

## Faktor risiko dan asupan isoflavon pada pasien kanker payudara

*The risk factors and isoflavon intake on breast cancer patients*

I Wayan Dwija Karya<sup>1</sup>, Johan Kurnianda<sup>2</sup>, Herni Astuti<sup>3</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Breast cancer is non communicable chronic disease the prevalence of which is increasing all over the world, including in Indonesia and particularly East Java. Causes of breast cancer are unknown. Some studies show risk factors of breast cancer are hormonal, genetic, reproductive and endocrinologic factors. There is isoflavon compound in soybeans that is known as anti cancer with anti estrogen activities. **Objective:** The study was aimed at identifying risk factor and the difference of isoflavon intake between breast cancer patients and healthy people in hospitals. **Method:** The study was analytic observational using matched case control study design at comparison 1:2 with matching on status of menopause. Cases were positive receptor estrogen breast cancer patients newly diagnosed during the first visit at hospital outpatient Oncologic Surgery Polyclinic. Controls were staff considered healthy based on the result of health examination at Dr. Ramelan Naval Hospital of Surabaya. Cases comprised 49 people and controls 98 people taken through consecutive method. Data consisted of identity of samples, weight, height, isoflavon intake, family history, use of hormon replacement therapy and parity. Intake of isoflavon was obtained from semiquantitative food frequency questionnaire (SQ-FFQ) and statistical test used Chi-Square and Odd Ratio (OR). **Results:** There was difference in isoflavon intake and family history between cases and controls ( $p < 0.05$ ) and there was association between isoflavon intake ( $OR = 2.58$ ;  $p = 0.007$ ) and family history ( $OR = 18$ ;  $p = 0.002$ ) and the incidence of breast cancer. There was no association between status of obesity, parity, and use of hormon replacement therapy. **Conclusion:** There are differences in isoflavone intake of breast cancer patients compared with healthy people and there was no difference in the status of obese breast cancer patients compared to healthy individuals and isoflavone intake less 2.85 times the risk of breast cancer compared with adequate intake of isoflavones.

**KEY WORDS:** risk factors, isoflavon intake, breast cancer

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Kanker payudara merupakan penyakit kronik yang tidak menular yang prevalensinya terus meningkat di seluruh dunia, termasuk di Indonesia dan khususnya di Jawa Timur. Penyebab kanker payudara belum dapat dijelaskan. Penelitian menunjukkan beberapa faktor risiko meliputi hormonal, genetik, reproduksi, dan endokrin. Terdapat senyawa isoflavon pada kedelai yang diketahui sebagai antikanker dengan aktivitas anti-estrogen. **Tujuan:** Mengetahui faktor risiko dan perbedaan asupan isoflavon pada pasien kanker payudara dengan orang sehat di rumah sakit. **Metode:** Jenis penelitian adalah analitik observasional menggunakan rancangan *matched case control study* dengan perbandingan 1 : 2 dengan *matching* pada status menopause. Kasus adalah pasien kanker payudara estrogen reseptor positif yang baru terdiagnosis pada kunjungan pertama di poli bedah onkologi rawat jalan rumah sakit di Kota Surabaya. Kontrol adalah pegawai yang dinyatakan sehat berdasarkan hasil uji kesehatan di Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Ramelan Surabaya. Jumlah sampel kasus 49 orang dan kontrol sebanyak 98 orang dengan total subjek 147 orang yang ditentukan dengan metode konsekutif. Asupan isoflavon dikumpulkan dengan *semiquantitative food frequency questionnaire* (SQ-FFQ) dan analisis menggunakan uji *Chi-Square*, *Odds Ratio* (OR), dan regresi logistik berganda. **Hasil:** Terdapat perbedaan asupan isoflavon dan riwayat keluarga antara kasus dan kontrol ( $p < 0,05$ ). Terdapat hubungan antara asupan isoflavon ( $OR = 2,85$ ;  $p = 0,007$ ) dan riwayat keluarga ( $OR = 18$ ;  $p = 0,002$ ) dengan kejadian kanker payudara. Tidak terdapat perbedaan status obesitas, paritas, dan penggunaan terapi sulih hormon. **Simpulan:** Ada perbedaan asupan isoflavon pasien kanker payudara dibandingkan dengan orang sehat. Orang dengan asupan isoflavon kurang, berisiko 2,85 kali terkena kanker payudara. Namun, tidak ada perbedaan status obesitas pasien kanker payudara dibandingkan dengan orang sehat.

