatozoa, menghambat perkembangan siklus endometrium. Efek samping implant yang paling sering terjadi yaitu, bertambahnya hari-hari perdarahan dalam satu siklus, perdarahan bercak *(spotting*), berkurangnya panjang siklus haid, dan amenore. [43]

3. Efek Estrogen

Payudara tumbuh pada seorang gadis dimulai pada usia 10-12 tahun, pertumbuhan tersebut dipengaruhi oleh hormon *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) yang diekskresikan ke dalam sistem vena hipotalamik pituitari portal akan berefek pada lobus anterior hipofise, kemudian selanjutnya sel basofilik dari bagian anterior hipofisa mengeluarkan FSH dan LH. FSH akan menyebabkan promordial folikel ovari menjadi matur kemudian menjadi graff folikel yang mensekresikan estrogen, awalnya dalam bentuk 17 β estradiol. Hormon ini berguna untuk merangsang pertumbuhan dan maturase dari payudara dan organ genital. Selama satu sampai dua tahun pertama setelah menarche, fungsi dari adenohipofisis hipotalamus masih belum seimbang oleh karena maturase dari folikel primordial ovari tidak menyebabkan ovulasi atau luteal fase. Dengan demikian, sintesis estrogen ovarium lebih dominan daripada sintesis progesteron luteal. [42]

Efek fisiologi dari estrogen terhadap pertumbuhan payudara adalah menstimulasi pertumbuhan duktus longitudinal dari epitel duktus. Duktus

terminal juga membentuk tonjolan-tonjolan yang menjadi atau membentuk lobules payudara. Sementara itu, jaringan periduktal meningkat dalam volume dan elastisitasnya, dengan diperkaya pembuluh darah dan deposit jaringan lemak. Perubahan ini selanjutnya berkembang menjadi folikel matur, sampai terjadi ovulasi. Setelah terjadinya ovulasi dan perempuan tersebut tidak hamil, maka korpus luteum akan memproduksi hormon steroid yang lain yaitu estrogen, akibatnya terjadi maturase folikel ovulat dan korpus luteum melepas progesteron. Peran yang pasti dari hormon ini belum jelas. Estrogen melancarkan pertumbuhan payudara sedangkan progesteron menghambat. Kedua hormon ini bersama-sama menyebabkan perkembangan ductus, lobules, dan alveolus dari jaringan payudara. [42]

Sejauh ini diketahui terdapat empat hormon payudara yaitu estrogen, progesteron, prolaktin, dan hormon pertumbuhan. Hormon-hormon inilah yang memerintahkan payudara tumbuh dan berkembang. Selama pertumbuhan payudara terjadi, estrogen merupakan hormon yang paling penting keberadaannya. Namun, harus diketahui bahwa terlalu banyak estrogen tidak selalu baik. Estrogen yang terlalu banyak akan membuat tubuh *overload* dan mematikan fungsi reseptor estrogen.[6]

Estrogen dapat menyebabkan kanker dengan dua cara. Yang pertama, bertindak sebagai "mitogen"; Artinya, itu merangsang jaringan payudara meningkatkan pembelahan sel (mitosis). Hal ini terkadang berakibat pada kanker akibat kesalahan pembelahan sel (mutasi). Kedua, metabolisme

estrogen tertentu juga berperan sebagai karsinogen atau genotoxins, dengan merusak DNA secara langsung, sehingga menyebabkan sel kanker terbentuk. Efek dari estrogen dimasukkan dalam model. Hasilnya menunjukkan bahwa kehadiran ekstra estrogen meningkatkan risiko berkembang kanker payudara.[13,34]

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 puncak kanker payudara secara langsung pada bagian duktus kelenjar payudara.[17, 44] 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.[17,45]

B. Landasan Teori

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 puncak kanker payudara secara langsung pada bagian duktus kelenjar payudara.[17, 45] Teori lain menyatakan bahwa estrogen dapat meningkatkan deposit lemak dalam tubuh. Penyimpanan lemak yang terlalu berlebih akan mengakibatkan

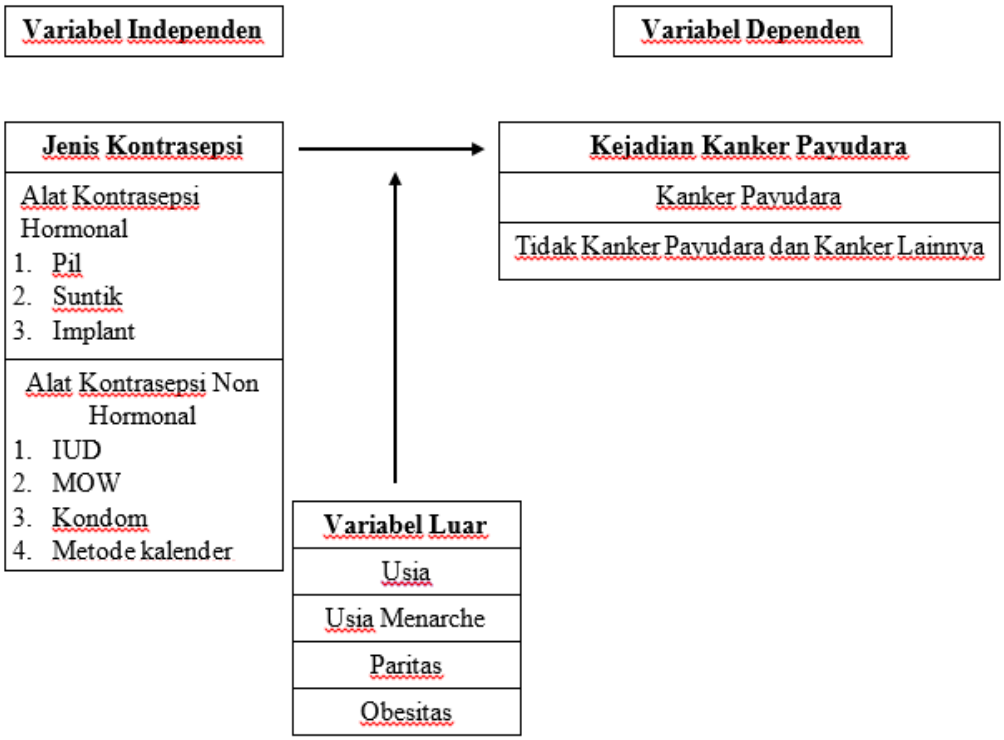
sintesis estrogen meningkat sehingga paparan estrogen lebih banyak dan meningkatkan proliferasi sel payudara.[17,45]

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.[17,30] 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.[17,13,41]

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. [17,13,41]

C. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

1. Penggunaan kontrasepsi hormonal meningkatkan risiko kejadian kanker payudara.
2. Usia ≥40 tahun meningkatkan risiko kejadian kanker payudara.
3. Usia *menarche* dini (<12 tahun) meningkatkan risiko kejadian kanker payudara.
4. Obesitas (IMT ≥25) meningkatkan risiko kejadian kanker payudara.
5. Nullipara meningkatkan risiko kejadian kanker payudara.

BAB III

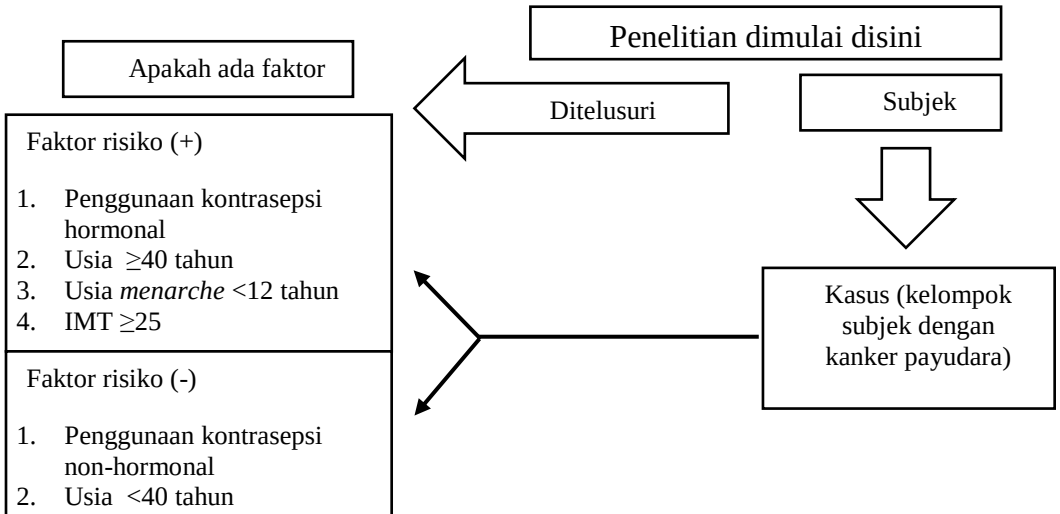
METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik. Pada studi observasional, ia melakukan pengamatan atau pengukuran terhadap berbagai jenis variabel subyek penelitian menurut keadaan alamiah, tanpa berupaya melakukan manipulasi atau intervensi. Pada penelitian analitik tujuan utama para peneliti justru mencari hubungan antara variabel yang satu dengan variabel lainnya. Pada penelitian analitik ini dilakukan analisis terhadap data yang diperoleh, oleh karena itu pada penelitian analitik selalu diperlukan hipotesis yang harus sudah diformulasikan sebelum penelitian dimulai, untuk divalidasi dengan data empiris yang dikumpulkan.[47]

Pada studi kasus kontrol penelitian dimulai dengan identifikasi pasien dengan efek atau penyakit tertentu (yang disebut sebagai kasus) dan kelompok tanpa efek (disebut kontrol). Kemudian secara retrospektif ditelusur faktor risiko yang dapat menerangkan mengapa kasus terkena efek, sedangkan kontrol tidak. Pada studi kasus kontrol sekelompok kasus (yakni pasien yang menderita efek atau penyakit yang sedang diteliti) dibandingkan dengan kelompok kontrol (mereka yang tidak menderita penyakit). Dalam studi ini ingin diketahui apakah suatu faktor risiko tertentu benar berpengaruh terhadap terjadinya efek yang diteliti dengan membandingkan kekerapan pajanan pada kelompok kontrol.[47]

Sebagai efek pada penelitian ini adalah kejadian kanker payudara, dan sebagai faktor risiko adalah pemakaian alat kontrasepsi hormonal, usia ≥40 tahun, usia *menarche* <12 tahun, obesitas (IMT ≥25) , dan paritas nullipara. Subyek kasus dalam penelitian ini adalah wanita yang menderita kanker payudara di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Sedangkan subyek kontrolnya adalah wanita penderita yang tidak kanker payudara dan kanker lainnya yang berobat di Poli *Obsgyn* RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta . Secara skematis desain penelitian ini adalah sebagai berikut:



Gambar 2. Desain Penelitian *Case Control*

B. Populasi dan Sampel

Populasi adalah keseluruhan subyek penelitian atau subyek yang diteliti.[47] Populasi dalam penelitian ini adalah semua wanita yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito. Sampel adalah sebagian yang diambil dari keseluruhan subyek yang diteliti dan dianggap mewakili seluruh populasi.[47] Sampel kasus dalam penelitian ini adalah semua wanita yang didiagnosis menderita kanker payudara di Bangsal Bedah RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2017. Sampel Kontrol adalah semua pasien wanita yang dinyatakan tidak pernah ataupun tidak sedang mengalami kanker payudara dan kanker lainnya, tetapi menggunakan kontrasepsi dan sedang berobat di Poli Obstetri dan Ginekologi

RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta serta tidak sedang menggunakan hormonal eksogen lainnya seperti *hormonal replacement therapy*.

