

REVIEW SISTEMATIK ANALISA KETERKAITAN FAKTOR HORMONAL TERHADAP RISIKO TERJADINYA KANKER PAYUDARA PADA WANITA

Syahfitri Nur Afifah, Suhartati, Pratika Yuhyi Hernanda

Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya
Jl. Dukuh Kupang XXV No.54, Dukuh Kupang, Kec. Dukuh Pakis, Kota
Surabaya, Jawa Timur 60225

*Email: yuhyi_h@yahoo.com

Abstrak

Kejadian kanker payudara menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di dunia. Beberapa penelitian telah dilakukan tentang hubungan kejadian kanker payudara dan faktor hormonal. Karena itu dilakukan tinjauan terhadap beberapa penelitian terdahulu dan studi literatur untuk mengevaluasi keterkaitan faktor hormonal terhadap risiko terkena kanker payudara. Metode: Studi yang relevan dengan melakukan pencarian pada internet menggunakan *search engine ProQuest, Pubmed, dan Google Scholar*. Pencarian menghasilkan 30 studi yang menunjukkan usia *menarche* < 12 tahun meningkatkan risiko kanker payudara dengan rata-rata nilai OR = 5,617 (95%CI=0,587-35,08), terlambat *menopause* mempertinggi kejadian kanker payudara dengan rata-rata nilai OR = 1,355 (95%CI=0,35-9,23), paritas berisiko mempertinggi kejadian kanker payudara dengan rata-rata nilai OR = 2,98 (95%CI=0,463-40,898), laktasi mempertinggi risiko kanker payudara dengan rata-rata nilai OR = 4,031 (95%CI=0,364-18,96), kontrasepsi hormonal mempertinggi risiko kanker payudara dengan rata-rata nilai OR = 3,310 (95%CI=0,65-84,718) dan penggunaan hormon *pascamenopause* dengan rata-rata nilai OR = 1,909 (95%CI=0,491-3,217) menunjukkan ada hubungan dengan kanker payudara. Kesimpulan: Studi *literature review* ini mengkonfirmasi adanya keterkaitan dengan kejadian kanker payudara dengan urutan signifikansi usia *menarche*, laktasi, kontrasepsi hormonal, paritas, penggunaan hormon *pascamenopause* dan usia *menopause* dari sumber yang di publikasikan.

Kata Kunci: hormonal, kanker payudara, usia *menarche* dini, *menopause*, paritas, laktasi (tidak menyusui), kontrasepsi hormonal, hormon *pascamenopause*

PENDAHULUAN

Di antara wanita, kanker payudara adalah penyakit ganas paling umum di seluruh dunia, terhitung 24% dari kasus kanker baru dan 15% kematian akibat kanker pada tahun 2018, dan kasus insiden diperkirakan akan meningkat lebih dari 46% pada tahun 2040, menurut *Globocan* Alat prediksi *Cancer Tomorrow* (Heer *et al.*, 2020).

Kanker payudara merupakan suatu kondisi sel yang telah kehilangan kendali dalam proses apoptosis, sehingga terjadi pertumbuhan yang abnormal, cepat, serta tidak terkendali yang terjadi pada jaringan payudara (Mulyani & Rinawati, 2013).

Dalam upaya pencegahan dan pengendalian kanker, kanker payudara merupakan salah satu prioritas di Indonesia. Oleh karena itu, penting untuk mengetahui faktor risiko kanker payudara sebagai upaya pencegahan untuk masyarakat umum.

Meskipun hasil studi epidemiologi menunjukkan bahwa banyak faktor yang meningkatkan risiko kanker payudara pada wanita, penyebut dari faktor risiko yang paling umum digunakan adalah tingkat dan lamanya pajanan terhadap estrogen endogen dan eksogen (Suparman & Suparman, 2014).

Beberapa hormon yang mempengaruhi pertumbuhan jaringan pada payudara, yaitu hormon prolaktin, hormon estrogen, hormon pertumbuhan, serta hormon progesteron

Menurut Dinkes Provinsi Sumatera Barat (2019) Pemicu pertumbuhan sel secara abnormal pada bagian tertentu disebabkan oleh paparan hormon estrogen secara berlebihan (Dewi & Hendrati, 2015).

Terkait mekanisme terjadinya kanker payudara oleh paparan estrogen masih menjadi kontroversi, belum diketahui secara pasti disebabkan oleh estrogen dan metabolitnya yang secara langsung bertindak sebagai mutagen atau disebabkan karena stimulasi estrogen terhadap pembelahan sel epitel (Dewi & Hendrati, 2015; Sandra, 2011).

Ada beberapa kondisi yang dapat mempengaruhi tingginya paparan estrogen, yaitu tidak pernah melahirkan atau melahirkan untuk pertama kali di atas 35 tahun, tidak menyusui, *menopause* di atas 50 tahun, penggunaan kontrasepsi hormonal yang berkepanjangan, dan *menarche* di bawah usia 12 tahun (Dewi & Hendrati, 2015).

Berdasarkan uraian di atas denominator faktor risiko yang paling sering dikaitkan dengan terjadinya kanker payudara adalah faktor hormonal. Oleh sebab itu penelitian ini untuk mengetahui faktor hormonal apa saja yang terkait sebagai upaya pencegahan dalam pengendalian faktor risiko terjadinya kanker payudara pada wanita, maka peneliti tertarik untuk melakukan *literature review* tentang keterkaitan faktor hormonal terhadap risiko terjadinya kanker payudara pada wanita.

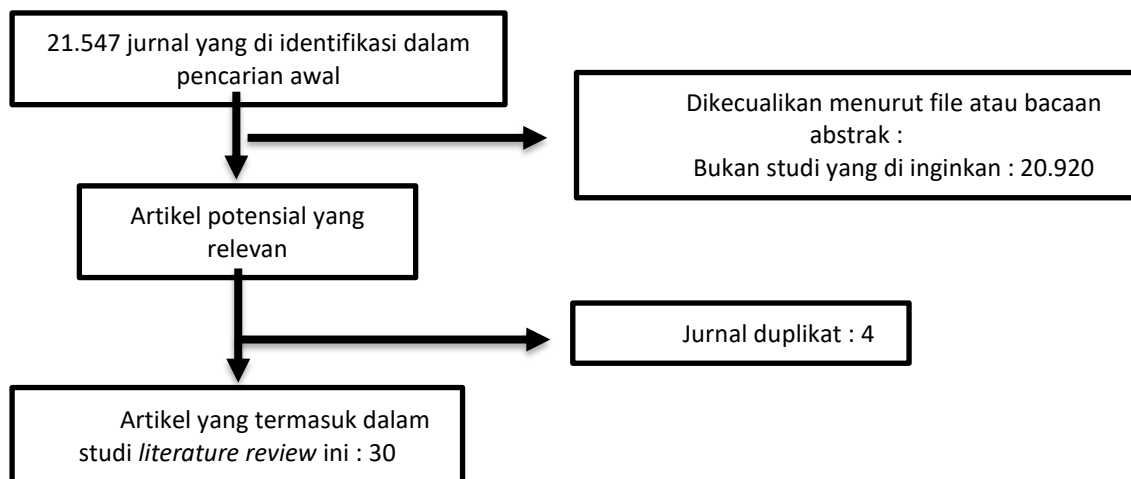
METODE

PENCARIAN LITERATUR

Literature review dimulai dengan materi hasil penulisan yang secara sekuensi diperhatikan dari yang paling relevan, relevan, dan cukup relevan. Penulis secara sistematis melakukan penelusuran jurnal penelitian (dari tahun 2010 hingga tahun 2020) yang dipublikasikan di internet menggunakan *search engine ProQuest, PubMed, Google Scholar dan Akademia*, dengan menetapkan istilah pencarian sebagai berikut : “*breast cancer*”, “*risk factor and breast cancer*”, “*nullipara*”, “*multipara*”, “*paritas*”, “*gender*”, “*age of menarche*”, “*hormone therapy*”, “*hormone*”, “*menopause*”, “*hormone pascamenopause*”, “*lactation*”, “*contraceptives*”.

ANALISA DATA

Setiap jurnal yang telah dipilih dan dianalisa berdasarkan kriteria dan dibuat sebuah kesimpulan terkait dengan odds ratio yang menggambarkan penjelasan keterkaitan faktor hormonal terhadap risiko terjadinya kanker payudara pada wanita.



Gambar 1. Hasil Pencarian Dan Pemilihan Literatur

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam *literature review* ini, tahun publikasi literatur yang disertakan berkisar antara tahun 2010 hingga tahun 2020. Jurnal yang di review dalam penelitian ini berjumlah 30. Wilayah mencakup 8 negara (Denmark, Saudi Arabia, Afrika, Indonesia, Maroko, Singapura, Thailand dan China). Dari keseluruhan penelitian, individu yang di pilih dari populasi berbasis masyarakat. Semua studi melibatkan wanita dewasa sebagai sampel.

1. Usia Menarche

Ringkasan mengenai keterkaitan antara faktor usia *menarche* dengan kanker payudara disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1 Jurnal keterkaitan faktor usia *menarche* dengan kejadian kanker payudara

No	Author	Tahun	Variabel yang diteliti	Hasil	Kesimpulan (Keterangan)
1	Sukmayenti and Sari (2018)	2018	Usia <i>Menarche</i>	OR = 26,8 <i>p value</i> < 0,05 (0,000)	Ada keterkaitan
2	Ardiana and Negara (2013)	2013	Usia <i>menarche</i> ,	OR=4,4 (95%CI = 1,33-14,63)	Ada keterkaitan
3	Yosali and Bintari (2019)	2019	Usia <i>menarche</i>	OR = 0,800 (95% CI= 0,587-1,091) <i>p value</i> = 0,007	Ada keterkaitan
4	Priyatin, Ulfiana, and Sumarni (2013)	2013	Usia <i>menarche</i> ,	OR = 2,638 (95%CI = 0,735 – 9,644)	Ada keterkaitan
5	Ekawati (2018)	2018	Usia <i>menarche</i>	OR=3,134 (95% CI = 1,300-7,599)	Ada keterkaitan
6	Al-Insyirah (2016)	2016	Usia <i>menarche</i> ,	OR=2,12) <i>p value</i> = 0,028	Ada keterkaitan
7	Agnessia, Sary, and Andoko (2015)	2015	Usia <i>menarche</i> .	OR = 6,25 (95%CI = 2,33-16,75) <i>p value</i> = 0,000 <i>p</i> <0,05	Ada keterkaitan
8	Hermawan and Djamaludin (2016)	2016	Usia <i>menarche</i> ,	<i>p value</i> = 0,480	Tidak ada keterkaitan
9	Listyawardhani, Mudigdo, and Adriani (2018)	2018	Usia <i>menarche</i> ,	OR=2,71(95%CI = 1,06-6,96) <i>p value</i> = 0,037	Ada keterkaitan
10	Laamiri <i>et al.</i> (2015)	2015	Usia <i>menarche</i>	OR= 1,660; (95%CI = 1,196-2,303) <i>p value</i> = 0,002	Ada keterkaitan.
11	Fransiska and Yulia (2017)	2017	Usia <i>menarche</i>	OR = 8,5 (95%CI = 2,060-35,080)	Ada keterkaitan
12	Prasetyowati and Katharina (2017)	2014	Usia <i>menarche</i>	<i>p value</i> = 1,000	Tidak ada keterkaitan
13	Isnaini and Elpiana (2017)	2017	Usia <i>menarche</i>	OR 3,110 <i>p-value</i> = 0,000;	Ada keterkaitan
14	Ho <i>et al.</i> (2020)	2020	Usia <i>Menarche</i>	PAR= 9.2% (95% CI: 8.2–9.8) <i>p value</i> <0,001	Ada keterkaitn
15	Anggorowati (2013)	2013	Usia <i>menarche</i>	OR= 6,66; (95%CI = 2,84-15,65) <i>p value</i> = 0,00	Ada keterkaitan
16	Hasnita, Harahap, and Defrin (2019)	2019	Usia <i>menarche</i>	OR=2,84 <i>p value</i> <0,001	Ada keterkaitan

Hubungan faktor usia *menarche* dengan kejadian kanker payudara telah di evaluasi oleh beberapa studi. Evaluasi telah dilakukan dengan membandingkan kelompok kontrol dan kelompok kasus. Empat belas studi menunjukkan peningkatan risiko kanker payudara [1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,13,14,15,16]. Sedangkan yang lain tidak menunjukkan ada peningkatan risiko kanker payudara [8,12]. Dari keseluruhan studi yang direview didapatkan rata-rata nilai OR = 5,617 (95%CI=0,587-35,08).

Beberapa studi yang teridentifikasi telah menyelidiki faktor usia *menarche* terhadap risiko terjadinya kanker payudara pada wanita. Penelitian yang dilakukan Sukmayenti and Sari (2018), Ardiana and Negara (2013) dan Ho et al. (2020) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara usia *menarche* terhadap risiko terjadinya kanker payudara.

Hal yang sama dalam penelitian Al-Insyirah (2016), Anggorowati (2013), Ekawati (2018) dan Listyawardhani et al. (2018) yang mendapatkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara usia *menarche* <12 tahun dengan kejadian kanker payudara

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Priyatin et al. (2013) Usia *menarche* dini (< 12 tahun) dapat meningkatkan risiko kejadian kanker payudara. Hasil yang sama dalam penelitian oleh Fransiska and Yulia (2017), Hasnita et al. (2019) Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada pengaruh yang signifikan antara usia *menarche* dengan kanker payudara.

Demikian juga penelitian oleh Agnessia et al. (2015) dan Laamiri et al. (2015) menunjukkan wanita dengan usia *menarche* dini lebih rentan terkena kanker payudara.

Teori tersebut dibuktikan dengan hasil penelitian, seperti hasil penelitian Dewi and Hendrati (2015) yang menunjukkan hasil analisis dengan nilai $p < 0,05$ ($p = 0,031$) yang berarti terdapat hubungan yang bermakna antara usia *menarche* dengan kejadian kanker payudara dengan Nilai *Odds Ratio* sebesar 3,492 (CI 95%; 1,118-10,911) yang berarti bahwa *menarche* dini berisiko terkena kanker payudara.

Namun penelitian oleh Hermawan and Djamaludin (2016) diperoleh hasil dari uji statistik nilai p -value = 0,480 maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan menstruasi dini dengan kejadian kanker payudara.