**KATA KUNCI:** faktor risiko, asupan isoflavon, kanker payudara

<sup>1</sup> **Korespondensi:** Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Ramelan Surabaya, Jl. Gedung No. 1 Surabaya, Jawa Timur, e-mail: I.W4YAN@gmail.com

<sup>2</sup> Instalasi Kanker Terpadu Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Sardjito, Jl. Kesehatan No. 1, Yogyakarta 55281

<sup>3</sup> Instalasi Gizi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Jl. Kesehatan No. 1, Yogyakarta 55281

## PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah pertumbuhan sel yang abnormal pada struktur saluran dan kelenjar payudara (1). Belum ada data statistik yang akurat di Indonesia, tetapi setiap tahun diperkirakan terdapat 100 penderita kanker baru per 100.000 penduduk. Ini berarti dari jumlah 237 juta penduduk, ada sekitar 237.000 penderita kanker baru setiap tahunnya. Dari data Globocan (2002), *International Agency for Research on Cancer (IARC)* dalam Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur (2012) didapatkan estimasi insiden kanker payudara di Indonesia sebesar 26 per 100.000 perempuan (2). Data Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2007, kanker payudara menempati urutan pertama pada pasien rawat inap di seluruh rumah sakit di Indonesia (16,85%), disusul kanker leher rahim (11,78%) (3).

Berdasarkan data laporan distribusi penyakit kanker di rumah sakit di Provinsi Jawa Timur, dari tahun ke tahun mengalami peningkatan yaitu pada tahun 2007 sebanyak 666, tahun 2009 sebanyak 825 sedangkan pada tahun 2011 dilaporkan sebanyak 1.527 kasus. Distribusi penyakit kanker payudara (rawat inap) pada tahun 2011 dilaporkan sebanyak 898 kasus dan 25 orang di antaranya meninggal dunia (2). Dari laporan triwulan I rawat jalan Rumah Sakit Tentara Nasional Indonesia Angkatan Laut (Rumkital) Dr. Ramelan Surabaya tahun 2012 didapatkan data kunjungan pasien yang menderita neoplasma ganas payudara sebanyak 549 orang (4).

Penyebab penyakit kanker payudara belum dapat dijelaskan. Akan tetapi, banyak penelitian yang menunjukkan adanya beberapa faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko atau kemungkinan untuk terjadinya kanker payudara. Faktor risiko yang berhubungan dengan kanker payudara meliputi hormonal, genetik, reproduksi, dan endokrin (5). Studi juga mengevaluasi peranan faktor perilaku hidup sangat berpengaruh terhadap perkembangan kanker payudara yang meliputi: merokok, makanan yang banyak mengandung lemak dan daging yang diawetkan, obesitas, konsumsi alkohol, serta kurang gerak. Faktor risiko yang lain yaitu hormonal dan risiko yang diwariskan (6).

Isoflavon yang terdapat dalam kedelai terbukti dapat meniru peranan dari hormon estrogen pada wanita yang berkaitan dengan reseptor estrogen