Untuk mengetahui jumlah sampel dengan menggunakan rumus penghitungan sampel menurut Lemeshow, sebagai berikut:

n1 = n2

P1 $= \frac{OR\ x\ P2}{ORxP2+(1-P2)}$

P2 $= \frac{b}{b+d}$

OR = Odd Ratio

$$n = \frac{\left\{Z_{1-\alpha/2}\sqrt{[2P_2^*(1-P_2^*)]} + Z_{1-\beta}\sqrt{[P_1^*(1-P_1^*)+P_2^*(1-P_2^*)]}\right\}^2}{(P_1^*-P_2^*)^2}$$

Keterangan:

n : besar sampel minimal

$Z_{1-\alpha/2}$: nilai Z pada derajat kepercayaan 1-α

Z = 1,64 : untuk derajat kepercayaan 90%

1,96 : untuk derajat kepercayaan 95%

2,58 : untuk derajat kepercayaan 99%

$Z_{1-\beta}$: nilai Z pada kekuatan uji (power) 1-β

Z = 1,28 : untuk kekuatan uji 90%

1,64 : untuk kekuatan uji 95%

2,33 : untuk kekuatan uji 99%

P_1 : Proporsi subjek terpapar pada kelompok kasus

P_2 : Proporsi subjek terpapar pada kelompok kontrol

Dari persamaan di atas dan didasarkan pada perhitungan P2 dan OR hasil penelitian terdahulu (Setyowati, 2015), dimana jumlah sampel setiap variabel dengan α = 0,05 perbandingan 1 kasus dan 1 kontrol dapat dihitung besar sampel sebagai berikut:

OR = 2,990

$Z_{1-\alpha/2}$ = 1,96 dengan α = 0,05

$Z_{1-\beta}$ = 1,28 kekuatan uji 90%

P2 = $\frac{b}{b+d} = \frac{53}{53+43} =$ 0,552 (dari penelitian sebelumnya)

P1 = $\frac{2{,}990\ x\ 0{,}552}{2{,}990x0{,}552+(1-0{,}552)}$ = 0, 79

$$n = \frac{\left\{Z_{1-\alpha/2}\sqrt{[2P_2^*(1-P_2^*)]} + Z_{1-\beta}\sqrt{[P_1^*(1-P_1^*) + P_2^*(1-P_2^*)]}\right\}^2}{(P_1^* - P_2^*)^2}$$

$$n = \frac{\left\{1{,}96\sqrt{[2x0{,}552\ (1-0{,}552)]} + 1{,}28\sqrt{[0{,}79\ (1-0{,}79) + 0{,}552\ (1-0{,}552)]}\right\}^2}{(0{,}79-0{,}552)^2}$$

$$= \frac{\left\{1{,}96\sqrt{[1{,}104\ x\ 0{,}448]} + 1{,}28\sqrt{[0{,}79\ X\ 0{,}21+0{,}552\ X\ 0{,}448]}\right\}^2}{(0{,}238)^2}$$

$$= \frac{\left\{1{,}96\sqrt{0{,}494592} + 1{,}28\sqrt{0{,}1659+0{,}247296]}\right\}^2}{0{,}056644}$$

$$= \frac{\{1{,}96\ X\ 0{,}70 + 1{,}28\ X\ 0{,}64\}^2}{0{,}056644}$$

$$= \frac{\{1{,}372 + 0{,}8192\}^2}{0{,}056644}$$

$$= \frac{(2{,}1912)^2}{0{,}056644}$$

$$= \frac{4{,}80135744}{0{,}056644} = 84{,}7$$ dibulatkan menjadi 85

Berdasarkan hasil dari perhitungan diatas, maka didapatkan besar sampel minimal sebanyak 85 sampel. Perbandingan antara kelompok kasus dan kelompok kontrol adalah 1:1. Dimana sampel terdiri dari 85 responden sebagai kelompok kasus dan 85 responden sebagai kelompok kontrol, sehingga jumlah sampel total adalah 170 sampel.

Metode *sampling* yang digunakan adalah *purposive sampling* yaitu pengambilan sampel didasarkan pada suatu pertimbangan yang dibuat oleh peneliti sendiri, berdasarkan ciri atau sifat-sifat populasi yang sudah diketahui sebelumnya.[48] Sampel penelitian dibagi menjadi kelompok kasus dan kelompok kontrol dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

1. Kriteria inklusi
    a) Memiliki rekam medik yang lengkap
    b) Wanita yang didiagnosis mengalami kanker payudara untuk kelompok kasus
    c) Pasien wanita yang dinyatakan tidak pernah ataupun tidak sedang mengalami kanker payudara dan kanker lainnya, tetapi menggunakan kontrasepsi dan sedang berobat di Poli Obstetri dan

Ginekologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta serta tidak sedang menggunakan hormonal eksogen lainnya seperti *hormonal replacement therapy* untuk kelompok kontrol.

2. Kriteria eksklusi
    a) Wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal kurang dari 4 tahun
    b) Wanita yang tidak menggunakan alat kontrasepsi

C. Waktu dan Tempat

Waktu penelitian dilakukan setelah *ethical approval* diterbitkan yaitu mulai tanggal 11-20 Juli 2018. Tempat penelitian dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

D. Variabel Penelitian

Variabel mengandung pengertian ukuran atau ciri yang dimiliki oleh anggota-anggota suatu kelompok yang berbeda dengan yang dimiliki oleh kelompok lain. Definisi lain mengatakan bahwa variabel adalah sesuatu yang digunakan sebagai ciri, sifat, atau ukuran yang dimiliki atau diapatkan oleh satuan penelitian tentang suatu konsep pengertian tertentu.[48] Jumlah variabel dalam penelitian ini ada tiga variabel yaitu :

1. Variabel independen: variabel bebas, sebab atau variabel yang mempengaruhi. Dalam penelitian ini adalah jenis kontrasepsi yang digunakan oleh responden penelitian.

2. Variabel dependen : variabel tergantung, akibat atau variabel terpengaruh. Dalam penelitian ini adalah kejadian kanker payudara.
3. Variabel luar : usia, usia *menarche*, obesitas, paritas.

E. Definisi Operasional Variabel

Untuk membatasi ruang lingkup atau pengertian variabel-variabel yang diamati, perlu sekali variabel-variabel tersebut diberi batasan atau definisi operasional. Definisi operasional ini juga bermanfaat untuk mengarahkan kepada pengukuran atau pengamatan terhadap variabel-variabel yang bersangkutan serta pengembangan instrumen/alat ukur.[48]

Tabel 1. Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi Operasional	Sumber Data	Alat ukur	Hasil ukur	Skala
Jenis Kontrasepsi	Jenis kontrasepsi dibagi menjadi kontrasepsi hormonal dan non-hormonal.Kontrasepsi hormonal terdiri dari Pil, suntik, dan implant. Kontrasepsi non homonal terdiri dari IUD, MOW, kondom, dan metode kalender. Yang dimaksudkan pemakaian kontrasepsi hormonal dalam penelitian ini apabila subjek menggunakan alat kontrasepsi hormonal minimal 4 tahun.	Rekam medis	Format pengum-pulan data	1 = Alat kontrasepsi hormonal dengan lama pemakaian minimal 4 tahun 2 = Alat kontrasepsi non-hormonal	Nominal
Kejadian Kanker Payudara	Ada atau tidaknya kejadian kanker payudara pada responden	Rekam medis	Format pengum-pulan data	1 = Ya (jika wanita yang didiagnosis dokter mengalami kanker payudara) 2 = Tidak (jika wanita yang didiagnosis dokter tidak mengalami kanker payudara dan kanker lainnya)	Nominal
Usia	Usia responden kelompok kasus saat pertama kali didiagnosis kanker	Rekam medis	Format pengum-	1 = berisiko (≥ 40 tahun)	Nominal

	payudara yang tertulis di Rekam Medis dan usia responden kelompok kontrol saat masuk menjalani perawatan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta		pulan data	2 = tidak berisiko (< 40 tahun)	
Usia *Menarche*	Usia responden pada saat pertama kali menstruasi	Rekam medis	Format pengum-pulan data	1 = berisiko (<12 tahun) 2 = tidak berisiko (≥ 12 tahun)	Nominal
Status Obesitas	Berat Badan responden melebihi IMT (≥25) atau IMT < 25 yang dilihat pada saat pertama kali didiagnosis kanker payudara. IMT dihitung dengan rumus Berat Badan dalam kilogram dibagi Tinggi Badan dalam meter dikuadratkan.	Rekam medis	Format pengum-pulan data	1 = berisiko (IMT ≥25) 2 = tidak berisiko (IMT < 25)	Nominal
Paritas	Adalah jumlah persalinan yang menghasilkan bayi yang mampu hidup diluar rahim. Klasifikasi Paritas yaitu, Primipara apabila wanita melahirkan seorang bayi yang mampu hidup di luar rahim, multipara apabila wanita melahirkan bayi hidup dua atau lebih. Nullipara adalah wanita yang belum pernah melahirkan.	Rekam medis	Format pengum-pulan data	1 = nullipara 2 = tidak nullipara (primipara,multip ara)	Nominal

F. Jenis dan Teknik Pengumpulan Data

1. Jenis data dalam penelitian ini adalah data sekunder, yaitu sumber informasi diperoleh dari rekam medis pasien rawat inap bangsal bedah dan pasien di poli *obsgyn* tahun 2017.
2. Teknik Pengumpulan Data
   a. Mengidentifikasi pasien kelompok kasus pada rekam medis pasien di ruang rekam medis
   b. Melakukan pemilihan rekam medis pasien kelompok kasus yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak sampel yang ditentukan.

c. Pencatatan data rekam medis pasien kelompok kasus yang memenuhi kriteria inklusi ke dalam lembar format pengumpulan data dan master tabel

d. Mengidentifikasi pasien kelompok kontrol yaitu pasien wanita yang dinyatakan tidak pernah ataupun tidak sedang mengalami kanker payudara dan kanker lainnya, tetapi menggunakan kontrasepsi dan sedang berobat di Poli Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta serta tidak sedang menggunakan hormonal eksogen lainnya seperti *hormonal replacement therapy.*

e. Melakukan pemilihan rekam medis pasien kelompok kontrol yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak subyek yang diperlukan.

f. Pencatatan data rekam medis pasien kelompok kontrol yang memenuhi kriteria inklusi ke dalam lembar format pengumpulan data dan master tabel

G. Instrumen dan Bahan Penelitian

1. Instrumen penelitian

   Instrumen yang digunakan dalam pengumpulan data adalah format pengumpulan data yang mencakup : nomor responden, nomor rekam medik, diagnosis medis, usia, usia *menarche,* obesitas, paritas, dan jenis kontrasepsi. Format pengumpulan data tercantum pada Lampiran.