Menurut pendapat dari peneliti, adanya perbedaan dari hasil yang diperoleh dari penelitian literatur yang menyatakan wanita yang mengalami menstruasi dini (*menarche*) <12 tahun memiliki risiko lebih besar dibandingkan dengan wanita yang mengalami menstruasi di usia > 12 tahun. Hal ini dapat terjadi disebabkan oleh karena adanya faktor penyebab lain yaitu faktor dari pola gaya hidup dan riwayat penyakit lain yang dialami oleh responden. Demikian juga dengan penelitian Prasetyowati and Katharina (2017) melaporkan tidak ada hubungan yang bermakna antara usia *menarche* dengan nilai p value = 1,000 dengan kejadian kanker payudara di RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek provinsi Lampung.

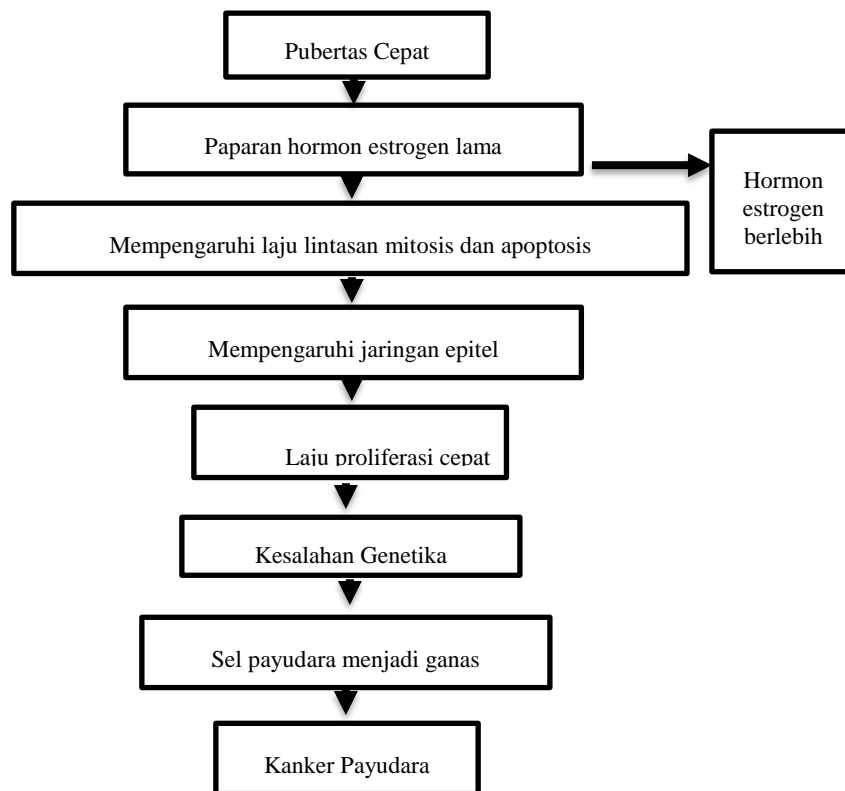
Usia *menarche* seorang wanita dapat disebabkan oleh banyak faktor, yaitu faktor genetik yang dapat memicu terjadinya *menarche*, faktor lingkungan dan faktor gaya hidup. Seorang wanita yang mengalami *menarche* dapat melahirkan seorang anak perempuan, dan dia juga mengalami *menarche*. Karena kondisi sosial ekonomi yang kompleks, wanita yang tinggal di perkotaan juga memiliki risiko *menarche* dini yang lebih tinggi daripada wanita yang tinggal di pedesaan (Dewi & Hendrati, 2015).

Menarche dini adalah menstruasi pertama yang dialami seorang wanita usia < 12 tahun. *Menarche* dini yang terjadi sebelum usia 12 tahun dikarenakan pubertas dini dimana hormon gonadotropin diproduksi sebelum anak usia 8 tahun. Hormon ini merangsang ovarium yang memberikan ciri-ciri kelamin sekunder, disamping itu, hormon gonadotropin juga akan mempercepat terjadinya menstruasi dini dan fungsi dari organ reproduksi itu sendiri. Kondisi ini akan mengakibatkan produksi hormon estrogen lebih banyak dibanding wanita lain pada umumnya yang menyebabkan masalah kesehatan seperti meningkatnya risiko terkena kanker payudara (Fransiska & Yulia, 2017).

Terpapar hormon estrogen secara berlebihan dan kumulatif akan berpengaruh laju lintasan mitosis dan apoptosis dengan mempengaruhi jaringan epitel, sehingga mengalami laju proliferasi

cepat yang dapat menyebabkan kesalahan genetika. Suatu perubahan dalam bahan genetik sel payudara yang memancing sel payudara menjadi ganas dalam hal ini menjadi penyebab adanya kanker payudara. Apabila seseorang mengalami menstruasi di usia lebih awal (*menarche*) (<12 tahun) maka akan memiliki peningkatan terhadap risiko terkena kanker payudara, karena seorang wanita yang mengalami masa pubertas yang semakin cepat maka waktu terpaparnya jaringan pada payudaranya oleh karena unsur-unsur bahaya seperti bahan kimia, estrogen ataupun radiasi yang menyebabkan kanker yang berpengaruh terhadap proses proliferasi jaringan termasuk jaringan yang ada pada payudara (Sukmayenti & Sari, 2018).

Mekanisme usia *menarche* terhadap risiko kanker payudara dapat dilihat dari gambar 2 berikut:



Gambar 2 Mekanisme faktor usia *menarche* terhadap risiko kanker payudara (dimodifikasi dari sumber (Sukmayenti & Sari, 2018))

Berdasarkan pembahasan diatas dapat disimpulkan bahwa wanita yang mengalami usia *menarche* yang < 12 tahun memiliki risiko yang lebih besar terkena kanker payudara. Oleh karena itu wanita hendaknya menjaga pola hidup menjadi polah hidup yang lebih sehat dengan mengkonsumsi makan yang mengandung gizi seimbang serta aktifitas fisik dengan rajin berolahraga sehingga terjadinya usia *menarche* dini dapat di minimalisir. Bagi Wanita yang mengalami usia *menarche* dini sebaiknya rutin melakukan pemeriksaan SADARI (periksa payudara Sendiri) satu minggu setelah menstruasi(Ekawati, 2018).

Menurut pendapat peneliti, perbedaan hasil dari beberapa penelitian ini terjadi karena adanya perbedaan pada karakteristik responden yang memiliki gaya hidup dan riwayat lainnya yang berbeda, sehingga kejadian kanker payudara dalam beberapa penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh faktor-faktor yang lainnya. Salah satunya adalah gaya hidup dengan mengkonsumsi makanan yang tinggi lemak atau menggunakan bahan-bahan kimia (penyedap rasa), sehingga

kejadian kanker payudara di beberapa penelitian menunjukkan hasil yang berbeda yang di sebabkan oleh faktor lain.

2. Menopause

Literatur yang memuat keterkaitan antara faktor *menopause* dengan kanker payudara disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2 Jurnal keterkaitan faktor *menopause* dengan kejadian kanker payudara

No	Author	Tahun	Variabel yang diteliti	Hasil	Kesimpulan (Keterangan)
1	N. I. Y. Sari, Maringga, and Astuti (2019)	2019	Menopause	$p\ value = 0,001$	Ada keterkaitan
2	Listyawardhani et al. (2018)	2018	Menopause	OR=1,07; (95%CI= 0,82-6,30) $p\ value = 0,001$	Ada keterkaitan
3	Laamiri et al. (2015)	2015	Menopause	OR= 2,360 (95%CI= 1,911-2,914) $p\ value <0,001$	Ada keterkaitan
4	Lee et al. (2014)	2014	Menopause	OR=1,28 (95%CI=1,00-1,64)	Ada keterkaitan
5	Hasnita et al. (2019)	2019	Menopause	OR=1,45 $p\ value = 0,150$ $p>0,05$	Tidak ada keterkaitan

Hubungan faktor *menopause* dengan kejadian kanker payudara telah di evaluasi oleh beberapa studi. Evaluasi telah dilakukan dengan membandingkan kelompok kontrol dan kelompok kasus. Empat studi menunjukkan peningkatan risiko kanker payudara [1,2,3,4]. Sedangkan yang lain tidak menunjukkan ada peningkatan risiko kanker payudara [5]. Dari keseluruhan studi yang direview didapatkan rata-rata nilai OR = 1,355 (95%CI=0,35-9,23).

3. Paritas

Hubungan antara faktor paritas dengan kanker payudara dari beberapa literatur disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3 Jurnal keterkaitan faktor paritas dengan kejadian kanker payudara

No	Author	Tahun	Variabel yang diteliti	Hasil	Kesimpulan (Keterangan)
1	Sukmayenti and Sari (2018)	2018	Paritas	OR 0,4 $p\ value > 0,05 (0,476)$	Tidak ada keterkaitan
2	Ardiana and Negara (2013)	2013	Paritas	OR=6,38 (95%CI = 1,57-25,90)	Ada keterkaitan
3	Priyatin et al. (2013)	2013	Paritas	OR = 4,353 (95%CI = 0,463-40,898)	Tidak ada keterkaitan
4	N. I. Y. Sari et al. (2019)	2019	Paritas	$p\ value = 0,031$	Ada keterkaitan
5	Lee et al. (2014)	2014	Paritas,	OR=1,03 (95%CI=0,79-1,35)	Ada keterkaitan
6	Anggorowati (2013)	2013	Paritas	OR=4,99; CI=1,90-13,87 $p\ value = 0,00$	Ada keterkaitan

Hubungan faktor paritas dengan kejadian kanker payudara telah di evaluasi oleh beberapa studi. Evaluasi telah dilakukan dengan membandingkan kelompok kontrol dan kelompok kasus. Empat studi menunjukkan peningkatan risiko kanker payudara [2,4,5,6]. Sedangkan yang lain tidak menunjukkan ada peningkatan risiko kanker payudara [1,3]. Dari keseluruhan studi yang direview didapatkan rata-rata nilai OR = 2,85 (95%CI=0,463-40,898).

4. Laktasi

Keterkaitan antara faktor laktasi dengan kanker payudara dari beberapa literatur disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4 Jurnal keterkaitan faktor laktasi dengan kejadian kanker payudara

No	Author	Tahun	Variabel yang diteliti	Hasil	Kesimpulan (Keterangan)
1	Sukmayenti and Sari (2018)	2018	Laktasi	OR 5,6 <i>p value</i> < 0,05 <i>p value</i> 0,033	Ada keterkaitan
2	Ardiana and Negara (2013)	2013	laktasi	OR=4,24 (95%CI=1,22-14,76)	Ada keterkaitan
3	Priyatin <i>et al.</i> (2013)	2013	Laktasi	OR= 2,118 (95%CI = 0,364-12,320)	Ada keterkaitan
4	Ekawati (2018)	2018	Laktasi	OR=4,636 (95%; CI = 1,877-11,454)	Ada keterkaitan
5	Agnessia <i>et al.</i> (2015)	2015	Laktasi	OR=6,6 (95%CI = 2,29-18,96) <i>p value</i> = 0,001 <i>p value</i> <0,05	Ada keterkaitan
6	Laamiri <i>et al.</i> (2015)	2015	Laktasi	OR= 0,652; (95%CI= 0.546 – 0.780) <i>p value</i> <0,001	Tidak ada keterkaitan
7	Prasetyowati and Katharina (2017)	2014	Laktasi	OR = 2,912 (95%CI=1,150-7,372) <i>p value</i> = 0,040	Ada keterkaitan
8	Munawarah (2018)	2018	Laktasi	<i>p value</i> = 0,000 <i>p value</i> <0,05	Ada keterkaitan
9	Anggorowati (2013)	2013	Laktasi	OR=5,49; (95%CI=2,05-14,74) <i>p value</i> = 0,00	Ada keterkaitan
10	Hasnita <i>et al.</i> (2019)	2019	Laktasi	OR=0,95 <i>p value</i> >0,05	Ada keterkaitan

Hubungan faktor laktasi dengan kejadian kanker payudara telah di evaluasi oleh beberapa studi. Evaluasi telah dilakukan dengan membandingkan kelompok kontrol dan kelompok kasus. Sembilan studi menunjukkan peningkatan risiko kanker payudara [1,2,3,4,5,7,8,9,10]. Sedangkan yang lain tidak menunjukkan ada peningkatan risiko kanker payudara [6]. Dari keseluruhan studi yang direview didapatkan rata-rata nilai OR = 4,031 (95%CI=0,463-40,898).

5. Kontrasepsi Hormonal

Kontrasepsi hormonal yang terkait dengan kejadian kanker payudara dapat dilihat pada ringkasan di Tabel 5.