sebagai bagian dari aktivitas hormonal, menyebabkan serangkaian reaksi yang menguntungkan tubuh. Jika tubuh mengonsumsi isoflavon, secara *in situ* dibuktikan bahwa isoflavon mengadakan aksi inhibisi tirosin kinase yaitu menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel sehingga dapat digunakan sebagai pencegahan penyakit kanker (7). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui beberapa faktor risiko yang berperan terhadap kejadian kanker payudara. Faktor-faktor risiko tersebut meliputi asupan isoflavon, status obesitas, riwayat keluarga, paritas, dan terapi sulih hormon.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini termasuk ke dalam penelitian analitik observasional dengan menggunakan rancangan *case control* yaitu penelitian epidemiologik analitik observasional yang mengkaji hubungan antara efek dengan faktor risiko tertentu (8). Rancangan *case control* yang digunakan adalah *matched case control study* dengan perbandingan 1 : 2 dan *matching* terhadap status menopause. Penelitian ini dilakukan di Poli Bedah Onkologi Rumkital Dr. Ramelan Surabaya, Rumah Sakit (RS) Dr. Soetomo Surabaya, dan beberapa RS lainnya yang ada di wilayah Kota Surabaya mulai bulan Februari sampai dengan April 2013. Kasus adalah pasien wanita kanker payudara rawat jalan di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya dan RS di lingkungan Kota Surabaya. Kontrol adalah pegawai di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya yang dinyatakan sehat dan tidak menderita kanker payudara berdasarkan hasil pemeriksaan kesehatan.

Besar sampel pada penelitian dihitung menggunakan rumus besar sampel pada studi kasus kontrol yang berpasangan (8) maka didapatkan jumlah kasus adalah 49 orang dan jumlah kontrol dua kali lebih besar yaitu sebanyak 98 orang sehingga total subjek penelitian adalah 147 orang. Pengambilan sampel atau subjek penelitian yang telah memenuhi kriteria yang ditentukan dilakukan dengan metode konsekutif atau non probabilitas, yaitu subjek yang datang dan memenuhi kriteria dimasukkan dalam penelitian sampai diperoleh jumlah subjek yang diperlukan. Setiap didapatkan satu kasus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, segera dicarikan 2 orang kontrol di rumah sakit (9).

Kriteria inklusi kelompok kasus adalah penderita kanker payudara rawat jalan yang baru terdiagnosis kanker payudara estrogen reseptor positif oleh dokter pada saat kontrol pertama di poli bedah onkologi instalasi rawat jalan rumah sakit maksimal 1 bulan sebelum penelitian dilakukan; berusia lebih dari atau sama dengan 18 tahun; berdomisili di Kota Jawa Timur; dan bersedia menjadi subjek penelitian (*informed consent*). Kriteria eksklusinya adalah penderita kanker payudara yang sudah mendapat penyuluhan atau konsultasi gizi dan sudah mengubah pola makan. Sementara itu, kriteria inklusi kelompok kontrol adalah pegawai di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya yang dinyatakan sehat dan tidak menderita kanker payudara berdasarkan hasil pemeriksaan kesehatan.

Variabel bebas adalah tingkat asupan isoflavon dan obesitas sedangkan variabel terikat adalah kanker payudara. Variabel luar adalah genetik (riwayat kanker payudara dalam keluarga), penggunaan terapi sulih hormon (endokrin), dan paritas (reproduksi). Kanker payudara adalah tumor (kanker) ganas yang bermula dari sel-sel payudara dengan estrogen reseptor positif, yang diagnosis nya ditegakkan oleh dokter dengan melihat hasil pemeriksaan mamografi (1). Asupan isoflavon merupakan gambaran jumlah asupan isoflavon dalam mg per hari yang dikonsumsi oleh subjek penelitian, dikumpulkan menggunakan formulir *semiquantitative food frequency questionnaire* (SQ-FFQ) (10) kemudian dikategorikan dengan *cut off point* 30 mg/hari (11). Obesitas ditentukan berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) yang dikategorikan berdasarkan IMT untuk usia dewasa perempuan yaitu obesitas jika IMT lebih dari atau sama dengan 25 kg/m<sup>2</sup> dan tidak obesitas bila IMT kurang dari 25 kg/m<sup>2</sup> (12).

Uji coba kuesioner SQFFQ dibandingkan dengan penggunaan *food record* dilakukan terhadap 30 orang wanita dewasa pegawai Rumkital Dr. Ramelan Surabaya. Hasil analisis menunjukkan tidak ada perbedaan hasil asupan isoflavon menggunakan SQFFQ dengan *food record* ( $p > 0,05$ ). Artinya, SQFFQ valid digunakan untuk menilai asupan isoflavon pada penelitian ini. Pengumpulan data dilakukan oleh peneliti yang dibantu oleh 6 orang tenaga enumerator yang telah mendapatkan penjelasan tentang penelitian dan pelatihan penggunaan instrumen penelitian. Enumerator adalah ahli gizi anggota Sub Departemen Gizi Rumkital Dr. Ramelan Surabaya.