2. Bahan penelitian

   Data-data yang tercatat dalam rekam medik.

H. Prosedur Penelitian

1. Tahap persiapan

   Peneliti mengurus surat izin penelitian dan permohonan *ethical clearance* di Kampus Kebidanan Poltekkes Kemenkes Yogyakarta. Surat permohonan *ethical clearance* dari Poltekkes Kemenkes Yogyakarta kemudian digunakan untuk mengajukan *ethical clearance* di KEPK FK UGM. Peneliti mengurus *ethical clearance* di KEPK FK UGM secara online dengan mengunggah berkas ke komisi etik FK UGM. *Ethical clearance* dikeluarkan dalam waktu kurang lebih 3 bulan. Setelah peneliti memperoleh *ethical clearance* dari KEPK FK UGM, peneliti membawa surat *ethical clearance* ke bagian Diklit RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Kemudian peneliti mengurus surat izin penelitian di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Surat izin penelitian dari RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dikeluarkan dalam waktu seminggu.

2. Tahap pelaksanaan

   a. Setelah peneliti mendapatkan izin penelitian dari RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, peneliti melakukan koordinasi dengan petugas rekam medik RSUP Dr. Sardjito.

   b. Mengidentifikasi pasien kelompok kasus pada rekam medis pasien di ruang rekam medis

   c. Melakukan pemilihan rekam medis pasien kelompok kasus yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak sampel yang ditentukan

d. Pencatatan data rekam medis pasien kelompok kasus yang memenuhi kriteria inklusi ke dalam lembar format pengumpulan data
e. Mengidentifikasi pasien kelompok kontrol yaitu wanita penderita yang tidak kanker payudara dan kanker lainya yang menjadi akseptor KB pada rekam medis pasien di ruang rekam medis
f. Melakukan pemilihan rekam medis pasien kelompok kontrol yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak subyek yang ditentukan
g. Pencatatan data rekam medis pasien kelompok kontrol yang memenuhi kriteria inklusi ke dalam lembar format pengumpulan data
h. Peneliti memasukkan data mentah ke dalam aplikasi *software* komputer *Microsoft Excel*
i. Peneliti memnidahkan data dari *Microsoft Excel* ke *software* komputer untuk melakukan uji analisis statistik
j. Peneliti menyajikan data dalam bentuk tabel dan laporan hasil penelitian

I. Manajemen Data

1. Pengolahan Data

Setelah diperoleh data rekam medis pasien sebanyak 85 kasus dan 85 kontrol dengan total 170 sampel, kemudian peneliti melakukan pengolahan data dengan langkah-langkah sebagai berikut:

a. *Collecting* (mengumpulkan data)

   Peneliti mengumpulkan lembar format pengumpulan data yang telah diisi.

b. *Entry* (memasukkan data)

   Peneliti memasukkan data mentah dari lembar format pengumpulan data yang telah diisi ke dalam *software* komputer *Microsoft Excel* kemudian untuk uji statistik peneliti memindahkan data ke *software* komputer.

c. *Coding* (memberi kode)

   Peneliti memberi kode terhadap variasi variabel yang diteliti pada *software* komputer yaitu di antaranya:

   1) Jenis Kontrasepsi
      a) Alat kontrasepsi hormonal dengan pemakaian minimal 4 tahun diberi kode 1
      b) Alat kontrasepsi non-hormonal diberi kode 2
   2) Kejadian Kanker payudara
      a) Ya (jika wanita yang didiagnosis dokter mengalami kanker payudara) diberi kode 1
      b) Tidak (jika wanita yang didiagnosis dokter tidak mengalami kanker payudara dan kanker lainnya) diberi kode 2
   3) Umur
      a) Berisiko (≥40 tahun) diberi kode 1

b) Tidak berisiko (<40 tahun) diberi kode 2

4) Status Obesitas

a) Berisiko (IMT ≥25) diberi kode 1

b) Tidak berisiko (IMT < 25) diberi kode 2

5) Usia *Menarche*

a) Berisiko (<12 tahun) diberi kode 1

b) Tidak berisiko (≥ 12 tahun) diberi kode 2

6) Paritas

a) Berisiko (nullipara) diberi kode 1

b) Tidak berisiko (primipara/multipara) diberi kode 2

d. *Cleaning*

Pengecekan kembali data yang sudah dimasukkan ke dalam komputer untuk melihat kemungkinan adanya kesalahan, ketidaklengkapan,dan sebagainya, kemudian dilakukan koreksi atau pembetulan.

2. Analisis Data

a. Analisis univariat

Bertujuan untuk menjelaskan atau mendiskripsikan karakteristik setiap variabel penelitian. Analisis ini menghasilkan distribusi frekuensi dan presentase dari tiap variabel. [47] Data telah dimasukkan ke dalam *software* komputer kemudian peneliti

menggunakan analisis distribusi frekuensi dan presentase dari tiap variabel untuk menggambarkan setiap variabel penelitian.

b. Analisis Bivariat

Analisis bivariat pada penelitian ini digunakan untuk mengetahui hubungan variabel independen dengan variabel dependen. Penelitian ini menggunakan uji statistik *Chi-square* bantuan komputerisasi, dengan tingkat kepercayaan 95% dan α = 0,05. Dalam penelitian ini, peneliti menguji hubungan usia, usia *menarch*e, IMT, paritas, dan jenis kontrasepsi dengan kejadian kanker payudara menggunakan uji statistik *chi-square* yang ada di *software* komputer.

c. Analisis multivariat

Analisis multivariat menggunakan regresi logistik karena variabel independen dan dependennya merupakan kategorik. Dalam penelitian ini, peneliti mencari pengaruh usia, usia menarche, IMT, paritas, dan jenis kontrasepsi secara serentak dengan menggunakan uji regresi logistik yang ada di *software* komputer. Adapun langkah-langkah yang harus dilakukan adalah:

1) Seleksi bivariat

Pada tahap ini, variabel independen (jenis kontrasepsi), variabel luar (usia, usia menarche, status obesitas atau IMT, dan paritas) dihubungkan satu per satu dengan variabel dependen (kejadian

kanker payudara). Variabel yang dapat diikutsertakan dalam analisis multivariat adalah variabel yang mempunyai nilai p<0,05. Dalam penelitian ini, semua variabel mempunyai nilai p<0,05 sehingga semua variabel dianalisis multivariat.

2) Seleksi bersama-sama

Memasukkan semua variabel ke dalam analisis sekaligus. Semua variabel dimasukkan secara simultan. Kemudian dianalisis dengan metode Enter.

d. Analisis *Odd Ratio* (OR)

Odd Ratio (OR) digunakan untuk membandingkan pajanan di antara kelompok kasus terhadap pajanan pada kelompok kontrol. Untuk menetapkan besarnya risiko terjadinya efek pada kasus, maka digunakan OR. Pada analisis multivariat OR diketahui dari nilai *exp (B).* Penarikan kesimpulan dengan OR sebagai berikut:

OR > 1, artinya mempertinggi risiko

OR = 1, artinya tidak terdapat asosiasi/hubungan

OR < 1, artinya faktor protektif

J. Etika Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan setelah terlebih dahulu mendapatkan surat keterangan kelaikan etik *(etical clearance)* dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta serta pengurusan izin penelitian di RSUP Dr. Sardjito

Yogyakarta. Semua data dan informasi yang terkumpul hanya akan digunakan untuk keperluan ilmiah. Kode dan identitas subyek penelitian akan sangat dirahasiakan untuk umum dan hanya digunakan untuk kepentingan penelitian.

K. Kelemahan Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini belum mewakili semua faktor risiko yang mempengaruhi kejadian kanker payudara.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta memiliki Instalasi Kanker Terpadu "Tulip" yang memberikan pelayanan terpadu meliputi, penyuluhan cara hidup sehat untuk pencegahan kanker, deteksi dan diagnosis dini (Papsmear, Mammografi, USG, Aspirasi Jarum Halus, Penyuluhan dan Pelatihan SADARI). Selain itu, juga memberikan pelayanan penderita (poliklinik, konsultasi kanker, radiologi, kemoterapi, biopsi, dan terapi paliatif untuk penderita kanker stadium lanjut.