Tabel 5 Jurnal keterkaitan faktor penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara

No	Author	Tahun	Variabel yang diteliti	Hasil	Kesimpulan (Keterangan)
1	Karim, Baeshen, Neamatullah, and Bin (2015)	2015	Kontrasepsi Oral	OR = 0,276 (95% CI 0,092-0,829) <i>p value</i> = 0,524	Ada keterkaitan
2	Urban <i>et al.</i> (2012)	2012	Kontrasepsi hormonal	OR=1,57 (95%CI = 1,03–2,40) <i>p value</i> = 0,04	Ada keterkaitan
3	Priyatin <i>et al.</i> (2013)	2013	Kontrasepsi hormonal	OR = 0,513 (95%CI = 0,201-1,306)	Ada keterkaitan
4	Ekawati (2018)	2018	Kontrasepsi hormonal	OR=5,500 (95%; CI = 2,223-13,608)	Ada keterkaitan

5	Al-Insyirah (2016)	2016	Kontrasepsi hormonal	OR= 2,65 (95%CI=1,34-5,24) p value = 0,008	Ada keterkaitan
6	N. Sari and Afni Amran (2019)	2019	Kontrasepsi oral	p value >0.05	Tidak ada keterkaitan
7	Agnessia et al. (2015)	2015	Kontrasepsi hormonal	OR = 3,75 (95%CI = 1,49-9,43) p value = 0,008	Ada keterkaitan
8	Nasution, Asfriyati, and Siregar (2018)	2018	Kontrasepsi hormonal	OR = 8,169 (95%CI = 3,266-20,431)	Ada keterkaitan
9	Hermawan and Djamaludin (2016)	2016	Penggunaan alat kontrasepsi	OR= 4,327 (95%CI = 1,481-12,647) p value = 0.010	Ada keterkaitan
10	N. I. Y. Sari et al. (2019)	2019	Kontrasepsi	p value = 0,014	Ada keterkaitan
11	Listyawardhani et al. (2018)	2018	Kontrasepsi hormonal	OR=3,25 (95%CI= 1,20-9,63) p value = 0,003	Ada keterkaitan
12	Laamiri et al. (2015)	2015	Kontrasepsi oral	OR= 1,252 (95% CI= 1,014-1,547) p value <0,001	Ada keterkaitan
13	Fransiska and Yulia (2017)	2017	KB hormonal	OR=15,438 (95%CI = 2,813-84,718)	Ada keterkaitan
14	Setiowati, Eddy, and Roostantia (2016)	2015	KB Hormonal	OR=2,990 (95%CI = 1,524-5,866) p value = 0,001	Ada keterkaitan
15	Prasetyowati and Katharina (2017)	2014	Kontrasepsi hormonal	OR = 3,321 p value= 0,031	Ada keterkaitan
16	(Kotsopoulos et al., 2014)	2014	Kontrasepsi oral < 20 th	Kontrasepsi oral: OR = 1.45 (95% CI, 1.20-1.75) p value = 0.0001	Ada keterkaitan
17	Mørch et al. (2017)	2017	Kontrasepsi hormonal	p value = 0,002	Ada keterkaitan
18	Hasnita et al. (2019)	2019	Penggunaan kontrasepsi pil >5 tahun	OR=3,16 p value = 0,05	Ada keterkaitan
19	Nissa, Widjajanegara, and Purbaningsih (2017)	2017	Kontrasepsi hormonal	OR=2,81 (95%CI 2,04–3,59) p value = 0,013	Ada keterkaitan

Hubungan faktor penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara telah di evaluasi oleh beberapa studi. Evaluasi telah dilakukan dengan membandingkan kelompok kontrol dan kelompok kasus. Tujuh belas studi menunjukkan peningkatan risiko kanker payudara [1,2,3,4,5,7,8,9,10,11,12,13,14,15,17,18,19]. Sedangkan yang lain tidak menunjukkan ada peningkatan risiko kanker payudara [6,16]. Dari keseluruhan studi yang direview didapatkan rata-rata nilai OR = 3,848 (95%CI=0,65-84,718).

6. Penggunaan Hormon *Pascamenopause*

Faktor penggunaan hormone *pascamenopause* dan kaitannya dengan kanker payudara dapat diamati pada Tabel 6.

Tabel 6 Jurnal keterkaitan faktor penggunaan hormon *pascamenopause* dengan kejadian kanker payudara

No	Author	Tahun	Variabel yang diteliti	Hasil	Kesimpulan (Keterangan)
1	Laamiri et al. (2015)	2015	Hormone replacement therapy	OR= 1,256 (95%CI= 0,491-3,217) p value = 0,634	Tidak ada keterkaitan
2	Barrett-Connor, Grady, and Stefanick (2005)	2005	Hormone replacement therapy	OR= 1,26 (95%CI = 1.00-1,59)	Ada keterkaitan
3	Fahlén et al. (2013)	2013	Hormone replacement therapy	HR = 3,6 (95% CI = 1,2-10,9) p value = 0,013	Ada keterkaitan
4	Chen, Weiss, Newcomb, Barlow, and White (2002)	2002	Hormone replacement therapy	OR = 1,52 (95% CI=1,01-2,29)	Ada keterkaitan

Hubungan faktor penggunaan penggunaan hormon *pascamenopause* dengan kejadian kanker payudara telah di evaluasi oleh beberapa studi. Evaluasi telah dilakukan dengan membandingkan kelompok kontrol dan kelompok kasus. Tiga studi menunjukkan peningkatan risiko kanker payudara [2,3,4]. Sedangkan yang lain tidak menunjukkan ada peningkatan risiko kanker payudara [1]. Dari keseluruhan studi yang direview didapatkan rata-rata nilai OR = 1,909 (95%CI=0,491-3,217).

PEMBAHASAN

Pada bagian ini, 30 jurnal tersebut telah diidentifikasi dan dilakukan review. Berikut merupakan pembahasan keterkaitan antara faktor hormonal dengan risiko terjadinya kanker payudara pada wanita :

1. Keterkaitan faktor usia *menarche* terhadap risiko terjadinya kanker payudara pada wanita

Beberapa studi yang teridentifikasi telah menyelidiki faktor usia *menarche* terhadap risiko terjadinya kanker payudara pada wanita. Penelitian yang di lakukan Sukmayenti and Sari (2018), Ardiana and Negara (2013) dan Ho *et al.* (2020) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara usia *menarche* terhadap risiko terjadinya kanker payudara.

Hal yang sama dalam penelitian Al-Insyirah (2016), Anggorowati (2013), Ekawati (2018) dan Listyawardhani *et al.* (2018) yang mendapatkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara usia *menarche* <12 tahun dengan kejadian kanker payudara

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Priyatin *et al.* (2013) Usia *menarche* dini (< 12 tahun) dapat meningkatkan risiko kejadian kanker payudara. Hasil yang sama dalam penelitian oleh Fransiska and Yulia (2017), Hasnita *et al.* (2019) Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada pengaruh yang signifikan antara usia *menarche* dengan kanker payudara.

Demikian juga penelitian oleh Agnessia *et al.* (2015) dan Laamiri *et al.* (2015) menunjukkan wanita dengan usia *menarche* dini lebih rentan terkena kanker payudara.

Teori tersebut dibuktikan dengan hasil penelitian, seperti hasil penelitian Dewi and Hendrati (2015) yang menunjukkan hasil analisis dengan nilai $p < 0,05$ ($p = 0,031$) yang berarti terdapat hubungan yang bermakna antara usia *menarche* dengan kejadian kanker payudara dengan Nilai *Odds Ratio* sebesar 3,492 (CI 95%; 1,118-10,911) yang berarti bahwa *menarche* dini berisiko terkena kanker payudara.

Namun penelitian oleh Hermawan and Djamaludin (2016) diperoleh hasil dari uji statistik nilai p -value = 0,480 maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan menstruasi dini dengan kejadian kanker payudara.

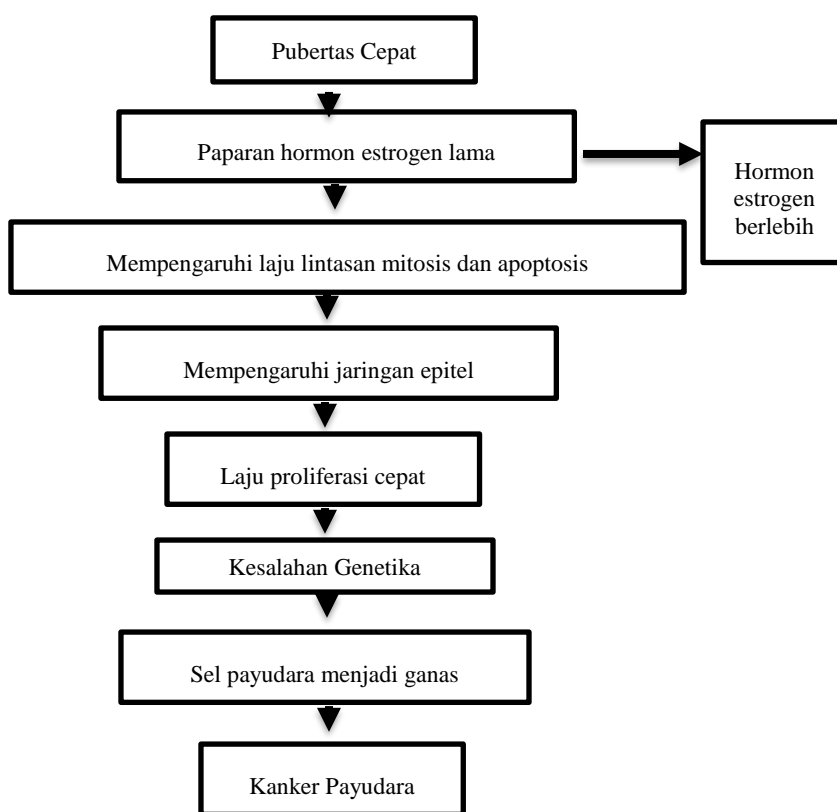
Menurut pendapat dari peneliti, adanya perbedaan dari hasil yang diperoleh dari penelitian literatur yang menyatakan wanita yang mengalami menstruasi dini (*menarche*) <12 tahun memiliki risiko lebih besar dibandingkan dengan wanita yang mengalami menstruasi di usia > 12 tahun. Hal ini dapat terjadi disebabkan oleh karena adanya faktor penyebab lain yaitu faktor dari pola gaya hidup dan riwayat penyakit lain yang di alami oleh responden. Demikian juga dengan penelitian Prasetyowati and Katharina (2017) melaporkan tidak ada hubungan yang bermakna antara usia *menarche* dengan nilai p value = 1,000 dengan kejadian kanker payudara di RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek provinsi lampung.

Usia *menarche* seorang wanita dapat disebabkan oleh banyak faktor, yaitu faktor genetik yang dapat memicu terjadinya *menarche*, faktor lingkungan dan faktor gaya hidup. Seorang wanita yang mengalami *menarche* dapat melahirkan seorang anak perempuan, dan dia juga mengalami *menarche*. Karena kondisi sosial ekonomi yang kompleks, wanita yang tinggal di perkotaan juga memiliki risiko *menarche* dini yang lebih tinggi daripada wanita yang tinggal di pedesaan (Dewi & Hendrati, 2015).

Menarche dini adalah menstruasi pertama yang dialami seorang wanita usia < 12 tahun. *Menarche* dini yang terjadi sebelum usia 12 tahun dikarenakan pubertas dini dimana hormon

gonadotropin diproduksi sebelum anak usia 8 tahun. Hormon ini merangsang ovarium yang memberikan ciri-ciri kelamin sekunder, disamping itu, hormon gonadotropin juga akan mempercepat terjadinya menstruasi dini dan fungsi dari organ reproduksi itu sendiri. Kondisi ini akan mengakibatkan produksi hormon estrogen lebih banyak dibanding wanita lain pada umumnya yang menyebabkan masalah kesehatan seperti meningkatnya risiko terkena kanker payudara (Fransiska & Yulia, 2017).

Terpapar hormon estrogen secara berlebihan dan kumulatif akan berpengaruh laju lintasan mitosis dan apoptosis dengan mempengaruhi jaringan epitel, sehingga mengalami laju proliferasi cepat yang dapat menyebabkan kesalahan genetika. Suatu perubahan dalam bahan genetik sel payudara yang memancing sel payudara menjadi ganas dalam hal ini menjadi penyebab adanya kanker payudara. Apabila seseorang mengalami menstruasi di usia lebih awal (*menarche*) (<12 tahun) maka akan memiliki peningkatan terhadap risiko terkena kanker payudara, karena seorang wanita yang mengalami masa pubertas yang semakin cepat maka waktu terpaparnya jaringan pada payudaranya oleh karena unsur-unsur bahaya seperti bahan kimia, estrogen ataupun radiasi yang menyebabkan kanker yang berpengaruh terhadap proses proliferasi jaringan termasuk jaringan yang ada pada payudara (Sukmayenti & Sari, 2018). Mekanisme usia *menarche* terhadap risiko kanker payudara dapat dilihat dari Gambar 2 berikut:



Gambar 2. Mekanisme faktor usia *menarche* terhadap risiko kanker payudara (dimodifikasi dari sumber (Sukmayenti & Sari, 2018))

Berdasarkan pembahasan diatas dapat disimpulkan bahwa wanita yang mengalami usia *menarche* yang < 12 tahun memiliki risiko yang lebih besar terkena kanker payudara. Oleh karena itu wanita hendaknya menjaga pola hidup menjadi polah hidup yang lebih sehat dengan mengkonsumsi makan yang mengandung gizi seimbang serta aktifitas fisik dengan rajin berolahraga sehingga terjadinya usia *menarche* dini dapat di minimalisir. Bagi Wanita yang mengalami usia *menarche* dini sebaiknya rutin melakukan pemeriksaan SADARI (periksa payudara Sendiri) satu minggu setelah menstruasi(Ekawati, 2018).

Menurut pendapat peneliti, perbedaan hasil dari beberapa penelitian ini terjadi karena adanya perbedaan pada karakteristik responden yang memiliki gaya hidup dan riwayat lainnya yang berbeda, sehingga kejadian kanker payudara dalam beberapa penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh faktor-faktor yang lainnya. Salah satunya adalah gaya hidup dengan mengkonsumsi makanan yang tinggi lemak atau menggunakan bahan-bahan kimia (penyedap rasa), sehingga kejadian kanker payudara di beberapa penelitian menunjukkan hasil yang berbeda yang disebabkan oleh faktor lain.

2. Keterkaitan faktor *menopause* terhadap risiko terjadinya kanker payudara pada wanita

Beberapa studi menyebutkan adanya keterkaitan antara faktor *menopause* terhadap peningkatan risiko kejadian kanker payudara. Penelitian yang dilakukan N. I. Y. Sari *et al.* (2019) menyebutkan bahwa didapatkan pengaruh positif *menopause* dengan kejadian kanker payudara dengan nilai $b=0,17$, $p=0,001$ yang dianggap signifikan. Menurut hasil penelitian Laamiri *et al.* (2015) yang menyatakan lambat usia *menopause* > 55 tahun memiliki hubungan dengan kasus kanker payudara dengan nilai *Odds Ratio* = 2,360 ; 95% CI = 1.911 - 2,914.