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui perbedaan tingkat asupan isoflavon dan keadaan obesitas pada pasien kanker payudara dibandingkan orang sehat dengan menggunakan uji statistik *Chi-Square*, *confidence interval* (CI) 95% dengan tingkat kemaknaan  $p$  kurang dari 0,05 (13). Sementara itu, untuk mengidentifikasi faktor risiko variabel bebas dan variabel luar terhadap variabel terikat menggunakan uji *McNemar's* dengan melihat nilai *odds ratio* (OR) serta analisis multivariat dengan regresi logistik berganda. Penelitian ini dilaksanakan setelah dinyatakan lulus uji *ethical clearance* oleh Komite Etik Penelitian Medis dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dengan nomor KE/FK/394/EC.

## HASIL

### Karakteristik subjek penelitian

Rerata umur subjek penelitian pada kelompok kasus adalah 48,77 tahun ( $SD \pm 8,68$ ) dengan umur terendah 28 tahun dan tertinggi 73 tahun sedangkan rerata umur subjek pada kelompok kontrol adalah 44,21 tahun ( $SD \pm 8,87$ ) dengan umur terendah 24 tahun dan tertinggi 57 tahun. Berdasarkan umur menunjukkan kesesuaian dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) yaitu dari 2.282 kasus penderita kanker payudara didapatkan rerata umur 50,9 tahun (14). Hasil penelitian menunjukkan bahwa penderita kanker payudara lebih banyak terjadi pada usia lebih dari 40 tahun (89,80%) sedangkan yang berusia kurang dari 40 tahun hanya ditemukan sebanyak 10,20%. Hasil ini sesuai dengan data yang menunjukkan bahwa kejadian kanker payudara pada pasien yang berusia kurang dari 45 tahun yaitu sebanyak 13% (15).

Subjek penelitian ini seluruhnya berjenis kelamin perempuan dan ditinjau dari status menopause diperoleh sebanyak 48,98% subjek sudah menopause sedangkan 51,02% subjek dalam masa pre-menopause. Berdasarkan status perkawinan, sebagian besar responden sudah berkeluarga dan hanya sebagian kecil yang belum berkeluarga (4,08% kasus dan 7,14% kontrol). Asupan isoflavon pada kasus sebagian besar tergolong kurang (59,18%) sedangkan kontrol sebagian besar memiliki asupan isoflavon yang cukup (66,33%). Persentase subjek

**Tabel 1. Distribusi kasus dan kontrol berdasarkan karakteristik**

Karakteristik	Kasus	Kontrol	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Umur (tahun)			
≥ 40	44 (89,80)	67 (68,37)	111 (75,51)
< 40	5 (10,20)	31 (31,63)	36 (24,49)
Status menopause			
Menopause	24 (48,98)	48 (48,98)	72 (48,98)
Tidak menopause	25 (51,02)	50 (51,02)	75 (51,02)
Status perkawinan			
Kawin	47 (95,92)	91 (92,86)	138 (93,88)
Tidak kawin	2 (4,08)	7 (7,14)	9 (6,12)
Asupan isoflavon (mg)			
< 30	29 (59,18)	33 (33,67)	62 (42,18)
≥ 30	20 (40,82)	65 (66,33)	85 (57,82)
Status obesitas			
Obesitas	18 (36,73)	36 (36,73)	54 (36,73)
Tidak obes	31 (63,27)	62 (63,27)	85 (63,27)
Terapi sulih hormon			
Iya	0 (0,00)	3 (3,06)	3 (2,04)
Tidak	49 (100,00)	95 (96,94)	144 (97,96)
Paritas			
Nulipara	4 (8,16)	11 (11,22)	15 (10,20)
Multipara	45 (91,84)	87 (88,78)	132 (89,80)
Riwayat keluarga			
Ada	9 (18,36)	1 (1,02)	10 (6,80)
Tidak ada	40 (81,63)	97 (98,98)	137 (93,20)