Dalam penelitian ini diteliti faktor-faktor yang diperkirakan berhubungan dengan kejadian kanker payudara, yaitu penggunaan kontrasepsi hormonal, usia, usia *menarche*, status obesitas (IMT), dan paritas. Hasil perhitungan dan analisis statistik dapat dilihat pada tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Hubungan Beberapa Variabel dengan Kejadian Kanker Payudara di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta Tahun 2017

No.	Karakteristik	Kasus		Kontrol		Jumlah		*p-value*	OR	CI (95%)
		n	%	n	%	n	%			
1.	Jenis Kotrasepsi									1,282 - 4,412
	Hormonal	48	56,5	30	35,3	78	45,9	0,004	2,378	
	Non-hormonal	37	43,5	55	64,7	92	54,1			
2.	Usia									1,416 - 4,925
	≥ 40 tahun	48	56,5	28	32,9	76	44,7	0,002	2,641	
	< 40 tahun	37	43,5	57	67,1	94	55,3			
3.	Usia *menarche*									1,366 -
	< 12 tahun	29	34,1	13	15,3	42	24,7	0.004	2,868	

	≥ 12 tahun	56	65,9	72	84,7	128	75,3			6,021
4.	Status Obesitas									1,434
	IMT ≥25	34	40	16	18,8	50	29,4	0,002	2,875	-
	IMT < 25	51	60	69	81,2	120	70,6			5,765
5.	Paritas									1,402
	Nullipara	17	20	5	5,9	22	12,9	0,005	4,000	-
	Tidak Nullipara	68	80	80	94,1	148	87,1			11,410
	Jumlah	85	100	85	100	170	100			

Sumber: Data Sekunder

1. Tingkat paparan penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara.

Berdasarkan tabel 2 diketahui paparan faktor penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara pada wanita di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Tingkat penggunaan kontrasepsi hormonal (berisiko) pada wanita yang mengalami kanker payudara (kasus) lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yang tidak mengalami kanker payudara (kontrol) (56,5%>35,3%).

Selain itu, berdasarkan tabel 2 juga diketahui paparan variabel luar yang mempengaruhi kejadian kanker payudara. Dari variabel usia, proporsi wanita berusia ≥40 tahun (berisiko) pada penderita kanker payudara (kasus) lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yang tidak kanker payudara (kontrol)

(56,5%>32,9%). Pada variabel usia menarche, proporsi wanita yang mengalami *menarche* pada usia <12 tahun (berisiko) pada penderita kanker payudara lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yang tidak kanker payudara (34,1%>15,3%). Variabel status obesitas (IMT), proporsi wanita yang memiliki IMT ≥25 (berisiko) pada penderita kanker payudara lebih tinggi dibandingkan dengan wanita tidak kanker payudara (40%>18,8%). Pada variabel paritas, proporsi wanita nullipara (berisiko) pada penderita kanker payudara lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yang tidak kanker payudara (20%>5,9%).

2. Hubungan penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara dan hubungan usia, usia *menarche*, obesitas, dan paritas dengan kejadian kanker payudara.

   Berdasarkan tabel 2 diketahui kebermaknaan hubungan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara dan hubungan usia, usia *menarche*, obesitas, dan paritas dengan kejadian kanker payudara. Berdasarkan hasil uji statistik diperoleh bahwa ada perbedaan kejadian kanker payudara pada wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal dengan wanita yang menggunakan kontrasepsi non-hormonal atau ada hubungan signifikan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara pada wanita *p-value* = 0,004 < 0,05 ; CI = 95% (1,282-4,412). Wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal mempunyai peluang 2,378 kali mengalami kanker payudara bila dibandingkan dengan wanita yang menggunakan kontrasepsi non-hormonal.

Dari variabel luar, yaitu usia, berdasarkan hasil uji statistik diperoleh bahwa ada perbedaan kejadian kanker payudara pada wanita yang berusia ≥40 tahun dengan wanita yang berusia <40 tahun atau ada hubungan signifikan antara usia ≥40 tahun dengan kejadian kanker payudara *p-value* = 0,002<0,05 ; CI = 95% (1,416-4,925). Wanita yang berusia ≥40 tahun mempunyai peluang 2,641 kali mengalami kanker payudara bila dibandingkan dengan wanita yang berusia <40 tahun. Dari variabel usia menarche, diperoleh bahwa ada perbedaan kejadian kanker payudara pada wanita yang menarche pada usia <12 tahun dengan wanita yang *menarche* pada usia ≥12 tahun atau ada hubungan signifikan antara usia *menarche* <12 tahun dengan kejadian kanker payudara pada wanita *p-value* = 0,004 < 0,05 ; CI = 95% (1,366-6,021). Wanita yang mengalami *menarche* pada usia <12 tahun mempunyai peluang 2,868 kali mengalami kanker payudara dibanding wanita yang *menarche* pada usia ≥12 tahun.

Ada perbedaan kejadian kanker payudara pada wanita yang obesitas (IMT ≥25) dengan wanita yang tidak obesitas (IMT <25) atau ada hubungan yang signifikan antara obesitas (IMT ≥25) dengan kejadian kanker payudara pada wanita *p-value* = 0,002 < 0,05 ; CI = 95% (1,434-5,765). Wanita yang obesitas (IMT ≥25) memiliki risiko 2,875 kali mengalami kanker payudara dibandingkan wanita yang tidak obesitas (IMT <25). Ada perbedaan kejadian kanker payudara pada wanita nullipara dengan wanita yang tidak nullipara (primipara,multipara) atau ada hubungan signifikan antara nullipara dengan kejadian kanker payudara pada wanita *p-value* = 0,005 < 0,05 ; CI = 95% (1,402-11,410). Wanita yang

nullipara memiliki risiko 4 kali mengalami kanker payudara dibandingkan wanita yang tidak nullipara (primipara, multipara).

3. Faktor yang paling mempengaruhi terhadap kejadian kanker payudara

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh faktor yang paling berpengaruh dengan kejadian kanker payudara pada wanita di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Analisis Faktor yang Paling Mempengaruhi Kejadian Kanker Payudara di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Variabel	*p-value*	Exp (B)	95% CI	
			Lower	Upper
Jenis Kontrasepsi	0,004	2.500	1.244	5.025
Usia	0,002	3.448	1.697	7.004
Usia *Menarche*	0.004	3.065	1.313	7.155
Status Obesitas (IMT)	0,002	2.650	1.206	5.822
Paritas	0,005	4.238	1.322	13.586

Berdasarkan tabel 3 didapatkan bahwa paritas merupakan faktor yang paling berhubungan secara signifikan dengan kejadian kanker payudara pada wanita, setelah dikontrol dengan jenis kontrasepsi, usia, usia *menarche*, IMT, dan paritas. Faktor dominan adalah faktor yang paling mempengaruhi kejadian kanker payudara pada wanita di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Wanita yang

nullipara mempunyai peluang 4,238 kali untuk mengalami kanker payudara bila dibandingkan dengan wanita yang tidak nullipara (primipara, multipara).

B. Pembahasan

Faktor yang menyebabkan kejadian kanker payudara telah dijelaskan bahwa di antaranya adalah faktor reproduksi (usia *menarche*, usia pertama kali melahirkan, paritas, dan menyusui), obesitas, usia, riwayat keluarga, dan faktor hormon (penggunaan kontrasepsi, terapi sulih hormon).[23] Pada penelitian ini peneliti meneliti sebagian dari faktor-faktor tersebut, yaitu faktor reproduksi (usia *menarche* dan paritas), status obesitas/IMT, usia, dan faktor hormon (penggunaan kontrasepsi).

Berikut ini adalah pembahasan dari penelitian ini:

1. Hubungan Jenis Kontrasepsi dengan Kejadian Kanker Payudara

   Kebanyakan kontrasepsi hormonal mengandung estrogen dan gestagen sintetik, tetapi ada juga kontrasepsi hormonal yang mengandung gestagen saja. Selama pertumbuhan payudara terjadi, estrogen merupakan hormon yang paling penting keberadaannya. Namun, harus diketahui bahwa terlalu banyak estrogen tidak selalu baik. Estrogen yang terlalu banyak akan membuat tubuh *overload* dan mematikan fungsi reseptor estrogen.[6] Estrogen dapat menyebabkan kanker dengan dua cara. Yang pertama, bertindak sebagai "mitogen"; Artinya, itu merangsang jaringan payudara meningkatkan pembelahan sel (mitosis). Hal ini terkadang

berakibat pada kanker akibat kesalahan pembelahan sel (mutasi). Kedua, metabolisme estrogen tertentu juga berperan sebagai karsinogen atau genotoxins, dengan merusak DNA secara langsung, sehingga menyebabkan sel kanker terbentuk. Efek dari estrogen dimasukkan dalam model. Hasilnya menunjukkan bahwa kehadiran ekstra estrogen meningkatkan risiko berkembang kanker payudara.[13,34]

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal adalah 48 wanita (56,5%) mengalami kanker payudara. Hasil uji *chi-square* menunjukkan bahwa nilai *p-value* = 0,004 dengan OR 2,378 (CI 95% 1,282 – 4,412) yang berarti wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal mempunyai peluang 2,378 kali untuk mengalami kanker payudara bila dibandingkan dengan wanita yang menggunakan kontrasepsi non-hormonal. Dalam penelitian ini, peneliti menetapkan lama waktu penggunaan kontrasepsi hormonal minimal 4 tahun dan jenis kontrasepsi yang digunakan oleh subyek penelitian bermacam-macam, meliputi kontrasepsi pil, suntik, dan implant.

Hasil penelitian ini didukung penelitian sebelumnya oleh Soroush dkk (2016) yang 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.[39] Penelitian lain yang mendukung penelitian ini adalah studi kohort yang dilakukan oleh Gabrick, melaporkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral berhubungan dengan peningkatan risiko kanker yang signifikan (RR = 3,3).[23]

Perubahan-perubahan yang terjadi pada tubuh selama penggunaan kontrasepsi hormonal yaitu, semua organ tubuh wanita yang berada di bawah pengaruh hormon seks tentu dengan sendirinya akan dipengaruhi oleh kontrasepsi hormonal. Pada organ-organ tersebut akan terjadi perubahan-perubahan tertentu, yang terjadinya sangat tergantung pada dosis, jenis hormon, dan lama penggunaannya. Organ-organ tubuh yang paling banyak mendapat pengaruh kontrasepsi hormonal adalah endometrium, miometrium, serviks, dan payudara.[33]

2. Hubungan Usia dengan Kejadian Kanker Payudara

Kanker payudara mulai berkembang pesat saat umur 40-49 tahun sebelum wanita memasuki usia 50 tahun ke atas, sedangkan risiko kanker payudara sendiri berkembang sampai usia 50 tahun dengan perbandingan peluang 1 di antara 50 wanita. [30,31] Banyaknya pasien yang berusia 40 tahun ke atas dikarenakan pada usia ini risiko terkena kanker payudara semakin besar. Menurut *Cancer Research of UK*, seiring waktu sel-sel dalam tubuh kita bisa menjadi rusak. Seiring bertambahnya usia, kerusakan ini menumpuk, dan dapat menyebabkan kanker. Setelah sel-sel rusak, mereka

mungkin mulai tumbuh dan berkembang biak lebih dari biasanya, membentuk pertumbuhan yang disebut tumor. Ini adalah awal dari kanker. Semakin bertambah usia seorang perempuan, semakin besar kemungkinan terserang kanker payudara.[28]