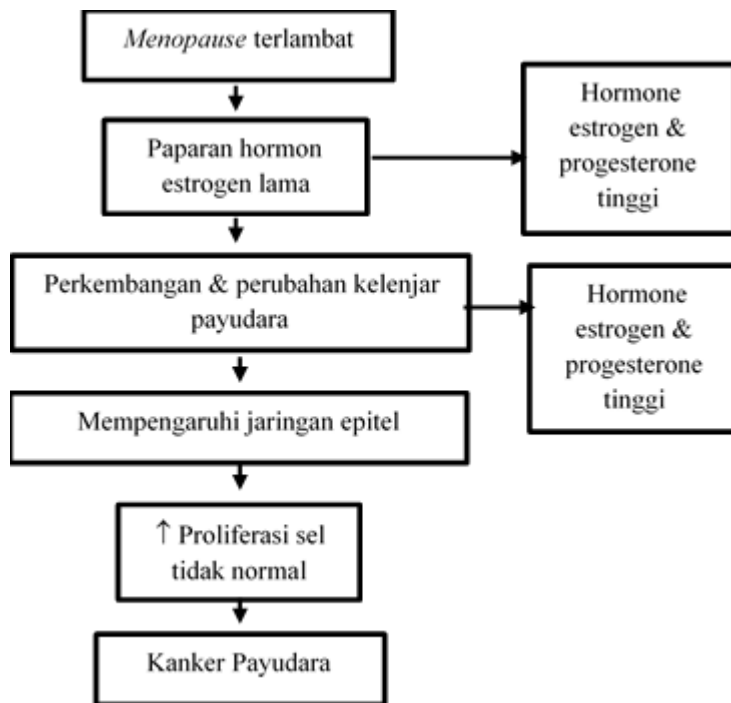
Hasil penelitian yang dilakukan kepada wanita di China oleh Lee *et al.* (2014) menyebutkan OR=1,28 (1,00-1,64) yang berarti di antara wanita China, *menopause* terlambat dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara.

Hasil penelitian ini di dukung oleh hasil penelitian Anggorowati (2013) yang menyebutkan *menopause* > 42 tahun terdapat hubungan yang signifikan dengan kasus kanker payudara.

Paparan estrogen baik secara eksogen dengan TSH maupun secara endogen seperti telambat *menopause* bisa meningkatkan paparan estrogen lebih lama pada tubuh wanita, yang menyebabkan kanker payudara. Selain itu, juga dapat meningkat jika wanita *menopause* mengalami BMI yang melebihi batas normal, maka jaringan adiposa dalam lemak tubuh akan mengubah androgen menjadi estrogen (Suparman & Suparman, 2014).

Penelitian lain yang sejalan dengan penelitian tersebut, oleh Listyawardhani *et al.* (2018) penderita dengan usia saat *menopause* < 55 tahun lebih mungkin terkena kanker payudara dari pada usia *menopause* > 55 tahun dengan nilai OR = 1,07; 95% CI = 0,82-6,30 ; $p= 0,001$ yang menyatakan usia wanita saat masuk *menopause* berpengaruh pada kasus kanker payudara, hal ini disebabkan semakin lama seorang wanita memasuki masa *menopause*, semakin lama tubuh akan terpapar hormon estrogen. Kadar hormon estrogen dan progesteron yang tinggi akan memicu perkembangan dan perubahan kelenjar payudara yang memiliki berbagai reseptor hormon. Paparan estrogen akan meningkatkan faktor proliferasi sel dan jika tidak dikontrol secara biologis akan meningkat berkembang menjadi kanker mengikuti tahapannya.

Namun hal ini tidak sejalan dengan penelitian oleh Hasnita *et al.* (2019) menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara usia *menopause* dengan kanker payudara dengan nilai $p=0,150$ ($p>0,05$) dengan nilai OR= 1,45. Mekanisme usia *menopause* terhadap risiko kanker payudara dapat dilihat dari Gambar 3 berikut:



Gambar 3. Mekanisme faktor *menopause* terhadap risiko kanker payudara (dimodifikasi dari sumber: Listyawardhani et al. (2018))

Perbedaan hasil penelitian disebabkan karena kemungkinan terdapat pada faktor gizi yang tidak seimbang. Pada penelitian pada variabel usia terdapat perbedaan antara kejadian kanker payudara di Kota Padang dengan negara Barat. Onset wanita di Kota Padang biasanya terjadi pada usia yang lebih muda dengan insiden cenderung menurun diatas usia 50 tahun, sedangkan negara Barat cenderung meningkat pada usia diatas 50 tahun memasuki usia *menopause*.

3. Keterkaitan faktor paritas terhadap risiko terjadinya kanker payudara pada wanita

Dari beberapa studi sebelumnya menyebutkan adanya keterkaitan antara faktor paritas terhadap risiko terjadinya kanker payudara dan ada yang menyatakan tidak ada hubungan paritas dengan kejadian kanker payudara. Penelitian yang dilakukan oleh Ardiana and Negara (2013), N. I. Y. Sari et al. (2019), dan Anggorowati (2013) menyebutkan bahwa usia melahirkan anak pertama di atas 30 tahun dapat meningkatkan risiko perkembangan kejadian kanker payudara. Hal ini dikarenakan periode diantara usia *menarche* dan usia kehamilan pertama terjadi ketidakseimbangan hormon dan jaringan payudara sangat peka terhadap hal tersebut, sehingga periode ini merupakan permulaan dari perkembangan kanker payudara.

Penelitian lain yang sama pada penelitian di China oleh Lee et al. (2014) dengan nilai OR=1,03 (0,79-1,35) dan Priyatin et al. (2013) yang menyebutkan terdapat adanya hubungan antara paritas dengan risiko terkena kanker payudara. Hal ini disebabkan karena wanita nullipara tidak pernah menyusui, karena wanita yang menyusui kadar esterogen dan progesterone akan tetap rendah selama menyusui sehingga mengurangi pengaruh hormon tersebut terhadap proses proliferasi jaringan termasuk jaringan payudara.

Wanita hamil yang lebih tua mengalami lebih banyak siklus menstruasi sebelum hamil. Selama setiap siklus menstruasi, lobus anterior hipofisis melepaskan FSH (*Follicle Stimulating Hormone*), yang menyebabkan beberapa folikel primer yang mungkin berkembang di ovarium. Biasanya satu folikel atau bahkan lebih dari satu folikel berkembang menjadi folikel De Graff untuk menghasilkan estrogen (Priyatin et al., 2013).

Nuliparitas (wanita yang belum melahirkan) dan kehamilan pertama pada umur tua (kehamilan pertama > 30 tahun) menjadi risiko terjadinya kanker payudara karena adanya hormon yang memicu pertumbuhan sel. Kadar hormon yang tinggi selama masa reproduktif wanita, terutama jika tidak diselingi oleh perubahan hormonal karena kehamilan, tampaknya akan meningkatkan peluang tumbuhnya sel-sel yang secara genetik telah mengalami kerusakan dan menyebabkan kanker (Al-Insyirah, 2016).

Namun hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sukmayenti and Sari (2018) dan Laamiri *et al.* (2015) bahwa usia dini pada paritas dikaitkan secara negatif dengan kanker payudara yang menunjukkan efek perlindungan dari faktor-faktor ini untuk kanker payudara.

Perbedaan penelitian terletak pada rata-rata responden memiliki anak >2 orang dan menyusui >1 tahun sehingga akan menurunkan risiko terkena kanker payudara, karena wanita yang menyusui memiliki kadar estrogen dan progesteron yang rendah sehingga dapat mengurangi pengaruh hormon terhadap proliferasi jaringan termasuk pada jaringan payudara.

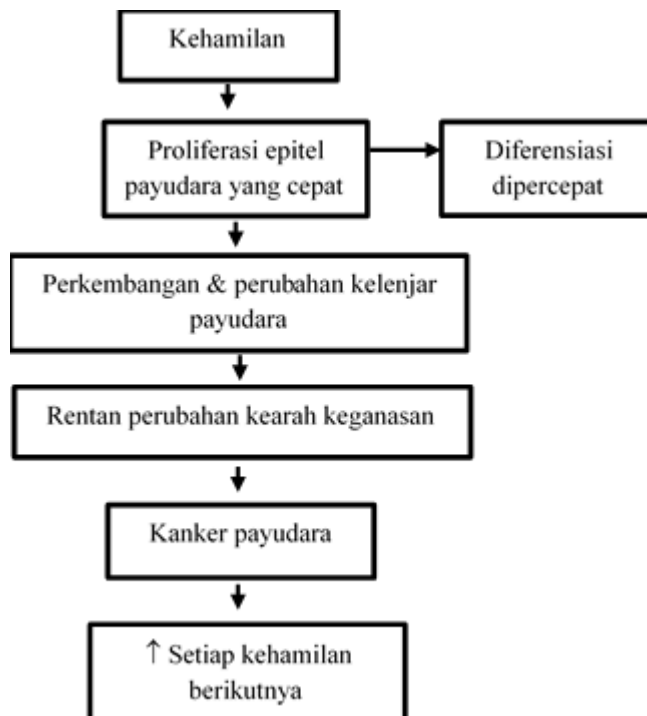
Paritas merupakan efek perlindungan jangka panjang terhadap risiko terkena kanker payudara. Kehamilan menyebabkan diferensiasi yang dipercepat dari jaringan payudara dan proliferasi epitel payudara yang cepat. Perubahan yang dimulai selama kehamilan pertama, terutama jika terjadi lebih awal, ditingkatkan dengan setiap kehamilan berikutnya, dan perkembangan kanker payudara terkait dengan tingkat proliferasi sel epitel payudara dan berbanding terbalik dengan derajat diferensiasinya. Peran protektif paritas meningkat secara proporsional dengan jumlah anak dan usia dini pada kelahiran pertama. Dengan demikian, kehamilan pertama < 30 tahun menurunkan risiko sebesar 25% dibandingkan wanita yang tidak pernah melahirkan anak (Laamiri *et al.*, 2015)

Efek dari paritas terhadap jumlah risiko kanker payudara telah lama diteliti. Dalam suatu studi meta-analisis, dilaporkan bahwa wanita yang melahirkan sekali mempunyai risiko 30% berkembang menjadi penyakit kanker dibandingkan dengan wanita yang multipara (yang melahirkan lebih dari sekali) (Sukmayenti & Sari, 2018).

Paritas yang dimaksud adalah berapa jumlah anak dari responden. Terdapat 2 kelompok kategori dalam paritas, yaitu tidak memiliki anak (nullipara) atau punya satu anak (primipara) dan mempunyai anak lebih dari 2 (multipara). Wanita yang tidak mempunyai anak berarti tidak pernah menyusui, sementara wanita yang menyusui kadar estrogen dan progesterone akan tetap rendah selama menyusui sehingga mengurangi pengaruh hormon tersebut terhadap proliferasi jaringan termasuk jaringan pada payudara. Berdasarkan hasil dari penelitian terdapat responden yang memiliki usia berisiko namun belum menikah dan ada yang tidak memiliki anak.

Siklus menstruasi akan menyebabkan beberapa perubahan pada jaringan payudara akibat adanya hormon estrogen. Perubahan tersebut akan menyebabkan beberapa kelainan pada proses regenerasi sel. Ini akan meningkatkan kemungkinan terkena kanker payudara, dan wanita yang hamil di usia muda memiliki siklus menstruasi yang lebih sedikit. Selain itu, karena rangsangan pematangan sel payudara yang disebabkan oleh kehamilan, kehamilan pertama pada usia > 35 tahun atau tidak pernah hamil dapat meningkatkan risiko kanker payudara, yang membuat sel lebih sensitif terhadap perubahan tumor kearah keganasan. Peningkatan risiko kanker payudara mungkin terkait dengan siklus menstruasi selama ovulasi, dan mungkin terkait dengan paparan estrogen endogen jika tidak ada konsentrasi progesteron serum yang cukup kuat. Kehamilan yang lebih muda dapat mencegah dediferensiasi sel, dan kehamilan pertama yang berusia lebih dari 35 tahun atau tidak pernah hamil bertindak sebagai promotor tumor untuk sel-sel saluran payudara yang telah mengalami transformasi kearah keganasan (Priyatin *et al.*, 2013).

Mekanisme usia paritas terhadap risiko kanker payudara dapat dilihat dari Gambar 4 berikut:



Gambar 4. Mekanisme faktor laktasi terhadap risiko kanker payudara (dimodifikasi dari sumber (Laamiri *et al.*, 2015))

Perbedaan dari hasil penelitian ini terjadi karena perbedaan kriteria responden yang diambil, sehingga kejadian kanker payudara dalam penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh faktor lain selain paritas seperti responden menyusui anaknya sehingga mengurangi paparan hormon estrogen dalam tubuh responden.

4. Keterkaitan faktor laktasi terhadap risiko terjadinya kanker payudara pada wanita

Beberapa penelitian menunjukkan hasil adanya keterkaitan antara faktor laktasi terhadap risiko terjadinya kanker payudara. Menurut Sukmayenti and Sari (2018) dan Ardiana and Negara (2013) Ibu yang tidak menyusui mempunyai hubungan yang bermakna dengan kejadian kanker payudara jika dibandingkan dengan ibu yang menyusui.

Menurut Prasetyowati and Katharina (2017), Ekawati (2018) dan Munawarah (2018) didapatkan hasil ada hubungan yang bermakna antara tidak menyusui/ menyusui (laktasi) kurang dari 2 tahun dengan kejadian kanker payudara. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan Agnessia *et al.* (2015), Anggorowati (2013) dan Priyatin *et al.* (2013) yang menunjukkan bahwa risiko wanita yang tidak menyusui akan lebih besar terserang kanker. Kondisi ini dipengaruhi oleh mekanisme hormonal.

Tetapi hasil yang berbeda pada penelitian oleh Laamiri *et al.* (2015) yang menyebutkan bahwa laktasi dikaitkan secara negatif terhadap risiko terjadinya kanker payudara yang menunjukkan efek perlindungan. Pengaruh menyusui terhadap risiko kanker payudara telah menjadi bahan pembicaraan dari beberapa penelitian dan hasilnya kontroversial. Wanita yang menyusui setidaknya selama 25 bulan mengurangi risiko 33%, dibandingkan dengan mereka yang tidak pernah menyusui. Risiko kanker payudara berkurang lebih banyak dari 4% untuk setiap periode menyusui 12 bulan, dan penurunan risiko ini lebih tinggi pada wanita muda dibandingkan di antara wanita yang lebih tua. Dengan demikian, efek perlindungan menyusui meningkat seiring dengan durasi menyusui.