yang obesitas pada kelompok kasus dan kontrol adalah sama yaitu 36,73%. Rerata IMT subjek pada kelompok kasus sebesar 24,38 kg/m<sup>2</sup> (SD ±4,42) dengan nilai terendah 14,22 kg/m<sup>2</sup> dan tertinggi 34,2 kg/m<sup>2</sup> sedangkan rerata pada kelompok kontrol sebesar 23,63 kg/m<sup>2</sup> (SD ±2,64) dengan nilai terendah 18,26 kg/m<sup>2</sup> dan tertinggi 28,89 kg/m<sup>2</sup>. Sebagian besar subjek baik pada kelompok kasus maupun kontrol tidak mendapatkan terapi sulih hormon, paritas multipara, dan tidak memiliki riwayat kanker payudara (**Tabel 1**).

### Faktor risiko kanker payudara

Rerata konsumsi isoflavon per hari untuk kelompok kasus sebesar 29,15 mg (SD ± 14,94 mg) dengan asupan terendah 8,91 mg dan tertinggi 65,36 mg sedangkan rerata asupan pada kelompok kontrol sebesar 38,58 mg (SD ± 16,39 mg); terendah 5,25 mg; dan tertinggi 91,46 mg. Apabila dibandingkan dengan kebutuhan isoflavon per hari 30 mg/hari (11), artinya rerata konsumsi isoflavon untuk subjek pada kelompok kasus masih kurang

dari kebutuhan sedangkan kontrol sudah mencukupi kebutuhan. Berdasarkan hasil uji statistik, terdapat hubungan yang bermakna antara faktor risiko asupan isoflavon dengan kejadian kanker payudara (p=0,007). Orang yang memiliki asupan isoflavon kurang memiliki risiko 2,85 kali lebih besar untuk menderita kanker payudara dibandingkan dengan orang yang asupan isoflavonnya cukup (**Tabel 2**).

Lebih lanjut, status obesitas berdasarkan uji statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kasus dan kontrol (p=1,00). Hasil analisis untuk status obesitas diperoleh OR = 1,00 yang menunjukkan bahwa orang yang obesitas dan tidak obesitas memiliki risiko yang sama untuk terjadinya kanker payudara. Demikian juga dengan paritas yang tidak menunjukkan perbedaan antara kelompok kasus dan kontrol (p=0,558). Paritas nulipara pada penelitian ini tidak berpengaruh untuk terjadinya kanker payudara dengan nilai OR=0,69 (CI 95%:0,20-2,34). Artinya, orang yang tidak pernah melahirkan memiliki risiko lebih rendah untuk terkena kanker payudara dibandingkan dengan orang yang pernah melahirkan.

Berbeda dengan riwayat keluarga yang menunjukkan hasil adanya pengaruh riwayat keluarga untuk terjadinya kanker payudara (OR=18,00; CI 95%:2,28-142,1). Orang dengan riwayat menderita kanker payudara berisiko 18 kali lebih tinggi untuk menderita kanker payudara dibandingkan yang tidak memiliki riwayat menderita kanker payudara (**Tabel 2**). Berdasarkan terapi sulih hormon, tidak dapat dilakukan uji statistik karena kelompok kasus tidak ada yang menggunakan terapi sulih hormon. Sementara itu, hubungan terapi sulih hormon dengan kejadian kanker payudara berdasarkan uji statistik dengan menambahkan nilai 1 pada kasus dan kontrol menunjukkan tidak adanya pengaruh terapi sulih hormon dengan kejadian kanker payudara (OR=0,48).