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi wanita yang berusia ≥40 tahun adalah 48 wanita (56,5%) mengalami kanker payudara. Hasil uji *chi-square* menunjukkan bahwa nilai *p-value* = 0,002 dengan OR 2,641 (CI 95% 1,416 – 4,925) yang berarti wanita yang berusia ≥40 tahun mempunyai peluang 2,641 kali untuk mengalami kanker payudara bila dibandingkan dengan wanita yang berusia <40 tahun. Hasil penelitian ini didukung penelitian sebelumnya oleh Sihombing (2014) melaporkan risiko tumor/kanker payudara meningkat sejalan dengan bertambahnya umur, kemungkinan kanker payudara berkembang pada umur di atas 40 tahun.[10] Penelitian lain yang mendukung hasil penelitian ini adalah penelitian Israel A, Rondonuwu, Haroen H, dkk (2016) yang menunjukkan bahwa distribusi penderita kanker payudara menurut umur di dapatkan data bahwa frekuensi tertinggi pada golongan umur 40-49 tahun sebanyak 61 kasus (43%).[32]

3. Hubungan Usia *Menarche* dengan Kejadian Kanker Payudara

Sekitar usia 12 tahun, hormon pencetus gonadtrophin (GnRH) mulai dihasilkan kelenjar pituitary secara bergelombang, yang terjadi setiap 90 menit. Gelombang GnRH mempunyai efek sangat besar pada kematangan seksual seorang gadis remaja.[24] Usia *menarche* yang terlalu dini pada

wanita, 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.[8] *Menarche* dini atau menstruasi pertama pada usia relatif muda (<12 tahun) berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Risiko kanker payudara menurun sekitar 10% setiap 2 tahun keterlambatan usia *menarche*.[23] Ketika seorang wanita mengalami menstruasi lebih awal, rentang waktu antara perkembangan payudara dengan kehamilan cukup bulan pertama kali biasanya lebih lama dari pada wanita yang menstruasi kemudian. Selama waktu ini, jaringan payudara immatur, lebih aktif dan rentan terhadap pengaruh hormon.[24]

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi wanita yang mengalami *menarche* pada usia <12 tahun sebanyak 29 (34,1%) mengalami kanker payudara. Hasil uji *chi-square* menunjukkan bahwa nilai *p-value* = 0,004 dengan OR 2,868 (CI 95% 1,366 – 6,201) yang berarti wanita yang mengalami *menarche* pada usia <12 tahun mempunyai peluang 2,868 kali untuk mengalami kanker payudara bila dibandingkan dengan wanita yang *menarche* pada usia ≥12 tahun.

Hasil penelitian ini didukung penelitian sebelumnya oleh Butler dkk (2002) dalam Rasjidi (2010) bahwa pada usia *menarche* yang lebih muda (<12tahun) terdapat peningkatan risiko kanker payudara (OR = 1,5).[23] Penelitian lain yang mendukung hasil penelitian ini adalah penelitian oleh

Setiowati DAI, Eddy HT, dan Roostantia IS (2016) yang menunjukkan bahwa usia *menarche* dini pada kelompok kasus lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dari 70 wanita yang *menarche* dini, 39 orang (56%) menderita kanker payudara dan 31 (44%) orang tidak menderita kanker payudara.[16]

4. Hubungan Obesitas (IMT) dengan Kejadian Kanker Payudara

Jaringan lemak merupakan tempat utama dalam produksi estrogen. Estrogen disimpan dalam jaringan adiposa (jaringan lemak). Wanita dengan berat badan berlebih dan BMI yang tinggi, mempunyai level estrogen yang tinggi. Obesitas juga berkaitan dengan rendahnya jumlah SHBG yang berperan dalam peningkatan jumlah estradiol. [23] Penyimpanan lemak yang terlalu berlebih akan mengakibatkan sintesis estrogen meningkat sehingga paparan estrogen lebih banyak dan meningkatkan proliferasi sel payudara.[39,40]

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi wanita yang obesitas (IMT ≥25) sebanyak 34 (40%) mengalami kanker payudara. Hasil uji *chi-square* menunjukkan bahwa nilai *p-value* = 0,002 dengan OR 2,875 (CI 95% 1,434 – 5,765) yang berarti wanita yang obesitas (IMT ≥25) mempunyai peluang 2,875 kali untuk mengalami kanker payudara bila dibandingkan dengan wanita yang tidak obesitas (IMT <25). Hasil penelitian ini didukung penelitian sebelumnya oleh Pamela J dan Goodwin

(2016) yang mengatakan bahwa obesitas telah dikaitkan dengan peningkatan risiko paling banyak kanker dan hasil buruk kanker payudara.[12]

5. Hubungan Paritas dengan Kejadian Kanker Payudara

Dalam suatu studi meta-analisis melaporkan bahwa pada wanita nullipara atau belum pernah melahirkan mempunyai risiko untuk berkembang menjadi kanker payudara.[23] Nullipara dapat meningkatkan risiko perkembangan kanker payudara karena lebih lama terpapar dengan hormon estrogen dibandingkan wanita yang memiliki anak. Adanya tingkat estrogen yang lebih tinggi pada wanita mengembangkan risiko kanker payudara dibandingkan wanita yang tidak terkena kanker payudara. Kadar hormon estrogen yang tinggi selama masa reproduktif wanita, terutama jika tidak diselingi oleh perubahan hormonal pada kehamilan, tampaknya meningkatkan peluang tumbuhnya sel-sel yang secara genetik telah mengalami kerusakan dan menyebabkan kanker.[23,31]

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi wanita yang nullipara sebanyak 17 (20%) mengalami kanker payudara. Hasil uji *chi-square* menunjukkan bahwa nilai *p-value* = 0,005 dengan OR 4,000 (CI 95% 1,402 – 11,410) yang berarti wanita yang nullipara mempunyai peluang 4 kali untuk mengalami kanker payudara bila dibandingkan dengan wanita yang tidak nullipara. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Cici Priyatin, Elisa Ulfiana, dan Sri Sumarni (2013) yang menunjukkan bahwa OR > 1 = 4,353 yang dapat mempertinggi risiko, hal

ini berarti paritas berisiko mempertinggi kejadian kanker payudara.[12] Penelitian lain yang sejalan dengan hasil penelitian ini adalah penelitian oleh Desiyani Nani (2009) yang mengatakan bahwa berdasarkan uji *Chi-square* didapatkan nilai p=0.010 (p≤ 0,05). Menunjukkan bahwa jumlah anak berhubungan dengan kejadian kanker payudara pada responden wanita menopause.[30]

6. Faktor yang Paling Berpengaruh dengan Kejadian Kanker Payudara

Hasil analisis pada penelitian ini menunjukkan bahwa faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap kanker payudara adalah paritas, yaitu nullipara. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Desiyani Nani yang menyatakan bahwa faktor yang paling berisiko terhadap kejadian kanker payudara pada wanita adalah jumlah anak dan riwayat keluarga dengan penyakit kanker.[30] Nullipara dapat meningkatkan risiko perkembangan kanker payudara karena lebih lama terpapar dengan hormon estrogen dibandingkan wanita yang memiliki anak. Adanya tingkat estrogen yang lebih tinggi pada wanita mengembangkan risiko kanker payudara dibandingkan wanita yang tidak terkena kanker payudara. Kadar hormon estrogen yang tinggi selama masa reproduktif wanita, terutama jika tidak diselingi oleh perubahan hormonal pada kehamilan, tampaknya meningkatkan peluang tumbuhnya sel-sel yang secara genetik telah mengalami kerusakan dan menyebabkan kanker.[23,31]

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka peneliti membuat kesimpulan sebagai berikut:

1. Tingkat paparan penggunaan kontrasepsi hormonal pada wanita yang mengalami kanker payudara lebih tinggi dibandingkan wanita yang tidak kanker payudara yaitu 56,5%.
2. Penggunaan kontrasepsi hormonal berhubungan signifikan dengan kejadian kanker payudara dengan OR 2,378 CI 95% (1,282-4,412). Faktor lain yang berhubungan signifikan dengan kejadian kanker payudara adalah usia ≥40 tahun OR 2,641 CI 95% (1,416-4,925), usia *menarche* <12 tahun OR 2,868 CI 95% (1,366-6,021), obesitas (IMT ≥25) OR 2,875 CI 95% (1,434-5,765), dan nullipara OR 4 CI 95% (1,402-11,410).
3. Faktor yang paling mempengaruhi kejadian kanker payudara pada wanita di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta adalah paritas yaitu nullipara.

B. Saran

1. Bagi Bidan dan Tenaga Kesehatan Lain

   Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan dalam memberikan pilihan rasional penggunaan kontrasepsi bagi perempuan akseptor/calon akseptor KB. Selain itu, bidan juga dapat memberikan KIE kepada akseptor KB bahwa pemakaian KB hormonal yang melebihi jangka waktu 4 tahun dan pada usia ≥40 tahun dapat meningkatkan risiko kejadian kanker payudara, sehingga bidan dapat menyarankan kepada akseptor KB untuk mengganti metode kontrasepsi yang lain.

2. Bagi Perempuan Akseptor KB/Calon Akseptor KB

   Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai masukan dan informasi kepada perempuan akseptor KB/calon akseptor KB agar dapat memilih kontrasepsi yang berisiko kecil terhadap kejadian kanker payudara. Selain itu, mereka dapat melakukan pencegahan dan deteksi dini terhadap kanker payudara.