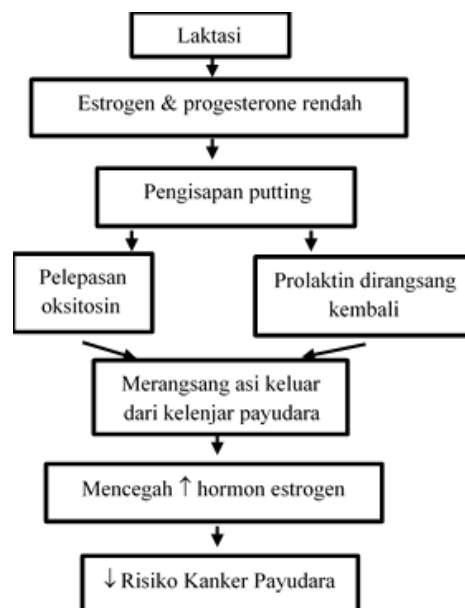
Hubungan terbalik antara menyusui dan risiko kanker payudara dapat dijelaskan sebagai berikut melalui mekanisme biologis: 1) Laktasi dapat menekan terjadinya dan perkembangan kanker payudara, dengan mengurangi kadar estrogen dan meningkatkan produksi prolaktin, yang

seharusnya mengurangi paparan kumulatif estrogen pada wanita. 2) Di sisi lain telah terbukti bahwa tingkat estrogen dalam darah wanita menyusui secara bertahap meningkat dari kelahiran terakhir dan berlanjut selama beberapa tahun sebelum mencapai tingkat yang tercatat pada wanita nullipara. 3) Ph susu dari payudara wanita yang belum menyusui meningkat secara signifikan dibandingkan dengan yang berasal dari payudara wanita yang telah menyusui. Selama menyusui, susu bersifat asam. Sel epitel, dalam file lingkungan basa, mengalami perubahan seperti hiperplasia, atipia, dan peningkatan aktivitas mitosis. 4) Akhirnya, efek perlindungan menyusui karena perannya dalam pergeseran pemulihan ovulasi (faktor risiko).

Menyusui tidak melindungi wanita dari kanker payudara tetapi menyusui dapat mempengaruhi tingkat estrogen dalam tubuh wanita, yang mana hormon estrogen pada wanita adalah bahan utama penyebab kanker payudara. Menyusui dapat menurunkan kadar estrogen, karena itu risiko seorang wanita menderita kanker payudara akan menurun setiap kali wanita hamil dan menyusui. Menyusui akan menekan siklus menstruasi, menyusui dapat menyebabkan perubahan sel payudara yang membuat sel wanita lebih tahan terhadap mutasi sel terkait kanker (Priyatin *et al.*, 2013).

Waktu menyusui yang lebih lama mempunyai efek yang positif dalam menurunkan risiko kanker payudara dimana terjadi penurunan kadar hormon estrogen dan pengeluaran bahan-bahan pemicu kanker selama proses menyusui, semakin lama waktu menyusui semakin besar efek perlindungan terhadap kanker payudara yang ada. Oleh karena itu risiko kanker payudara akan menurun jika perempuan sering menyusui dan dalam jangka waktu yang lama atau 2 tahun (Sukmayenti & Sari, 2018).

Mekanisme pemberian ASI terhadap penurunan kejadian kanker ini disebabkan oleh hormon. Laktasi dimulai ketika hormon progesteron menurun secara tiba-tiba setelah persalinan. Kadar prolaktin juga menurun dengan cepat pada saat postpartum tetapi akan dirangsang kembali pada setiap tahap menyusui dan dengan demikian menjamin laktasi yang berkelanjutan. Laktasi berangsur-angsur akan berkurang jika pengisapan puting dihentikan. Pengisapan puting juga mengakibatkan pelepasan oksitosin dari hipofisis posterior. Oksitosin merangsang kontraksi sehingga merangsang ASI untuk keluar dari dalam kelenjar payudara. Hormon oksitosin dan prolaktin ini mencegah naiknya hormon estrogen, yang berpengaruh pada proliferasi sel sehingga meningkatkan risiko terkena kanker payudara (Agnessia *et al.*, 2015). Mekanisme faktor laktasi terhadap risiko kanker payudara dapat dilihat dari Gambar 5 berikut:



Gambar 5. Mekanisme faktor laktasi terhadap risiko kanker payudara (dimodifikasi dari sumber (Laamiri *et al.*, 2015))

Dari beberapa penelitian diatas dapat disimpulkan, semakin sedikit waktu dalam menyusui anak maka semakin besar juga risiko seseorang terkena kanker payudara. Perbedaan pada penelitian yang dilakukan oleh Laamiri et al. (2015) Rata-rata responden memiliki anak >2 orang dan menyusui >1 tahun sehingga akan menurunkan risiko terkena kanker payudara, karena wanita yang menyusui memiliki kadar estrogen dan progesteron yang rendah sehingga dapat mengurangi pengaruh hormon terhadap proliferasi jaringan termasuk pada jaringan payudara.

5. Keterkaitan faktor kontrasepsi hormonal terhadap risiko terjadinya kanker payudara pada wanita

Beberapa studi menunjukkan hasil adanya keterkaitan faktor hormonal terhadap risiko terjadinya kanker payudara. Menurut Al-Insyirah (2016) dan Mørch *et al.* (2017) menunjukkan nilai $p = 0,002$ yang berarti Risiko kanker payudara lebih tinggi pada wanita yang saat ini atau baru-baru ini menggunakan kontrasepsi hormonal dibandingkan wanita yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi hormonal dan risiko ini meningkat dengan durasi penggunaan yang lebih lama.

Penelitian di Arab Saudi oleh Karim *et al.* (2015), Prasetyowati and Katharina (2017) dan Urban *et al.* (2012) yang menunjukkan penggunaan kontrasepsi oral dalam waktu lama (lebih dari 10 tahun) dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara pada wanita Arab Saudi.

Menurut penelitian oleh Nasution *et al.* (2018), Hermawan and Djamaludin (2016) dan Fransiska and Yulia (2017) menunjukkan adanya hubungan bermakna antara penggunaan KB hormonal dengan kejadian kanker payudara, hal ini disebabkan karena hormon estrogen dan progesteron yang terkandung dalam kontrasepsi tersebut dapat menyebabkan mutasi sel saat pembelahan menjadi meningkat, dan hormon estrogen dan progesteron juga dapat merangsang pertumbuhan sel-sel kanker di payudara.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nissa *et al.* (2017), Agnessia *et al.* (2015) Hasnita *et al.* (2019) dan Laamiri *et al.* (2015) menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal, jenis kontrasepsi hormonal dan lama penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian kanker payudara. Penelitian lain yang serupa dilakukan oleh Ekawati (2018), N. I. Y. Sari *et al.* (2019) dan Listyawardhani *et al.* (2018) menyebutkan penggunaan kontrasepsi hormonal ≥ 10 tahun merupakan faktor risiko yang kuat dari kanker payudara.

Hal ini tidak sejalan dengan penelitian oleh N. Sari and Afni Amran (2019) didapatkan bahwa ibu *premenopause* yang pernah menggunakan kontrasepsi oral lebih banyak ditemukan pada ibu *premenopause* kanker payudara (58,8%) dibandingkan ibu yang tidak kanker payudara (41,2%). Walaupun tidak ada hubungan yang bermakna antara riwayat penggunaan kontrasepsi oral dengan kejadian kanker payudara, meskipun demikian 10 ibu *premenopause* kanker payudara yang menggunakan kontrasepsi oral 5 orang diantaranya dengan riwayat ≥ 5 tahun dan 5 orang <5 tahun pemakaian kontrasepsi oral. Tentunya hal ini merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker payudara, karena semakin lama seseorang terpapar dengan hormon steroid eksogen maka akan semakin tinggi risiko kanker payudara. Kontrasepsi oral merupakan kontrasepsi yang harus dikonsumsi setiap hari, dengan mengkonsumsi kontrasepsi oral setiap hari tentunya akan menambah peredaran hormon alami yang ada dalam tubuh, selain dari itu akibat dari kontrasepsi oral juga dapat mengacaukan hormon alami yang ada dalam tubuh.

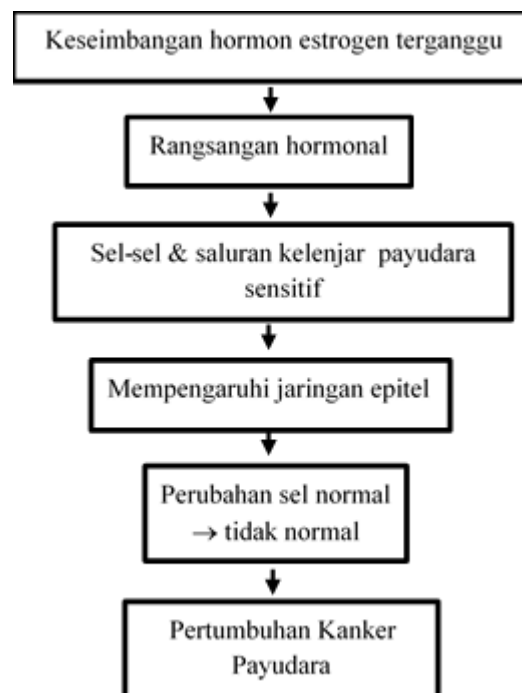
Namun kejadian kanker tidak hanya disebabkan oleh penggunaan pil KB saja. Terdapat banyak faktor lainnya yang berpengaruh antara lain obesitas, usia menstruasi yang terlalu dini, riwayat kelainan pada payudara, riwayat kanker payudara dalam keluarga dan tidak aktif secara fisik.

Efek hormonal dari kontrasepsi oral pada payudara sangat kompleks. Pada wanita *premenopause*, mekanisme pengontrolan estrogen diatur oleh hipofisis. Yang kemudian mengatur pengeluaran estrogen pada ovarium dan hanya sebagian kecil yang berasal dari organ lain. Kandungan estrogen dan progesteron pada kontrasepsi akan memberikan efek proliferasi berlebih pada kelenjar payudara Sedangkan pada wanita *postmenopause*, estrogen terutama dihasilkan dari aromatisasi androgen adrenal dan ovarium pada jaringan ekstragonadal seperti hepar, otot, dan

jaringan lemak. Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral untuk waktu yang lama mempunyai risiko untuk berkembang menjadi kanker payudara (Agnessia *et al.*, 2015).

Konsumsi pil KB (Keluarga Berencana) atau KB suntik, implant yang sifatnya hormonal dalam jangka waktu yang lama (hingga dua tahun) turut memicu terjadinya kanker. Hal ini dikarenakan penggunaan hormonal yang lama dapat mengacaukan keseimbangan hormon estrogen dalam tubuh sehingga mengakibatkan terjadi perubahan sel yang normal menjadi tidak normal. Wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal dalam waktu yang lama yakni > 4 tahun mempunyai risiko tinggi untuk mengalami kanker payudara. Hal ini disebabkan karena sel-sel atau saluran kelenjar payudara sangat sensitif terhadap rangsangan hormonal terutama hormon estrogen yang mengakibatkan terjadinya perubahan sel yang normal menjadi tidak normal sehingga memicu pertumbuhan sel kanker payudara. Untuk itu, wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal dianjurkan untuk beralih menggunakan kontrasepsi non hormonal agar dapat mengurangi risiko kanker payudara (Al-Insyirah, 2016).

Mekanisme kontrasepsi hormonal terhadap risiko kanker payudara dapat dilihat dari Gambar 6 berikut:



Gambar 6. Mekanisme faktor kontrasepsi hormonal terhadap risiko kanker payudara (dimodifikasi dari sumber (Al-Insyirah, 2016))

Perbedaan penelitian dimungkinkan karena kurangnya konsistensi temuan dulu dan sekarang yang sulit untuk dijelaskan tetapi mungkin karena perbedaan antara populasi yang dipelajari, seperti keterkinian penggunaan kontrasepsi hormonal, lama penggunaan kontrasepsi hormonal, riwayat keluarga, dan jumlah kasus. Pada penelitian wanita di Thailand berasal dari wawancara pada kohort. Ini memungkinkan menjadi batasan, karena mungkin beberapa wanita sudah mulai berhenti menggunakan kontrasepsi hormonal. Dan analisis sub kelompok menunjukkan bahwa HR untuk penggunaan hormon berbeda antara wanita yang lebih muda dan lebih tua. Jumlah kasus kanker payudara yang kecil (n=70) membatasi penelitian.

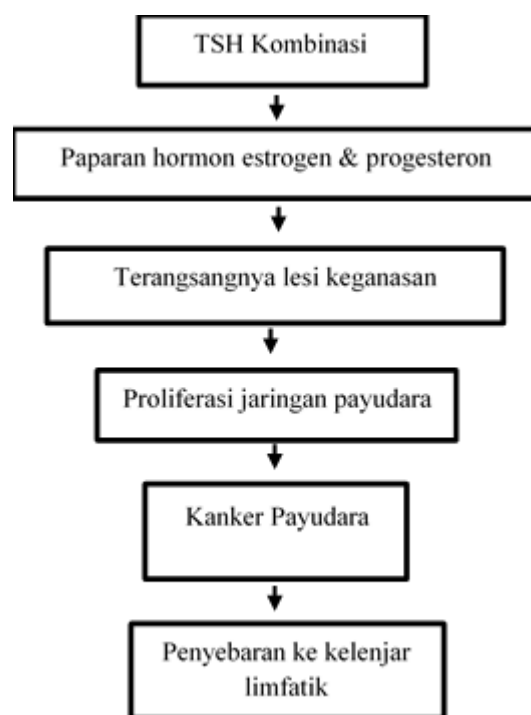
6. Keterkaitan faktor penggunaan hormon *pascamenopause* terhadap risiko terjadinya kanker payudara pada wanita

Penelitian yang dilakukan oleh Laamiri *et al.* (2015) menyatakan *Hormone Replacement Therapy*, dengan nilai OR= 1,256; 95%CI= 0,491-3,217; $p= 0,634$ yang berarti tidak ada peningkatan risiko terhadap kanker payudara.

Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Barrett-Connor *et al.* (2005), Chen *et al.* (2002), Fahlén *et al.* (2013) yang menyebutkan bahwa ada peningkatan risiko terhadap kanker payudara.

Penelitian lain yang sama dilakukan oleh Ahmad (2019) yang menunjukkan bahwa penggunaan *hormone replacement therapy* dalam jangka waktu yang panjang perlu diawasi dengan ketat karena berisiko untuk meningkatkan kejadian *ductal carcinoma in situ*. Hal yang sama pada penelitian Suparman and Suparman (2014) Risiko kanker payudara meningkat pada pemakaian TSH kombinasi selama 3-4 tahun. Pada wanita yang membutuhkan TSH, maka penggunaan dengan dosis yang serendah mungkin dan durasi yang sesingkat-singkatnya.