### Analisis multivariat

Analisis statistik regresi logistik berganda dilakukan untuk mengetahui faktor yang mempunyai pengaruh dominan terhadap kejadian kanker payudara. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat dua faktor dominan yang berpengaruh terhadap terjadinya kanker payudara yaitu asupan isoflavon dan riwayat keluarga menderita

**Tabel 2. Distribusi kasus dan kontrol berdasarkan faktor risiko terhadap kanker payudara**

Kasus	Kontrol			$\chi^2$	p	OR	95% CI
	0	1	2				
Isoflafon (mg)							
<30	16	10	3	6,90	0,007*	2,85	1,29-5,01
≥30	6	11	3				
IMT							
Obes	7	8	3	0,03	1,000	1,00	0,48-2,06
Tidak obes	13	14	4				
Terapi sulih hormon							
Terapi	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00-0,00
Tidak terapi	46	3	0				
Paritas							
Nulipara	4	0	0	0,08	0,558	0,69	0,20-2,34
Multipara	36	7	2				
Riwayat keluarga							
Ada	9	0	0	2,74	0,002*	18,00	2,28-142,10
Tidak ada	39	1	0				

Keterangan: 0=Tidak terpapar; 1=Ada salah satu kontrol terpapar; 2=Terpapar; \*=bermakna (p<0,005);  
IMT = indeks massa tubuh

**Tabel 3. Faktor yang berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara berdasarkan model regresi logistik berganda**

Variabel	p	OR	95% CI	R <sup>2</sup>
Isoflafon (mg)				
<30	0,003	3,51	1,37-6,06	0,20
≥30				
Riwayat keluarga				
Ada	0,006	21,9	2,46-196,71	
Tidak ada				

kanker payudara. Hasil uji statistik menunjukkan faktor riwayat keluarga memiliki pengaruh yang lebih dominan (OR=21,9) dibandingkan dengan asupan isoflavon (OR=3,51) (**Tabel 3**).

## BAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa adanya perbedaan rerata konsumsi isoflavon antara kelompok kasus dan kontrol yaitu untuk subjek pada kelompok kasus masih kurang dari kebutuhan sedangkan kontrol sudah mencukupi kebutuhan. Berdasarkan hasil analisis, orang yang memiliki asupan isoflavon kurang memiliki risiko 2,85 kali lebih besar untuk menderita kanker payudara dibandingkan dengan orang yang asupan isoflavonnya cukup. Didukung oleh analisis multivariat

yang menunjukkan bahwa asupan isoflavon merupakan salah satu faktor dominan yang berpengaruh terhadap terjadinya kanker payudara (OR=3,51). Hasil ini sesuai dengan penelitian di Italia yang melibatkan 2.569 wanita dengan kanker payudara dan 2.588 kontrol di rumah sakit, hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa konsumsi isoflavon yang lebih dari rata-rata menurunkan risiko untuk terjadinya kanker payudara (RR=0,81). Flavonoid yang terkandung pada makanan bersifat antioksidan, antimutagenik, dan antiproliferatif potensial (16). Mekanisme isoflavon sebagai antikanker adalah melalui aktivitas anti-estrogen, menghambat aktivitas enzim penyebab kanker, aktivitas antioksidan, dan meningkatkan fungsi kekebalan tubuh (7).

Hasil uji statistik menunjukkan status obesitas tidak berbeda bermakna antara kasus dan kontrol. Hasil ini berbeda dengan penelitian *case control* yang melibatkan 52 orang kanker payudara dan 52 kontrol, menunjukkan bahwa faktor kegemukan 2,38 kali lebih berisiko untuk terjadinya kanker payudara (17). Demikian juga laporan dari *American Cancer Society* berdasarkan hasil dari analisis 80.000 laporan perawat, menyatakan bahwa obesitas pada wanita berumur lebih dari 18 tahun sebesar 50% lebih berisiko terkena kanker payudara dan obesitas yang terjadi setelah menopause meningkatkan risiko terkena kanker payudara sebesar

18% (18). Studi sebelumnya menunjukkan bahwa wanita pascamenopause dengan *body mass index* (BMI) lebih dari 26,6 kg/m<sup>2</sup> memiliki risiko terjadinya kanker payudara lebih besar (OR=1,22). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan berat badan wanita selama masa pascamenopause meningkatkan risiko terkena kanker payudara (5). Mekanisme hubungan antara obesitas dengan risiko kanker payudara tidak diketahui secara lengkap tetapi beberapa hipotesis menyatakan pengaruh obesitas terhadap terjadinya kanker payudara berkaitan dengan hormon seks, faktor pertumbuhan, dan *cytokines* (19).