3. Bagi peneliti selanjutnya

   Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan wawasan kesehatan, khususnya tentang faktor risiko penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara. Penelitian ini juga diharapkan dapat berguna sebagai bahan referensi untuk penelitian selanjutnya dengan menghubungkan faktor lain yang juga menjadi faktor risiko kejadian kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

1. *World Health Organization (WHO). Cancer [Internet]. 2013. Available from:* http://www.depkes.go.id/article/print/201407070001/hilangkan-mitos-tentang-kanker.html diakses tanggal 20 Oktober 2017.
2. Kementerian Kesehatan RI Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Prevalensi Penyakit Kanker di Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2013.
3. *Globocan International Agency for Reseacrh on Cancer (IARC). 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. http://www.depkes.go.id/article/print/201407070001/hilangkan-mitos-tentang-kanker.html diakses pada 20 Oktober 2017.
4. Kementerian Kesehatan RI. Pusat Data dan Informasi. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2015.
5. Dinas Kesehatan Provinsi DIY. Surveilans Kanker Payudara. Yogyakarta: Dinas Kesehatan Provinsi DIY. 2017.
6. Utami, Sri. Aku Sembuh dari Kanker Payudara. Yogyakarta: Oryza. 2012.
7. Suryaningsih EK, Sukaca BE. Kupas Tuntas Kanker Payudara.Yogyakarta: Paradigma Indonesia. [Internet]. 2009. *Available from*: http://digilib.unimus.ac.id/files/disk1/119/jtptunimus-gdl-apriliahid-5911-2-babii.pdf diakses pada tanggal 8 November 2017.
8. Dewi GAT, Lucia YH. *Breast Cancer Risk Analysis by the Use of Hormonal Contraceptives and Age of Menarche.* Jurnal Berkala Epidemiologi. 2015 Januari. Vol. 3, No. 1 : 12–23.
9. Sandra, Y. Melatonin dan Kanker Payudara. Majalah Kesehatan Pharma Medika. Vol. 3, No.2: 286-291. [Internet]. 2011. Diakses pada 14 November 2017
10. Sihombing M, Sapardin AN. Faktor Risiko Tumor Payudara pada Perempuan Umur 25-65 Tahun di Lima Kelurahan Kecamatan Bogor Tengah. Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik Badan Penelitian dan Pengembangan, Kementerian Kesehatan RI. 2014.
11. Priyatin C, Elisa U, Sri S. Faktor Risiko yang Berpengaruh terhadap Kejadian Kanker Payudara di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Jurnal Kebidanan. 2013 Oktober Vol. 2 No. 5 ISSN.2089-7669.
12. Pamela J, Goodwin. *Obesity and Breast Cancer Outcomes: How Much Evidence Is Needed to Change Practice? Mount Sinai Hospital and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. Journal of Clinical Oncology. 2016 March 1, Vol 34, No 7: 646-648.*
13. Yager JD, Nancy ED. *Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. The New England Journal of Medicine.* 2006. Vol. 354, No. 3: 270–282.
14. Kementerian Kesehatan RI. Data dan Informasi Kesehatan Republik Indonesia 2016. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2017.

15. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Kabupaten/Kota DIY tahun 2014. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI. 2015.
16. Setiowati DAI, Eddy HT, Roostantia IS. Hubungan antara Pemakaian KB Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara di Poli Onkologi Satu Atap RSUD Dr. Soetomo, Februari–April 2015. Indonesian Journal of Cancer 2016 January – March. Vol. 10, No. 1.
17. Nissa PAE, Hidayat Widjajanegara, Wida P. Kontrasepsi Hormonal sebagai Faktor Risiko Kanker Payudara di RSUD Al-Ihsan Bandung. Bandung Meeting on Global Medicine & Health (BaMGMH). 2017. Vol. 1, No. 1.
18. Urban M, Emily B, Sam E, Karen C, Dianne OC, Valerie B, 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.*
19. *American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society. [Internet]. 2014. Available from:* http://www.kajianpustaka.com/2016/10/definisi-stadium-dan-penyebab-kanker-payudara.html diakses pada tanggal 14 November 2017.
20. Rasjidi I.100 *Questions and Answers* Kanker Pada Wanita. Jakarta: Elex Media Komputindo [Internet]. 2010. *Available from*: https://books.google.co.id/books?id diakses pada 23 November 2017.
21. Mulyani NS, Nuryani. Kanker Payudara dan PMS Pada Kehamilan. Yogyakarta: Nuha Medika. 2013.
22. Bustan MN. Manajemen Pengendalian Penyakit Tidak Menular. Jakarta: Rineka Cipta. 2015.
23. Rasjidi I. Epidemiologi Kanker pada Wanita. Jakarta : Sagung Seto. 2010.
24. Damayanti D. 2001. *Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Umur Menarche MahasiswiBaru S1 Regular UI*. Skripsi. Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia. Depok.
25. Batubara, JR. 2010. *Age at menarche In Indonesian Girls. A National Survey.Department Of Pediatrics, Faculty Of Medicine. University Of Indonesia*
26. Karapanou O, Papadimitriou A. 2010. *Determinants of menarche*. *Reprod BiolEndocrinol*
27. Andrews, G. Buku Ajar Kesehatan Reproduksi Wanita Edisi 2. Jakarta : EGC. 2010.
28. Cancer Research of UK. [Internet] Available from https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/age-and-cancer diakses pada tanggal 28 Juli 2018
29. Varney H, Kriebs JM, Gegor CL. Buku Ajar Asuhan Kebidanan Edisi 4. Jakarta : EGC. 2007.
30. Nani D. Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Kanker Payudara di Rumah Sakit Pertamina Cilacap. Jurnal Keperawatan Soedirman (The Soedirman Journal of Nursing). 2009 Juli. Vol 4, No.2 .

31. Lincoln, J dan Wilensky. 2008. *Kanker Payudara Diagnosis dan Solusinya*. Jakarta: Prestasi Pustakaraya.
32. Israel A, Rondonuwu, Haroen H, dkk. Profil kanker payudara di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado tahun 2013 – 2014. Jurnal e-Clinic (eCl). 2016 Januari-Juni. Vol. 4, No. 1.
33. Baziad A. Kontrasepsi Hormonal. Jakarta : PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 2008.
34. Mangan, Y. Solusi Sehat Mencegah dan Mengatasi Kanker. Jakarta: PT Agromedia Pustaka. [Internet]. 2010. *Available from*: https://books.google.co.id/books?id diakses pada tanggal 14 November 2017.
35. Crooke PS, Justenhoven C, Brauch H. Estrogen Metabolism and Exposure in a Genotypic-phenotypic Model for Breast Cancer Risk Prediction. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2011. Vol. 20, No.7:1502.
36. Al-Amri FA, Saeedi MY, Al-Tahan FM, Ali AM, Alomary SA, Arafa M,et al. *Breast Cancer Correlate in a Cohort of Breast Screening Program Participants in Riyadh, KSA. J Egypt Natl Canc Inst. 2015. 27(2):77−82*.
37. Li Li , Yahua Z, Hongyan Z, Haijun Y, Yong H, Zheng L, et al. *Association between oral contraceptive use as a risk factor and triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Molecular And Clinical Oncology. 2017. Vol. 7: 76-80.*
38. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. *Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. Mayo Clinic Proceedings. 2006. Vol. 81, No. 10: 1290–1302.*
39. 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
40. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins basic pathology. Edisi ke-9. Philadelphia: Elsevier; 2013
41. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urritia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery PG, et al. *Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013. 22(11):1931–43.*
42. 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.
43. Anwar M, Ali B, Prabowo RP. Ilmu Kandungan Edisi Ketiga. Jakarta : PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 2014.
44. Hartanto H. Keluarga Berencana dan Kontrasepsi. Jakarta : Pustaka Sinar Harapan. 2013.
45. Anwar M, Ali B, Prabowo RP. *Ilmu Kandungan* Edisi Ketiga. Jakarta: PT. Bina Pustaka sarwono Prawirohadjo. 2011.
46. Kumar V, Abbas A, Aster JR. Basic Pathology Edisi ke-9. Philadelphia: Elsevier. 2013.

47. Sastroasmoro S, Sofyan Ismael. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Jakarta: Sagung Seto. 2014.
48. Notoatmodjo S. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta. 2010.

LAMPIRAN

Lampiran 1

FORMAT PENGUMPULAN DATA LAPANGAN

1. No. Responden :
2. No. RM :
3. Diagnosis Medis : 1. Kanker Payudara
   2. Tidak Kanker Payudara
4. Usia : 1. ≥40 tahun
   2. <40 tahun
5. Usia Menarche : 1. <12 tahun
   2. ≥12 tahun
6. Berat Badan/Tinggi Badan:
7. Indeks Massa Tubuh (IMT): 1. ≥25
   2. <25
8. Paritas : 1. Nullipara
   2. Primipara/Multipara
9. Jenis Kontrasepsi : 1. Hormonal
   2. Non hormonal

Lampiran 2

KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
BADAN PENGEMBANGAN DAN PEMBERDAYAAN
SUMBER DAYA MANUSIA KESEHATAN
POLITEKNIK KESEHATAN YOGYAKARTA
Jl. Tatabumi No. 3, Banyuraden, Gamping, Sleman, D.I. Yogyakarta
Telp./Fax. (0274) 617601
http://www.poltekkesjogja.ac.id e-mail : info@poltekkesjogja.ac.id

Nomor : PP.07.01/3.3/0017/2018 02 Januari 2018
Lamp. : -
H a l : **PERMOHONAN IJIN STUDI PENDAHULUAN**

Kepada Yth :
Direktur RSUD Wates
Kabupaten Kulon Progo
Di -
WATES

Dengan Hormat,
Bersama ini kami sampaikan bahwa, sehubungan dengan tugas penyusunan Skripsi bagi Mahasiswa Program Studi Sarjana Terapan Kebidanan Jurusan Kebidanan Politeknik Kesehatan Kemenkes Yogyakarta Tahun Akademik 2017/2018, maka dengan ini kami bermaksud mengajukan permohonan ijin :

Nama	:	Dwi Wahyuning A
NIM	:	P07124214010
Mahasiswa	:	Program Studi Sarjana Terapan Kebidanan

Untuk mendapatkan informasi data di : RSUD Wates

Tentang Data	:	- Angka kejadian kanker payudara tahun 2015-2017
Dengan judul	:	HUBUNGAN PEMAKAIAN KB HORMON DENGAN KEJADIAN KANKER PAYUDARA

Besar harapan kami, Bapak/Ibu berkenan untuk memberikan ijin, atas perhatian dan kerjasamanya kami mengucapkan banyak terima kasih.