Mekanisme kontrasepsi hormonal terhadap risiko kanker payudara dapat dilihat dari Gambar 7 berikut:



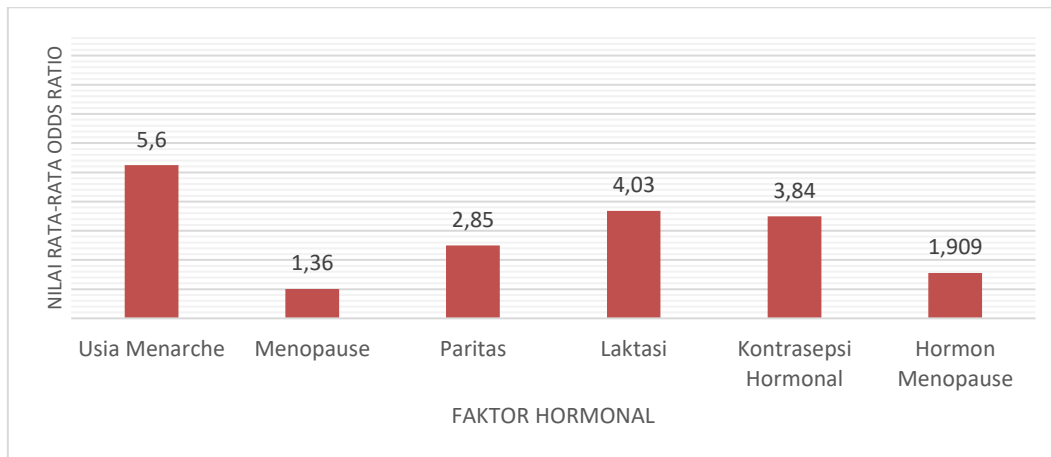
Gambar 7. Mekanisme faktor penggunaan hormon *pascamenopause* terhadap risiko kanker payudara (dimodifikasi dari sumber (Suparman & Suparman, 2014))

Peningkatan proliferasi sel-sel payudara dan timbulnya keluhan nyeri pada payudara terjadi oleh karena penggunaan TSH kombinasi. Terdapat Hipotesis lain mengenai peran hormon eksogen terhadap kanker payudara yaitu terangsangnya lesi keganasan yang telah ada dan tidak terdiagnosis sebelumnya oleh penggunaan hormon tersebut. Pada mamografi terjadi peningkatan densitas payudara saat menggunakan TSH kombinasi ataupun karena lesi yang terlalu kecil untuk dapat ditemukan melalui palpasi maupun teknik pencitraan mengakibatkan lesi yang tidak dapat terdiagnosis. Estrogen dikenal berperan penting dalam proliferasi dari jaringan payudara (Suparman & Suparman, 2014).

Ketidaksesuaian hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya secara teoritis memiliki beberapa kemungkinan. Hal ini bisa terjadi apabila wanita yang menggunakan terapi hormon *pascamenopause* lebih menjaga pola hidup sehat. Sebaliknya, wanita yang tidak menggunakan terapi hormon *pascamenopause* memiliki gaya hidup tidak sehat seperti konsumsi makan makanan berlemak dan karsinogenik atau terkena paparan karsinogenik lainnya seperti radiasi.

Keterkaitan Faktor Hormonal Terhadap Risiko Terjadinya Kanker Payudara Pada Wanita

Dari keseluruhan faktor hormonal yang ada dan dari keseluruhan jurnal yang termasuk dalam literatur, maka peneliti melakukan penghitungan rata-rata *Odds Ratio* untuk masing faktor hormonal yang ada. Faktor hormonal yang di teliti dalam penelitian ini adalah usia *menarche*, *menopause*, paritas, laktasi, kontrasepsi hormonal dan penggunaan hormon *pascamenopause*. Nilai rata-rata *Odds Ratio* dari keseluruhan jurnal dalam penelitian dapat dilihat melalui diagram berikut :



Gambar 8. Grafik keterkaitan faktor hormonal terhadap risiko terjadinya kanker payudara pada wanita

Berdasarkan uji *Odds Ratio* (OR) pada gambar 8 untuk variabel usia *menarche* didapatkan rata-rata nilai OR = 5,617 (95%CI=0,587-35,08), *menopause* dengan rata-rata nilai OR = 1,355 (95%CI=0,35-9,23), paritas didapatkan rata-rata nilai OR = 2,85 (95%CI=0,463-40,898), laktasi (tidak menyusui) didapatkan rata-rata nilai OR = 4,031 (95%CI=0,364-18,96), kontrasepsi hormonal didapatkan rata-rata nilai OR = 3,848 (95%CI=0,65-84,718). Yang berarti ada keterkaitan antara usia *menarche*, *menopause*, paritas, laktasi (tidak menyusui), kontrasepsi hormonal dan penggunaan hormon *pascamenopause* dengan didapatkan rata-rata nilai OR = 1,909 (95%CI=0,491-3,217) terhadap risiko terjadinya kanker payudara pada wanita.

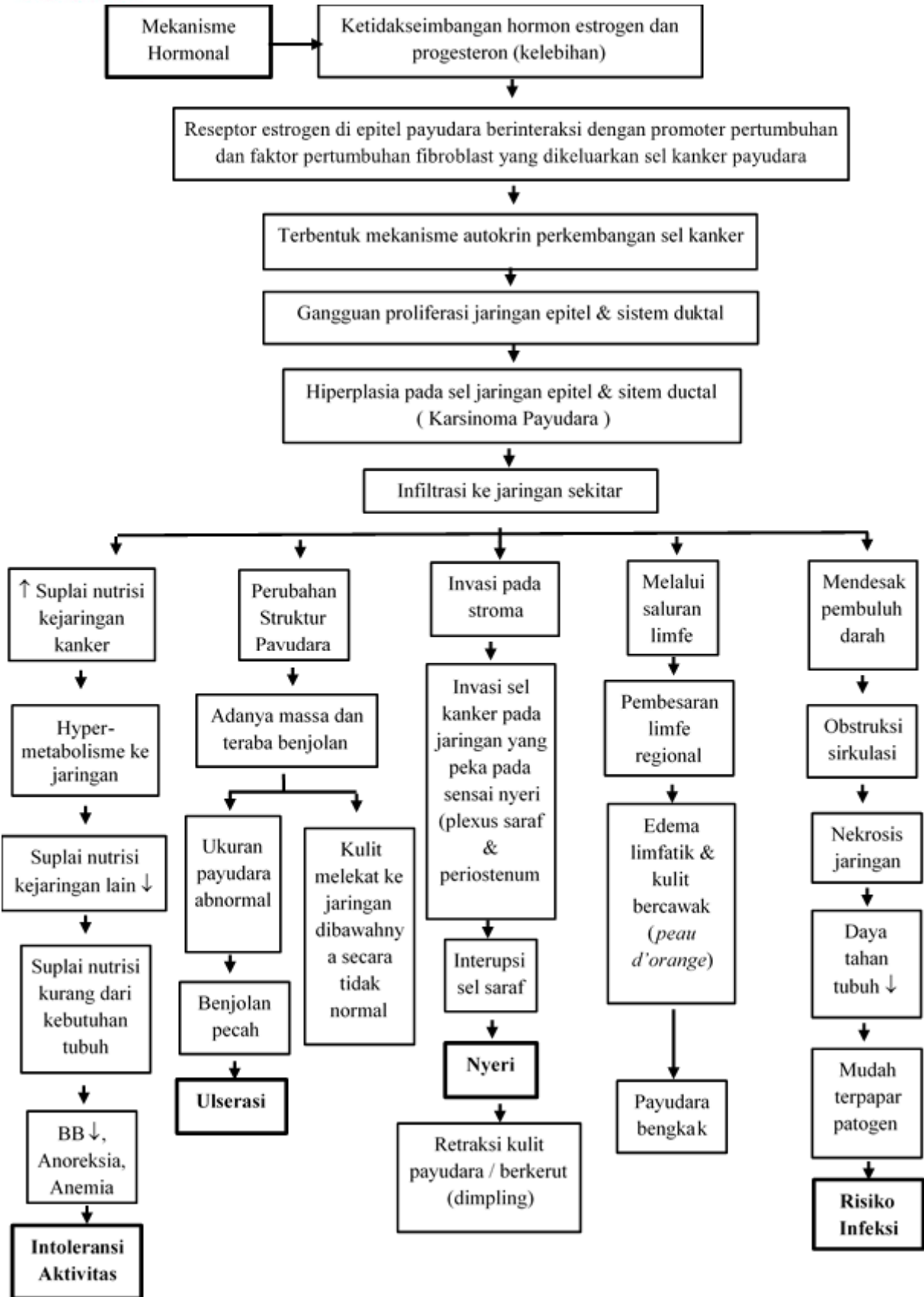
Peneliti menyimpulkan mekanisme terjadinya kanker payudara dari masing-masing etiologi antara lain usia *menarche*, *menopause*, paritas, laktasi, kontrasepsi hormonal dan penggunaan hormon *pascamenopause* sehingga merangsang pertumbuhan epitel sel payudara dan dapat menyebabkan kanker payudara yang berkembang secara terus-menerus tanpa terkendali menyebabkan sel abnormal tersebut mendesak jaringan sekitar, sel saraf, dan pembuluh darah disekitar payudara. Kanker payudara berasal dari jaringan epitelial, dan paling sering terjadi pada sistem duktal. (Azizah, 2019).

Sel mulai bermetastasis atau menyebar ke jaringan tubuh lain yaitu limfe dan pembuluh darah. Sel-sel kanker yang telah metastase ke jaringan tubuh lain disebut neoplasma ganas atau maligna. Apabila sistem imun di dalam tubuh gagal menghancurkan sel abnormal dengan cepat menyebabkan sel-sel tumbuh besar. Virus dan bakteri, agen fisik, agen kimia, agen hormonal, dan faktor genetik merupakan alat yang berperan sebagai transportasi maligna atau karsinomagenesis. Sel-sel ini akan berlanjut menjadi *Carcinoma in situ* dan menginvasi stroma. Kanker membutuhkan waktu 7 tahun untuk bertumbuh dari sebuah sel tunggal sampai menjadi massa yang cukup besar untuk dapat diraba (kira- kira berdiameter 1 cm). Pada ukuran itu, kira- kira seperempat dari kanker payudara telah bermetastase. Gejala kedua yang paling sering terjadi adalah cairan yang keluar dari

muara duktus satu payudara, dan mungkin berdarah. Jika penyakit telah berkembang lanjut, dapat pecahnya benjolan-benjolan pada kulit ulserasi (Azizah, 2019).

Menurut onkolog Inggris menerangkan bahwa neoplasma adalah masa jaringan abnormal, tumbuh berlebih, tidak seimbang dengan jaringan normal, dan selalu tumbuh. Tumor terbentuk karena proliferasi neoplastik yang membuat massa neoplasma menimbulkan pembengkakan atau benjolan di jaringan tubuh. Tumor dibedakan menjadi tumor jinak dan ganas. Jika tumor ganas itulah yang disebut kanker (Azizah, 2019).

Sel kanker payudara yang invasif membuat massa tumor ganas mendesak ke jaringan luar sehingga bentuk payudara asimetrik dengan benjolan yang tidak teratur. Perfusi jaringan sekitar payudara yang terdapat tumor menjadi terganggu sementara tumor terus membengkak kemudian pecah dan terjadi pendarahan, biasanya bercampur ulkus atau nanah yang menimbulkan bau kurang sedap. Pecahnya benjolan membuat luka terbuka pada payudara yang sangat mudah terkontaminasi dengan bakteri lingkungan maka menimbulkan jaringan sekitar payudara menghitam atau disebut nekrosis. Dari tahap-tahap terjadinya kanker payudara dari faktor penyebab atau etiologi dan proses terbentuknya benjolan yang membesar dan pecah sehingga terjadi gangguan integritas kulit (Azizah, 2019). Berdasarkan mekanisme keterkaitan faktor hormonal terhadap kejadian kanker payudara dalam uraian diatas, maka dapat kita lihat pada Gambar 9 bagan dari mekanisme tersebut adalah sebagai berikut :



Gambar 9. Mekanisme Keterkaitan Faktor Hormonal Terhadap Kejadian Kanker Payudara pada Wanita (Amalia, 2013; Susi Putri Dewi, 2019)

KESIMPULAN

Dari keseluruhan jurnal dalam penelitian ini mengkonfirmasi adanya keterkaitan dengan risiko terjadinya kanker payudara pada wanita diperoleh nilai rata-rata *Odds Ratio* dengan urutan signifikansi sebagai berikut : 1) Usia *menarche* dengan rata-rata nilai OR = 5,617 (95%CI=0,587-35,08), 2) Faktor laktasi dengan rata-rata nilai OR = 4,031 (95%CI=0,364-18,96), 3) Kontrasepsi hormonal dengan rata-rata nilai OR = 3,848 (95%CI=0,65-84,718), 4) Faktor paritas dengan rata-rata nilai OR = 2,85 (95%CI=0,463-40,898), 5) Faktor penggunaan hormon *postmenopause* didapatkan rata-rata nilai OR = 1,909 (95%CI=0,491-3,217), 6) Faktor *menopause* didapatkan rata-rata nilai OR = 1,355 (95%CI=0,35-9,23).

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih berisi nama, instansi atau pihak-pihak yang berkontribusi pada penelitian atau artikel yang tidak masuk ke dalam daftar nama penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulkareem, I. H. (2013). *Aetio-Pathogenesis Of Breast Cancer. Nigerian Medical Journal: Journal Of The Nigeria Medical Association*, 54(6), 371.
- Agnessia, M., Sary, L., & Andoko, A. (2015). Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Kanker Payudara Di Rsud Pringsewu Tahun 2014. *Holistik Jurnal Kesehatan*, 9(1).
- Agustina, R. (2015). Peran Derajat Differensiasi Histopatologik Dan Stadium Klinis Pada Rekurensi Kanker Payudara. *Jurnal Majority*, 4(7), 129-134.
- Ahmad, A. D. (2019). *Hormone Replacement Therapy Pada Wanita Menopause Meningkatkan Risiko Terjadinya Ductal Carcinoma In Situ. Jurnal Majority*, 8(2), 205-207.
- Al-Insyirah, L. (2016). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Poliklinik Onkologi Rsud Arifin Achmad Provinsi Riau. *Al-Tamimi Kesmas: Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat (Journal Of Public Health Sciences)*, 5(2), 84-92.
- Anggarini, D. W., & Rahmawati, A. (2018). Hubungan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Rsup Dr. Sardjito Yogyakarta. *Poltekkes Kemenkes Yogyakarta*.
- Anggorowati, L. (2013). Faktor Risiko Kanker Payudara Wanita. *Kemas: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8(2).
- Anggriawan, F. (2012). Asuhan Keperawatan Pada Ny. L Dengan Gangguan Sistem Reproduksi: Ca. Mammae Sinistra Post Mastektomi Di Ruang Multazam Rumah Sakit Pku Muhammadiyah Surakarta. *Universitas Muhammadiyah Surakarta*.
- Arafah, A. B. R., & Notobroto, H. B. (2017). Faktor Yang Berhubungan Dengan Perilaku Ibu Rumah Tangga Melakukan Pemeriksaan Payudara Sendiri (Sadari). *The Indonesian Journal Of Public Health*, 12(2), 143-153.
- Ardiana, A., & Negara, H. W. (2013). Analisis Faktor Risiko Reproduksi Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita. *Jurnal Keperawatan Padjadjaran*, 1(2).
- Ariani, & Sofi. (2015). *Stop! Kanker / Ariani, Sofi. Yogyakarta Istana Media*.
- Arsittasari, T., Estiwidani, D., & Setiyawati, N. (2017). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Rsud Kota Yogyakarta Tahun 2016. *Poltekkes Kemenkes Yogyakarta*.
- Asco. (2019). *Breast Cancer - Inflammatory: Medical Illustrations. American Society Of Clinical Oncology (Asco)*. Retrieved From <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-inflammatory/medical-illustrations>
- Atlanta. (2019). Breast Cancer Facts&Figures 2019-2020. *American Cancer Society*, 3. Retrieved From <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>

- Aziza, R., & Wiriatarina, J. (2016). Asuhan Keperawatan Pada Ibu A. Yang Mengalami Ca. Mammae Metastase Di Ruang Cempaka Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.
- Baglietto, L., English, D. R., Hopper, J. L., Macinnis, R. J., Morris, H. A., Tilley, W. D., . . . Giles, G. G. (2009). *Circulating Steroid Hormone Concentrations In Postmenopausal Women In Relation To Body Size And Composition. Breast Cancer Research And Treatment, 115*(1), 171-179.
- Bagnardi, V., Rota, M., Botteri, E., Tramacere, I., Islami, F., Fedirko, V., . . . Pasquali, E. (2015). *Alcohol Consumption And Site-Specific Cancer Risk: A Comprehensive Dose-Response Meta-Analysis. British Journal Of Cancer, 112*(3), 580-593.
- Bakara, S. M., & Fikawati, S. (2018). *Perceived Insufficient Milk (Pim) Among Mothers Of 0-6 Months Infants In Cipayung Health Centre, Depok Indonesia: A Qualitative Study. Paper Presented At The Proceedings Of The International Conference On Applied Science And Health.*
- Barrett-Connor, E., Grady, D., & Stefanick, M. L. (2005). *The Rise And Fall Of Menopausal Hormone Therapy. Annual Review Of Public Health, 26*, 115-140. Retrieved From <https://www.proquest.com/scholarly-journals/rise-fall-menopausal-hormone-therapy/docview/235227816/se-2?accountid=170128>
- Chen, C.-L., Weiss, N. S., Newcomb, P., Barlow, W., & White, E. (2002). *Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. Jama, 287*(6), 734-741.
- Cancer, C. G. O. H. F. I. B. (1997). *Breast Cancer And Hormone Replacement Therapy: Collaborative Reanalysis Of Data From 51 Epidemiological Studies Of 52 705 Women With Breast Cancer And 108 411 Women Without Breast Cancer. The Lancet, 350*(9084), 1047-1059.
- Cancer, C. G. O. H. F. I. B. (2012). *Menarche, Menopause, And Breast Cancer Risk: Individual Participant Meta-Analysis, Including 118 964 Women With Breast Cancer From 117 Epidemiological Studies. The Lancet Oncology, 13*(11), 1141-1151.
- Cancerhelps, T. (2010). *Stop Kanker: Panduan Deteksi Dini & Pengobatan Menyeluruh Berbagai Jenis Kanker: Agromedia.*
- Chabirah, S. (2019). *Hubungan Posttraumatic Growth Terhadap Kualitas Hidup Pasien Ca. Mammae Di Rsd Kota Makassar Tahun 2019. Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar,*
- Chen, W. Y., Rosner, B., Hankinson, S. E., Colditz, G. A., & Willett, W. C. (2011). *Moderate Alcohol Consumption During Adult Life, Drinking Patterns, And Breast Cancer Risk. Jama, 306*(17), 1884-1890.
- Co, C. (2015). *Facts & Figures 2015-2016.*
- Dashner, R. A. (2012). *Clinical Anatomy Of The Breast. Advanced Anatomical Services.*
- Desiyanti, I. W. (2015). *Faktor-Faktor Yang Berhubungan Terhadap Pernikahan Dini Pada Pasangan Usia Subur Di Kecamatan Mapanget Kota Manado. Jikmu, 5*(3).
- Dewi, G. A. T., & Hendrati, L. Y. (2015). *Analisis Risiko Kanker Payudara Berdasar Riwayat Pemakaian Kontrasepsi Hormonal Dan Usia Menarche. Jurnal Berkala Epidemiologi, 3*(1), 12-23.
- Ekawati, Y. (2018). *Faktor Risiko Kejadian Kanker Payudara Di Rsu Bahteramas. Miracle Journal Of Public Health, 1*(2), 197-213.
- Fahlén, M., Fornander, T., Johansson, H., Johansson, U., Rutqvist, L.-E., Wilking, N., & von Schoultz, E. (2013). *Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. European journal of cancer, 49*(1), 52-59.
- Fagundes, C. P., Glaser, R., Malarkey, W. B., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2013). *Childhood Adversity And Herpesvirus Latency In Breast Cancer Survivors. Health Psychology, 32*(3), 337.
- Faida, E. W. (2016a). *Analisa Pengaruh Faktor Usia, Status Pernikahan Dan Riwayat Keluarga Terhadap Pasien Kanker Payudara Di Rumah Sakit Onkologi Surabaya. Jurnal Manajemen Kesehatan Stikes Yayasan Rs. Dr. Soetomo, Vol.2 No.1, 1-7.* Retrieved From <http://jurnal.stikes-yrsds.ac.id/index.php/mk/index>
- Faida, E. W. (2016b). *Analisa Pengaruh Faktor Usia, Status Pernikahan Dan Riwayat Keluarga Terhadap Pasien Kanker Payudara Di Rumah Sakit Onkologi Surabaya. Jurnal Manajemen Kesehatan Yayasan Rs. Dr. Soetomo, 2*(1), 1-7.

- Farid, N. D. N., Aziz, N. A., Al-Sadat, N., Jamaludin, M., & Dahlui, M. (2014). *Clinical Breast Examination As The Recommended Breast Cancer Screening Modality In A Rural Community In Malaysia; What Are The Factors That Could Enhance Its Uptake?* *Plos One*, 9(9), E106469.
- Fatmawati, S. (2020). Faktor Yang Berhubungan Dengan Kanker Payudara Pada Wanita Pasangan Usia Subur Di Rsu Vina Estetica Tahun 2019. Institut Kesehatan Helvetia,
- Ferdian, F. A., & Rusminingsih, R. (2015). Hubungan Tingkat Pengetahuan Sadari Terhadap Sikap Remaja Putri Dalam Pemeriksaan Payudara Sendiri Di Sma Negeri 1 Ngaglik Yogyakarta. *Stikes'aisyiyah Yogyakarta*,
- Fransiska, M., & Yulia, Y. (2017). *Risk Factor Of Breast Cancer Incidence In Elderly Women At Achmad Mochtar Hospital Bukittinggi* 2016. *Jurnal Kesehatan*, 9(1), 14-18.
- Gabriel, C. A., & Domchek, S. M. (2010). *Breast Cancer In Young Women. Breast Cancer Research*, 12(5), 212.
- Gierisch, J. M., Coeytaux, R. R., Urrutia, R. P., Havrilesky, L. J., Moorman, P. G., Lowery, W. J., . . . Sanders, G. D. (2013). *Oral Contraceptive Use And Risk Of Breast, Cervical, Colorectal, And Endometrial Cancers: A Systematic Review. Cancer Epidemiology And Prevention Biomarkers*, 22(11), 1931-1943.
- Guntari, G. A. S., & Suariyani, N. L. P. (2016). Gambaran Fisik Dan Psikologis Penderita Kanker Payudara Post Mastektomi Di Rsup Sanglah Denpasar Tahun 2014. *Archive Of Community Health*, 3(1), 24-35.
- Handayani, L., Suharmiati, A. M., & Ayuningtyas, A. (2012). Menaklukkan Kanker Serviks Dan Kanker Payudara Dengan 3 Terapi Alami: Agromedia.
- Hardiyanti, D. (2018). Pengaruh Pendidikan Kesehatan Berbasis Komunitas Terhadap Pengetahuan, Sikap Dan Praktik Pemeriksaan Payudara Sendiri (Sadari) Pada Perempuan Di Wilayah Puskesmas Martapura 1. Universitas Airlangga,
- Hartaningsih, N. M. D., & Sudarsa, I. W. (2014). Kanker Payudara Pada Wanita Usia Muda Di Bagian Bedah Onkologi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Tahun 2002–2012. *E-Jurnal Medika Udayana*.
- Hasnita, Y., Harahap, W. A., & Defrin, D. (2019). Pengaruh Faktor Risiko Hormonal Pada Pasien Kanker Payudara Di Rsup. Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 8(3), 522-528.
- Heer, E., Harper, A., Escandor, N., Sung, H., McCormack, V., & Fidler-Benaoudia, M. M. (2020). *Global Burden And Trends In Premenopausal And Postmenopausal Breast Cancer: A Population-Based Study. The Lancet Global Health*, 8(8), E1027-E1037. Doi:10.1016/S2214-109x(20)30215-1
- Hermawan, D., & Djamaludin, D. (2016). Kejadian Kanker Payudara Dilihat Dari Faktor Usia, Menstruasi Dini Dan Penggunaan Alat Kontrasepsi. *Holistik Jurnal Kesehatan*, 10(2), 45-53.
- Ho, P. J., Lau Hannah Si, H., Ho, W. K., Wong, F. Y., Yang, Q., Tan, K. W., . . . Li, J. (2020). *Incidence Of Breast Cancer Attributable To Breast Density, Modifiable And Non-Modifiable Breast Cancer Risk Factors* In Singapore. *Scientific Reports (Nature Publisher Group)*, 10(1). Doi:[Http://Dx.Doi.Org/10.1038/S41598-019-57341-7](http://dx.doi.org/10.1038/S41598-019-57341-7)
- Hosseinzadeh, M., Eivazi Ziaei, J., Mahdavi, N., Aghajari, P., Vahidi, M., Fateh, A., & Asghari, E. (2014). *Risk Factors For Breast Cancer In Iranian Women: A Hospital-Based Case-Control Study In Tabriz, Iran. Journal Of Breast Cancer*, 17(3), 236-243.
- Hoy, J., & Lieberman, G. (2014). *Recurrence Surveillance In Breast Cancer Survivors. Harvard: Harvard Medical School*.
- Humans, I. W. G. O. T. E. O. C. R. T. (2010). *Alcohol Consumption And Ethyl Carbamate. Iarc Monographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans*, 96, 3.
- Husnah, H. (2012). Tatalaksana Obesitas. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 12(2), 99-104.
- Hutapea, M. (2017). Pengaruh Pelaksanaan Pemeriksaan Payudara Sendiri (Sadari) Terhadap Pengetahuan Dan Kemampuan Siswi Dalam Upaya Deteksi Dini Kanker Payudara Sma Swakarya Tahun 2017. *Jurnal Riset Hesti Medan Akper Kesdam I/Bb Medan*, 2(2), 105-116.