Ketua Jurusan Kebidanan

Dyah Noviawati Setya Arum, S.SiT.,M.Keb
NIP: 198011022001122002

Lampiran 3

KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
BADAN PENGEMBANGAN DAN PEMBERDAYAAN
SUMBER DAYA MANUSIA KESEHATAN
POLITEKNIK KESEHATAN YOGYAKARTA
Jl. Tatabumi No. 3, Banyuraden, Gamping, Sleman, D.I. Yogyakarta
Telp./Fax. (0274) 617601
http://www.poltekkesjogja.ac.id e-mail : info@poltekkesjogja.ac.id

Nomor : PP.07.01/3.3/0015/2018
Lamp. : -
H a l : **PERMOHONAN IJIN STUDI PENDAHULUAN**

02 Januari 2018

Kepada Yth :
Kepala Badan Kesatuan Bangsa dan Politik
Kabupaten Sleman
Di -

SLEMAN

Dengan Hormat,
Bersama ini kami sampaikan bahwa, sehubungan dengan tugas penyusunan Skripsi bagi Mahasiswa Program Studi Sarjana Terapan Kebidanan Jurusan Kebidanan Politeknik Kesehatan Kemenkes Yogyakarta Tahun Akademik 2017/2018, maka dengan ini kami bermaksud mengajukan permohonan ijin :

Nama	:	Dwi Wahyuning A
NIM	:	P07124214010
Mahasiswa	:	Program Studi Sarjana Terapan Kebidanan

Untuk mendapatkan informasi data di : RSUD Sleman

Tentang Data	:	- Angka kejadian kanker payudara tahun 2015-2017
Dengan judul	:	HUBUNGAN PEMAKAIAN KB HORMON DENGAN KEJADIAN KANKER PAYUDARA

Besar harapan kami, Bapak/Ibu berkenan untuk memberikan ijin, atas perhatian dan kerjasamanya kami mengucapkan banyak terima kasih.

Ketua Jurusan Kebidanan

Dyah Noviawati Setya Arum, S.SiT.,M.Keb
NIP: 198011022001122002

Tembusan disampaikan kepad Yth :
1. Direktur RSUD Kabupaten Sleman
2. Arsip

Lampiran 4

KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
BADAN PENGEMBANGAN DAN PEMBERDAYAAN
SUMBER DAYA MANUSIA KESEHATAN
POLITEKNIK KESEHATAN YOGYAKARTA
Jl. Tatabumi No. 3, Banyuraden, Gamping, Sleman, D.I. Yogyakarta
Telp./Fax. (0274) 617601
http://www.poltekkesjogja.ac.id e-maii : info@poltekkesjogja.ac.id

JURUSAN KEBIDANAN Alamat : Jl.. Mangkuyudan MJ III/304 Yogyakarta 55143 Telp/Fax:0274-374331

Nomor : PP.07.01/3.3/ 719 /2017 6 November 2017
Lamp. : -
H a l : **PERMOHONAN IJIN STUDI PENDAHULUAN**

Kepada Yth :
Direktur RSUD Panembahan Senopati
Di -
BANTUL

Dengan Hormat,
Bersama ini kami sampaikan bahwa, sehubungan dengan tugas penyusunan Skripsi bagi Mahasiswa Program Studi Sarjana Terapan Kebidanan Jurusan Kebidanan Politeknik Kesehatan Kemenkes Yogyakarta Tahun Akademik 2017/2018, maka dengan ini kami bermaksud mengajukan permohonan ijin :

Nama : Dwi Wahyuning Anggraini
NIM : P07124214010
Mahasiswa : Program Studi Sarjana Terapan Kebidanan

Untuk mendapatkan informasi data di : RSUD Panembahan Senopati

Tentang data : - Kanker Payudara

Besar harapan kami, Bapak/Ibu berkenan untuk memberikan ijin, atas perhatian dan kerjasamanya kami mengucapkan banyak terima kasih.

Ketua Jurusan Kebidanan

Dwi Wati Setya Arum, S.SiT.,M.Keb
NIP. 19801102 200112 2 002

Jurusan Analis Kesehatan : Jl. Ngadinegaran MJ III/62, Yogyakarta 55143 Telp./ Fax : 0274-374200
Jurusan Kebidanan : Jl. Mangkuyudan MJ III/304 Mantrijeron Yogyakarta Telp/Fax : 0274-374331
Jurusan Keperawatan Gigi : Jl. Kyai Mojo No.56 Yogyakarta 55243 Telp./ Fax : 0274-514306

Lampiran 5

KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
BADAN PENGEMBANGAN DAN PEMBERDAYAAN SUMBER DAYA MANUSIA KESEHATAN
POLITEKNIK KESEHATAN YOGYAKARTA
Jl. Tatabumi No. 3, Banyuraden, Gamping, Sleman, D.I. Yogyakarta
Telp./Fax. (0274) 617601
http://www.poltekkesjogja.ac.id e-mail : info@poltekkesjogja.ac.id

Nomor : PP.07.01/3.3/0016/2018 — 02 Januari 2018
Lamp. : -
Hal : **PERMOHONAN IJIN STUDI PENDAHULUAN**

Kepada Yth :
Direktur RSUD Wonosari
Kabupaten Gunungkidul
Di -

WONOSARI

Dengan Hormat,
Bersama ini kami sampaikan bahwa, sehubungan dengan tugas penyusunan Skripsi bagi Mahasiswa Program Studi Sarjana Terapan Kebidanan Jurusan Kebidanan Politeknik Kesehatan Kemenkes Yogyakarta Tahun Akademik 2017/2018, maka dengan ini kami bermaksud mengajukan permohonan ijin :

Nama	:	Dwi Wahyuning A
NIM	:	P07124214016
Mahasiswa	:	Program Studi Sarjana Terapan Kebidanan

Untuk mendapatkan informasi data di : RSUD Wonosari

Tentang Data	:	- Angka kejadian kanker payudara tahun 2015-2017
Dengan judul	:	HUBUNGAN PEMAKAIAN KB HORMON DENGAN KEJADIAN KANKER PAYUDARA

Besar harapan kami, Bapak/Ibu berkenan untuk memberikan ijin, atas perhatian dan kerjasamanya kami mengucapkan banyak terima kasih.

Ketua Jurusan Kebidanan

Dyah Noviawati Setya Arum, S.SiT.,M.Keb
NIP: 198011022001122002

Lampiran 6

PEMERINTAH KOTA YOGYAKARTA
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH
Jl. Wirosaban No 1 Yogyakarta Kode Pos : 55162 Telp. (0274)371195, Fax.(0274)385769
E-MAIL : rsud@jogjakota.go.id
HOTLINE SMS : 081227880001 HOTLINE E-MAIL : upik@jogjakota.go.id
WEBSITE : www.jogjakota.go.id

SURAT IJIN PENGAMBILAN DATA
Nomor : 445 / 6137

Yang bertanda tangan di bawah ini Direktur RSUD Kota Yogyakarta :

N a m a	:	drg. Hj. RR. Tuty Setyowati, MM
N I P	:	19620502 198701 2 001

Memberikan ijin kepada :

N a m a	:	Dwi Wahyuning Anggarini
N I M	:	P07124214010
I n s t i t u s i	:	DIV Kebidanan, Poltekkes Kemenkes Yogyakarta
Tanggal Pelaksanaan	:	22 Desember 2017 s/d 22 Januari 2018

Untuk dapat melakukan Studi Pendahuluan dengan judul :
"Hubungan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara di RSUD Kota Yogyakarta".

Demikian surat ijin ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 22 Desember 2017
DIREKTUR

PEMERINTAH KOTA YOGYAKARTA
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH

drg. Hj. RR. Tuty Setyowati, MM
NIP. 19620502 198701 2 001

SEGORO AMARTO
SEMANGAT GOTONG ROYONG AGAWE MAJUNE NGAYOGYOKARTO
KEMANDIRIAN - KEDISIPLINAN - KEPEDULIAN - KEBERSAMAAN

Lampiran 7

PEMERINTAH KABUPATEN KULON PROGO
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH WATES
Jl. Tentara Pelajar Km. 1 No. 5 Wates Kabupaten Kulon Progo Telp. (0274) 773169

No. : 423 / 235 / 1.3 / RS / I / 2018
Lamp : -
Hal : *Ijin Studi Pendahuluan*

Kepada
Yth.....
Di
RSUD Wates

Dengan hormat,
Memperhatikan surat dari Poltekkes Kemenkes Yogyakarta, No. : PP.07.01/3.3/0017/2018, Tanggal 02 Januari 2018. Perihal : Surat Keterangan Ijin Studi Pendahuluan. Bersama ini memberikan Ijin kepada :

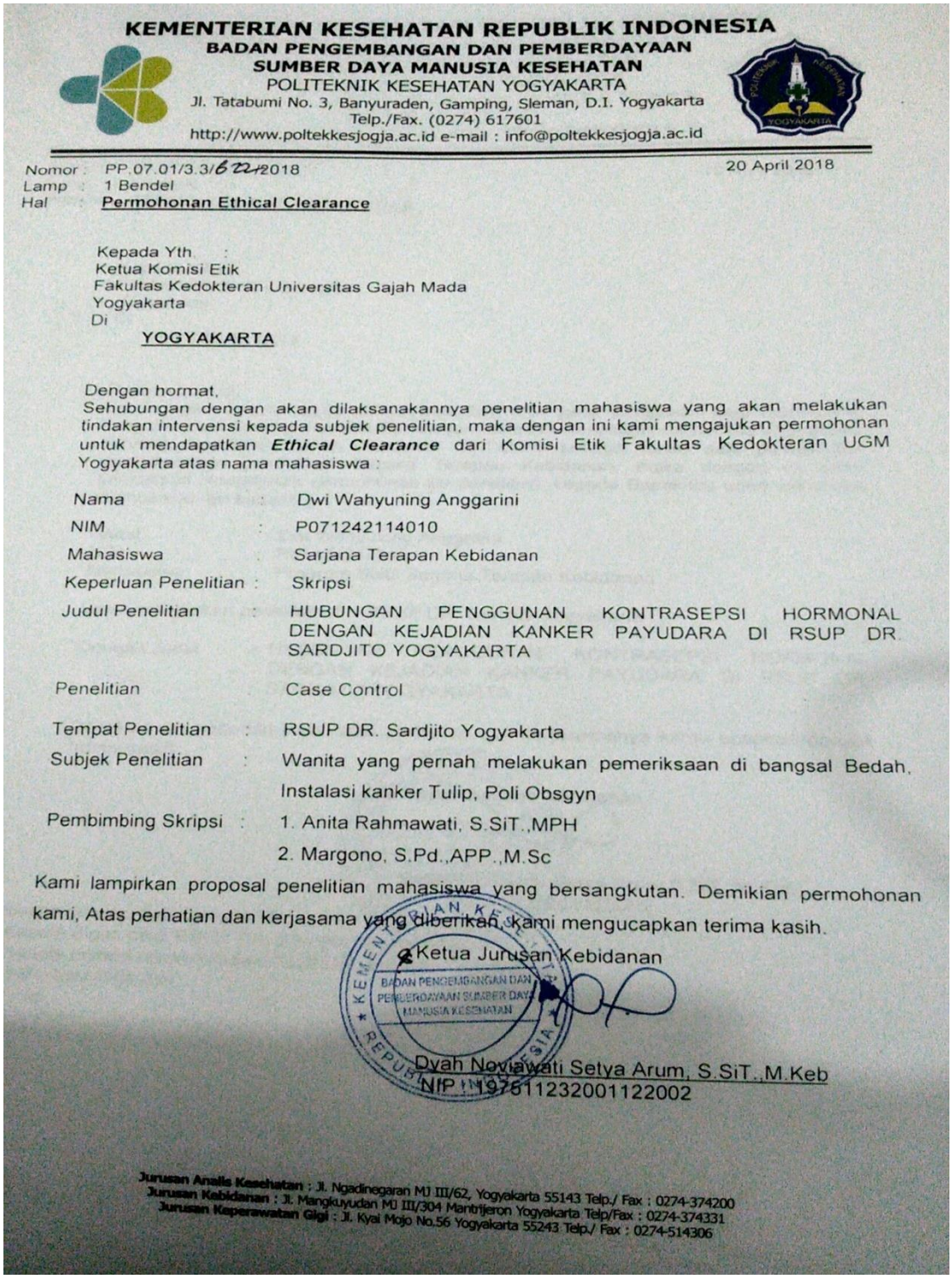
Nama	:	Dwi Wahyuning A
NIM/NIS	:	P07124214010
Pendidikan	:	D IV Kebidanan Poltekkes Kemenkes Yogyakarta