- Iqbal, J., Ferdousy, T., Dipi, R., Salim, R., Wu, W., Narod, S. A., . . . Ginsburg, O. (2015). *Risk Factors For Premenopausal Breast Cancer In Bangladesh. International Journal Of Breast Cancer, 2015*.
- Isnaini, N., & Elpiana, E. (2017). Hubungan Usia, Usia Menarche Dan Riwayat Keluarga Dengan Kejadian Kanker Payudara Dirumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2015. *Jurnal Kebidanan Malahayati, 3(2)*.
- Jones, E. F., Ray, K. M., Li, W., Seo, Y., Franc, B. L., Chien, A. J., . . . Hylton, N. M. (2017). *Dedicated Breast Positron Emission Tomography For The Evaluation Of Early Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Breast Cancer. Clinical Breast Cancer, 17(3)*, E155.
- Karim, S. M., Baeshen, W., Neamatullah, S. N., & Bin, B. (2015). *Oral Contraceptives, Abortion And Breast Cancer Risk: A Case Control Study In Saudi Arabia. Asian Pac J Cancer Prev, 16(9)*, 3957-3960.
- Laamiri, F. Z., Bouayad, A., Hasswane, N., Ahid, S., Mrabet, M., & Amina, B. (2015). *Risk Factors For Breast Cancer Of Different Age Groups: Moroccan Data? Open Journal Of Obstetrics And Gynecology, 5(02)*, 79.
- Laksono, S. (2018). Asuhan Keperawatan Pada Ny E Dengan Karsinoma Mamae Di Ruang Bougenville Rsd Kota Yogyakarta. Poltekkes Kemenkes Yogyakarta,
- Lee, H., Li, J.-Y., Fan, J.-H., Li, J., Huang, R., Zhang, B.-N., . . . Tang, Z.-H. (2014). *Risk Factors For Breast Cancer Among Chinese Women: A 10-Year Nationwide Multicenter Cross-Sectional Study. Journal Of Epidemiology, 24(1)*, 67-76.
- Liana, L. K., & Lirauka, F. (2013). Karakteristik Pasien Kanker Payudara Dan Penanganannya Di Rsd Arifin Achmad Pekanbaru Periode Januari 2010–Desember 2012 *Patient Characteristic Of Breast Cancer And The Treatment In Arifin Achmad General Hospital Pekanbaru. Therapy, 2012*.
- Listyawardhani, Y., Mudigdo, A., & Adriani, R. B. (2018). *Risk Factors Of Breast Cancer In Women At Dr. Moewardi Hospital, Surakarta, Central Java. Journal Of Epidemiology And Public Health, 3(2)*, 118-127.
- Macinnis, R. J., English, D. R., Gertig, D. M., Hopper, J. L., & Giles, G. G. (2004). *Body Size And Composition And Risk Of Postmenopausal Breast Cancer. Cancer Epidemiology And Prevention Biomarkers, 13(12)*, 2117-2125.
- Manuaba, I. (2010). Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara Peraboi 2010. Panduan Penatalaksanaan Kanker Solid: Sagung Seto, 17-50.
- Maria, I. L., Sainal, A. A., & Nyorong, M. (2017). Risiko Gaya Hidup Terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia Universitas Hasanuddin, 13(2)*, 157-166.
- Medis, R. (2019). Pasien Kanker Payudara. In P. Bedah (Ed.). Gresik: Rsd Ibnu Sina.
- Mørch, L. S., Skovlund, C. W., Hannaford, P. C., Iversen, L., Fielding, S., & Lidegaard, Ø. (2017). *Contemporary Hormonal Contraception And The Risk Of Breast Cancer. New England Journal Of Medicine, 377(23)*, 2228-2239.
- Mulyani, N. S., & Rinawati, M. (2013). Kanker Payudara Dan Pms Pada Kehamilan Yogyakarta: Nuha Medika.
- Munandar, A., & Wardaningsih, S. (2018). Nursing Provision In Psychological Aspect Management Of Natural Disaster. *Jurnal Keperawatan, 9(2)*, 72-81.
- Munawarah, I. (2018). Hubungan Pemberian Air Susu Ibu Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh. *Cermin Dunia Kedokteran, 45(7)*, 491-494.
- Nadeak, N. M. (2016). Prevalensi Kanker Payudara Dengan Metastasis Di Hati Di Rsup H. Adam Malik Medan Tahun 2014.
- Nadhila, D. C. (2017). Hubungan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal Terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Usia Dibawah 35 Tahun Di Rsup H. Adam Malik.

- Nahak, A. J. K., Berek, P. A., & Fouk, M. F. W. (2019). Gambaran Tingkat Pengetahuan Mahasiswa Tentang Pemeriksaan Payudara Sendiri Di Atambua. *Jurnal Sahabat Keperawatan*, 1(02), 1-15.
- Nastiti, A. A., Armini, N. K. A., & Ulazuharo, C. (2018). Hubungan Pengaruh Interpersonal Dan Situasional Dengan Upaya Preventif Pada Perempuan Penderita Kanker Payudara (*Correlation Between Interpersonal And Situational Influence With Preventive Efforts In Breast Cancer Survivor*). *Jurnal Ners Lentera*, 5(2), 156-168.
- Nasution, W. M., Asfiryati, A., & Siregar, F. A. (2018). Pengaruh Pemakaian Kontrasepsi Hormonal Dan Riwayat Keluarga Terhadap Kejadian Kanker Payudara Di Rsud Dr. Pirngadi Medan Tahun 2017. *Medika Respati: Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 13(2), 39-47.
- Nissa, P. A. E., Widjajanegara, H., & Purbaningsih, W. (2017). Kontrasepsi Hormonal Sebagai Faktor Risiko Kanker Payudara Di Rsud Al-Ihsan Bandung. Paper Presented At The Bandung Meeting On Global Medicine & Health (Bamgmh).
- Notoatmodjo, S. (2010). Metodologi Penelitian Kesehatan. In: Jakarta: Rineka Cipta.
- Palu, M. B., & Nurdin, A. A. (2014). Potensi Yang Hilang Berdasarkan Health Related Quality Of Life Pada Penderita Kanker Payudara Di Makassar Sulawesi Selatan. *Medula*, 2(1).
- Pamilih, H. (2009). Uji Sitotoksik Ekstrak Etil Asetat Herba Bantotan (*Ageratum Conyzoides L.*) Terhadap Sel Kanker Payudara (T47d) Dan Profil Kromatografi Lapis Tipis. Universitas Muhammadiyah Surakarta,
- Pamungkas, Z. (2011). Deteksi Dini Kanker Payudara (E. Widayanti Ed. Cetakan Pertama Ed.). Jogjakarta: Bukubiru.
- Pane, A. R. S. (2019). Gambaran Karakteristik Penderita Kanker Di Laboratorium Patologi Anatomi Rsud Prof. Dr.W.Z. Johannes Kupang Tahun 2015-2018.
- Poosari, A., Promthet, S., Kamsa-Ard, S., Suwanrungruang, K., Longkul, J., & Wiangnon, S. (2014). *Hormonal Contraceptive Use And Breast Cancer In Thai Women. Journal Of Epidemiology*, 24(3), 216-220.
- Prasetyowati, P., & Katharina, K. (2017). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Rsud Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Jurnal Kesehatan Metro Sai Wawai*, 7(1), 75-84.
- Price, S. A., & Wilson, L. M. (2006). Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Jakarta: Egc, 4(2), 1127-1128.
- Priyatin, C., Ulfiana, E., & Sumarni, S. (2013). Faktor Risiko Yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Kanker Payudara Di Rsup Dr. Kariadi Semarang. *Jurnal Kebidanan*, 2(5), 9-19.
- Pulungan, R. (2010). Karakteristik Penderita Kanker Payudara Rawat Inap Di Rs Haji Medan Tahun 2005-2009. Skripsi. Fkm Usu Medan.
- Purnomo, H. (2009). Penyakit Yang Paling Mematikan (Hipertensi). Buana Pustaka. Jakarta.
- Qoyyimah, A. U., & Yuliyani, T. (2016). Hubungan Usia Menarche Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Rsud Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2015. *Jurnal Kebidanan*, 8(01).
- Rachman, S. (2015). *The Role Of Radiology In Diagnostic Breast Tumor*. *Majalah Kedokteran Andalas*, 38, 9-11.
- Rahayu, A. P. (2016). Panduan Praktikum Keperawatan Maternitas: Deepublish.
- Rahmadani, W. (2015). Karakteristik Penderita Kanker Payudara Yang Dirawat Inap Di Rsu Dr. Pirngadi Medan Tahun 2011-2013.
- Rasjidi, I. (2010a). *100 Questions & Answers: Kanker Pada Wanita*: Elex Media Komputindo.
- Rasjidi, I. (2010b). Epidemiologi Kanker Pada Perempuan. In: Jakarta: Cv. Sagung Seto.
- Rasjidi, I. (2010c). Epidemiologi Kanker Pada Wanita. Jakarta: Sagung Seto, 18-22.
- Ratnasari, P. D. (2020). Meta-Analisis Faktor Diet Terhadap Risiko Kanker Payudara Pada Wanita. Wijaya Kusuma Surabaya University,
- Ria, L. (2017). Hubungan Jenis Dan Lama Penggunaan Kontrasepsi Hormonal Terhadap Gangguan Menstruasi Pada Wanita Usia Subur Di Wilayah Kerja Poskesdes Bindu Uptd Puskesmas Lubuk Rukam Kecamatan Peninjauan Tahun 2016. Universitas Muhammadiyah Palembang,

- Rukmi, D. K., & Handayani, D. (2014). Faktor Risiko Kanker Payudara Pada Wanita Di Rsud Panembahan Senopati Bantul. *Media Ilmu Kesehatan*, 3(3), 140-147.
- Salam, D. M., Muhartono, M., Sukohar, A., & Bakri, S. (2019). Analisis Hubungan Variabel Lingkungan Terhadap Kejadian Metastase Kanker Payudara Di Rsud Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2018. Paper Presented At The Prosiding Seminar Nasional Pendidikan Biologi 4.
- Sallika, N. (2010). Serba Serbi Kesehatan Perempuan: Apa Yang Perlu Kamu Tahu Tentang Tubuhmu: Bukune.
- Sandra, Y. (2011). Melatonin Dan Kanker Payudara. *Majalah Kesehatan Pharmamedika*, 3(2), 286-291.
- Sari, N., & Afni Amran, V. (2019). Hubungan Penggunaan Kontrasepsi Oral Dengan Kanker Payudara Wanita Premenopause. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), 132-137.
- Sari, N. I. Y., Maringga, E. G., & Astuti, W. W. (2019). *Path Analysis Of The Effect Of Biological And Social Factors On The Case Of Breast Cancer*. *Jurnal Info Kesehatan*, 17(2), 88-100.
- Sari, N. W. (2019). Karakteristik Kejadian Kanker Payudara Di Rsud Dr. Achmad Mochtar Kota Bukittinggi. *J-Hestech (Journal Of Health Educational Science And Technology)*, 2(2), 73-82.
- Savitri, A., Alina, L., & Utami, E. (2015). Kupas Tuntas Kanker Payudara, Leher Rahim Dan Rahim. In: Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Sembiring, D. I. (2017). Gambaran Faktor-Faktor Risiko Non Genetik Pada Penderita Kanker Payudara Di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik 2017.
- Setiowati, D., Eddy, H., & Roostantia, I. (2016). Hubungan Antara Pemakaian Kb Hormonal Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Poli Onkologi Satu Atap Rsud Dr. Soetomo, Februari-April 2015. *Indonesian Journal Of Cancer*, 10(1), 11.
- Sety, L. M. (2016). Jenis Pemakaian Kontrasepsi Hormonal Dan Gangguan Menstruasi Di Wilayah Kerja Puskesmas. *Jurnal Kesehatan*, 5(1).
- Siegel, R., Miller, K., & Jemal, A. (2016). *American Cancer Society: Cancer Facts And Figures 2016*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2016. July, 11.
- Sinaga, L. E., & Sarumpaet, S. M. (2015). Karakteristik Penderita Kanker Payudara Yang Dirawat Inap Di Rs St. Elisabeth Medan Tahun 2011-2013. *Gizi, Kesehatan Reproduksi Dan Epidemiologi*, 1(4).
- Situmorang, M. L. Karakteristik Penderita Kanker Payudara Yang Dirawat Inap Di Rsu Dr. Pirngadi Medan Tahun 2009-2010.
- Sobri, F. B., Azhar, Y., Wibisana, I. G., & Rachman, A. (2018). Manajemen Terkini Kanker Payudara: Cv. Sagung Seto.
- Sukmayenti, S., & Sari, N. (2018). Hubungan Faktor Reproduksi Dengan Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita Di Rsup Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Riset Hesti Medan Akper Kesdam I/Bb Medan*, 3(2), 58-63.
- Suparman, E., & Suparman, E. (2014). Peran Estrogen Dan Progesteron Terhadap Kanker Payudara. *Jurnal Biomedik: Jbm*, 6(3).
- Suyatno, E. T. (2014). Bedah Onkologi Diagnosis Dan Terapi. *Edisi Ke-2*.
- Tabaga, K. D., Durry, M. F., & Kairupan, C. (2015). Efek Seduhan Teh Hijau (Camellia Sinensis) Terhadap Gambaran Histopatologi Payudara Mencit Yang Diinduksi Benzo (A) Pyrene. *Ebiomedik*, 3(2).
- Tan, M.-M., Ho, W.-K., Yoon, S.-Y., Mariapun, S., Hasan, S. N., Lee, D. S.-C., . . . Sivanandan, K. (2018). *A Case-Control Study Of Breast Cancer Risk Factors In 7,663 Women In Malaysia*. *Plos One*, 13(9), E0203469.
- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). *Global Cancer Statistics, 2012*. *Ca Cancer J Clin*, 65(2), 87-108. Doi:10.3322/Caac.21262
- Trieu, P. D. Y., Mello-Thoms, C., Peat, J. K., Do, T. D., & Brennan, P. C. (2017). *Risk Factors Of Female Breast Cancer In Vietnam: A Case-Control Study*. *Cancer Res Treat*, 49(4), 990-1000. Doi:10.4143/Crt.2016.488

- Urban, M., Banks, E., Egger, S., Canfell, K., O'connell, D., Beral, V., & Sitas, F. (2012). *Injectable And Oral Contraceptive Use And Cancers Of The Breast, Cervix, Ovary, And Endometrium In Black South African Women: Case–Control Study. Plos Med*, 9(3), E1001182.
- Utami, V. W., Anggraini, A., & Anisa, M. (2019). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Rsud. Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2015. *Jurnal Kebidanan Malahayati*, 5(3), 205-210.
- Van Den Brandt, P. A., & Schulpfen, M. (2017). *Mediterranean Diet Adherence And Risk Of Postmenopausal Breast Cancer: Results Of A Cohort Study And Meta-Analysis. International Journal Of Cancer*, 140(10), 2220-2231.
- Vogel, V. G. (2000). *Breast Cancer Prevention: A Review Of Current Evidence. Ca: A Cancer Journal For Clinicians*, 50(3), 156-170.
- Yosali, M. A., & Bintari, N. (2019). *The Relationship Of Menarche Age With Breast Cancer Events In Women Age 25-50 Years In The Short Center Of Indonesia Breast Cancer Foundation (YKPI) Jakarta: Hubungan Usia Menarche Dengan Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita Usia 25-50 Tahun Di Rumah Singgah Yayasan Kanker Payudara Indonesia (Ykpi) Jakarta. Jurnal Ilmiah Wijaya*, 11(2), 155-165.
- Yulianti, I., Santoso, H. S., & Sutiningsih, D. (2016). Faktor-Faktor Risiko Kanker Payudara (Studi Kasus Pada Rumah Sakit Ken Saras Semarang). *Jurnal Kesehatan Masyarakat (E-Journal)*, 4(4), 401-409.
- Yuliyani, I. D. (2016). Faktor–Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita (Studi Kasus Di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang). Universitas Negeri Semarang,
- Yustiana, O. (2013). *Kanker Payudara Dan Sadari*. Yogyakarta: Nuha Media.
- Zurazika, I., Hidayati, R. W., & Utami, I. (2019). Pengaruh Penyuluhan Dengan Video Dan Leaflet Terhadap Pengetahuan Tentang Deteksi Dini Kanker Payudara Pada Siswi Kelas X Smk N 2 Sewon Bantul.