Untuk melakukan Studi Pendahuluan di Rumah Sakit Umum Daerah Wates Kabupaten Kulon Progo guna menyusun Skripsi dengan kejadian : "HUBUNGAN PEMAKAIAN KB HORMON DENGAN KEJADIAN KANKER PAYUDARA".
Sehubungan dengan hal tersebut, dimohon kepada Bapak/ Ibu/ Saudara mengijinkan memberikan data yang diperlukan kepada mahasiswa tersebut.
Kemudian atas perhatiannya, diucapkan terima kasih.

Wates, 24 Januari 2018
DIREKTUR

dr. Lies Indriyati, Sp.A
Pembina Utama Muda; IV/c
NIP. 19620729 198812 2 001

Lampiran 8



KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
BADAN PENGEMBANGAN DAN PEMBERDAYAAN SUMBER DAYA MANUSIA KESEHATAN
POLITEKNIK KESEHATAN YOGYAKARTA
Jl. Tatabumi No. 3, Banyuraden, Gamping, Sleman, D.I. Yogyakarta
Telp./Fax. (0274) 617601
http://www.poltekkesjogja.ac.id e-mail : info@poltekkesjogja.ac.id

Nomor : PP.07.01/3.3/6221/2018 — 20 April 2018
Lamp : 1 Bendel
Hal : **Permohonan Ethical Clearance**

Kepada Yth :
Ketua Komisi Etik
Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada
Yogyakarta
Di
YOGYAKARTA

Dengan hormat,
Sehubungan dengan akan dilaksanakannya penelitian mahasiswa yang akan melakukan tindakan intervensi kepada subjek penelitian, maka dengan ini kami mengajukan permohonan untuk mendapatkan ***Ethical Clearance*** dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran UGM Yogyakarta atas nama mahasiswa :

Nama	:	Dwi Wahyuning Anggarini
NIM	:	P071242114010
Mahasiswa	:	Sarjana Terapan Kebidanan
Keperluan Penelitian	:	Skripsi
Judul Penelitian	:	HUBUNGAN PENGGUNAN KONTRASEPSI HORMONAL DENGAN KEJADIAN KANKER PAYUDARA DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA
Penelitian		Case Control
Tempat Penelitian	:	RSUP DR. Sardjito Yogyakarta
Subjek Penelitian	:	Wanita yang pernah melakukan pemeriksaan di bangsal Bedah, Instalasi kanker Tulip, Poli Obsgyn
Pembimbing Skripsi	:	1. Anita Rahmawati, S.SiT.,MPH 2. Margono, S.Pd.,APP.,M.Sc

Kami lampirkan proposal penelitian mahasiswa yang bersangkutan. Demikian permohonan kami, Atas perhatian dan kerjasama yang diberikan, kami mengucapkan terima kasih.

Ketua Jurusan Kebidanan

Dyah Noviawati Setya Arum, S.SiT.,M.Keb
NIP. 197611232001122002

Jurusan Analis Kesehatan : Jl. Ngadinegaran MJ III/62, Yogyakarta 55143 Telp./ Fax : 0274-374200
Jurusan Kebidanan : Jl. Mangkuyudan MJ III/304 Mantrijeron Yogyakarta Telp/Fax : 0274-374331
Jurusan Keperawatan Gigi : Jl. Kyai Mojo No.56 Yogyakarta 55243 Telp./ Fax : 0274-514306

Lampiran 9

KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
BADAN PENGEMBANGAN DAN PEMBERDAYAAN
SUMBER DAYA MANUSIA KESEHATAN
POLITEKNIK KESEHATAN YOGYAKARTA
Jl. Tatabumi No. 3, Banyuraden, Gamping, Sleman, D.I. Yogyakarta
Telp./Fax. (0274) 617601
http://www.poltekkesjogja.ac.id e-mail : info@poltekkesjogja.ac.id

19 April 2018

Nomor : PP.07.01/4 3/615/2018
Lamp : 1 bendel
Perihal : PERMOHONAN IJIN PENELITIAN

Kepada Yth
Direktur RSUP DR Sardjito
Yogyakarta
Di
YOGYAKARTA

Dengan hormat,
Sehubungan dengan tugas penyusunan SKRIPSI yang diwajibkan bagi mahasiswa Program Studi Sarjana Terapan Kebidanan Politeknik Kesehatan Kemenkes Yogyakarta Jurusan Kebidanan Tahun Akademik 2017/2018 sebagai salah satu persyaratan menyelesaikan pendidikan Sarjana Terapan Kebidanan, maka dengan ini kami bermaksud mangajukan permohonan ijin penelitian, kepada Bapak/Ibu untuk berkenan memberikan ijin kepada

Nama	: Dwi Wahyuning Anggraini
NIM	: P07124214010
Mahasiswa	: Program Studi Sarjana Terapan Kebidanan

Untuk melakukan penelitian di : RSUP DR. Sardjito Yogyakarta

Dengan Judul : HUBUNGAN PENGGUNAN KONTRASEPSI HORMONAL DENGAN KEJADIAN KANKER PAYUDARA DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

Demikian permohonan kami, atas perhatian dan kerjasamanya kamu ucapkan banyak terima kasih.

Ketua Jurusan Kebidanan

Dyah Noviawati Setya Arum,S.SiT.,M.Keb
NIP 198011022001122002

Tembusan disampaikan kepada Yth :
1. Kepala Bidan diklit RSUP DR. Sardjito Yogyakarta
2. Kepala Instalsi rekam Medik RSUP DR. Sardjito Yogyakarta
3. Yang bersangkutan
4. Arsip

Lampiran 10

MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC)
FACULTY OF MEDICINE GADJAH MADA UNIVERSITY
– DR. SARDJITO GENERAL HOSPITAL

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Ref : KE/FK/0562 /EC/2018

Title of the Research Protocol	:	Hubungan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta
Documents Approved	:	Study Protocol versi 01 2018
Principle Investigator	:	Dwi Wahyuning Anggarini
Name of supervisor	:	1. Anita Rahmawati, S.SiT., MPH 2. Margono, S.Pd., APP., M.Sc
Date of Approval	:	06 JUN 2018 (Valid for one year beginning from the date of approval)
Institution(s)/place(s) of research	:	Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) states that the above protocol meets the ethical principle outlined in the Declaration of Helsinki 2008 and therefore can be carried out.

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) has the right to monitor the research activities at any time.

The investigator(s) is/are obliged to submit:
- ☐ Progress report as a continuing review : Annually
- ☐ Report of any serious adverse events (SAE)
- ☒ Final report upon the completion of the study

Prof. dr. Tri Wibawa, Ph.D., Sp.MK(K)
Chairperson

dr. Endy Paryanto, MPH., Sp.A(K)
Secretary

Attachments:
- ☐ Continuing review submission form (AF 4.3.01-014.2013-03)
- ☐ Serious adverse events (SAE) report form (AF 6.1.01- 019.2013-03)

Lampiran 11

KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
DIREKTORAT JENDERAL PELAYANAN KESEHATAN
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT Dr. SARDJITO
Jl. Kesehatan, Sekip Yogyakarta 55284 Telepon (0274) 587333, 631190 (hunting) Faksimile (0274) 565639, 520410
Pos-El : hukum_humas.rssardjito@yahoo.co.id, humas@sardjitohospital.co.id
Laman : www.sardjitohospital.co.id

26 JUN 2018

No. : LB.02.01/XI.2.2/ 13551 /2018
Hal. : ijin Penelitian

Yth. Ketua Jurusan Kebidanan
Politeknik Kesehatan Kemenkes
Jl. Tatabumi No. 3, Banyuraden,
Gamping, Sleman, D.I. Yogyakarta

Sehubungan dengan surat Saudara nomor : PP.07.01/4.3/615/2018 tanggal 19 April 2018 hal Permohonan Ijin Penelitian, dengan ini disampaikan bahwa kami dapat membantu dan mengijinkan pelaksanaan penelitian mahasiswa Saudara :

Nama	:	Dwi Wahyuning Anggarini
NIM	:	P07124214010
Judul	:	***"Hubungan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal Dengan Kejadian Kanker Payudara di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta"***
Tempat Penelitian	:	Instalasi Catatan Medis RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta,

dengan ketentuan sbb. :
1. Sesuai prosedur tetap administrasi penelitian di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta,
2. Melengkapi fotocopy *Ethics Committe Approval*;
3. Mancantumkan nama RSUP Dr. Sardjito di dalam naskah hasil penelitian,
4. Menyerahkan CD hasil penelitian ke Bagian Pendidikan dan Penelitian, IP2KSDM (Perpustakaan) & Instalasi terkait di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Untuk kelancaran kegiatan tersebut agar menghubungi Bagian Pendidikan & Penelitian RSUP Dr. Sardjito, Telp. (0274) 631190 pswt. 246 atau (0274) 518669 pada jam kerja.

Atas perhatian dan kerjasama yang baik, diucapkan terima kasih.

a.n. Direktur Utama
Direktur SDM dan Pendidikan,

dr. Djoko Windoyo, Sp.RM
NIP 195906121986101001

Tembusan :
1. Ka. Instalasi Catatan Medis
2. Yang Bersangkutan