Sebaliknya, hasil analisis riwayat keluarga menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok kasus dan kontrol. Menurut *American Cancer Society*, wanita dengan mutasi gen BRCA 1 dan BRCA 2 berpeluang 80% untuk berkembang menjadi kanker payudara selama hidupnya. Studi menunjukkan bahwa wanita yang orang tuanya memiliki riwayat kanker payudara, mempunyai risiko untuk berkembang menjadi kanker payudara sebesar 1,7 sampai 4,0 kali dibandingkan dengan populasi yang ada. Faktor genetik dipengaruhi oleh banyak faktor yang ada, dapat berasal dari lingkungan ataupun interaksi genetik. Hal ini dapat menyebabkan berbagai perubahan pada gen-gen yang ada (5). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa orang dengan riwayat menderita kanker payudara berisiko 18 kali lebih tinggi untuk menderita kanker payudara dibanding yang tidak memiliki riwayat menderita kanker payudara. Hasil analisis multivariat juga menunjukkan bahwa faktor risiko riwayat keluarga memiliki pengaruh yang lebih dominan (OR=21,99) dibandingkan dengan asupan isoflavon yang kurang (OR=3,51) untuk terjadinya kanker payudara. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh *American Cancer Society* pada tahun 2011-2012 bahwa riwayat menderita kanker payudara berpengaruh terhadap terjadinya kanker payudara dengan *relatif risk* (RR) lebih dari 4,0 (18).

Lebih lanjut, penelitian kohort di Finlandia membuktikan bahwa dari 10.892 orang wanita dengan riwayat kanker payudara berpengaruh terhadap terjadinya kanker payudara dengan OR=1,6 (CI:1,01-2,52) (20). Sementara itu, rata-rata 11% dari wanita Inggris dalam perjalanan hidupnya menderita kanker payudara dan

sebesar 5-10% dari penderita kanker tersebut disebabkan oleh faktor genetik (21). Dengan demikian, faktor riwayat keluarga pada penelitian ini secara bermakna berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara serta sesuai dengan beberapa hasil penelitian sebelumnya.

Pada penelitian ini, paritas nulipara tidak berpengaruh terhadap terjadinya kanker payudara (OR=0,69; CI 95%:0,20-2,34). Artinya, orang yang tidak pernah melahirkan memiliki risiko lebih rendah untuk terkena kanker payudara dibandingkan dengan orang yang pernah melahirkan. Hasil ini berbeda dengan penelitian meta analisis yang melaporkan bahwa wanita nulipara berisiko 30% untuk berkembang menjadi kanker dibandingkan dengan wanita yang multipara (5). Penelitian lain yang dilakukan pada 15.590 penderita kanker payudara invasif menunjukkan hasil bahwa paritas multipara bersifat protektif terhadap terjadinya kanker payudara dengan RR=0,94 (CI 95%:0,89- 0,99) (22). Studi lain juga menunjukkan adanya penurunan risiko kanker payudara dengan peningkatan jumlah paritas. Level hormon yang tinggi dalam sirkulasi selama kehamilan menyebabkan diferensiasi dari *terminal duct-lobular unit* (TDLU) yang merupakan tempat utama dalam proses transformasi kanker pada payudara. Proses diferensiasi dari TDLU ini bersifat protektif melawan pertumbuhan kanker payudara secara permanen (5). Perbedaan hasil pada penelitian ini disebabkan oleh adanya beberapa perbedaan dengan beberapa penelitian sebelumnya yang meliputi jumlah sampel, rancangan penelitian, tempat penelitian, dan subjek penelitian.

Sementara itu, hubungan terapi sulih hormon dengan kejadian kanker payudara berdasarkan uji statistik dengan menambahkan nilai 1 pada kasus dan kontrol menunjukkan tidak ada pengaruh terapi sulih hormon dengan kejadian kanker payudara (OR=0,48). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian kohort pada 10.000 wanita yang menggunakan terapi sulih hormon estrogen dan progesteron selama 5,2 tahun, menunjukkan hasil bahwa penggunaan terapi sulih hormon dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara dengan RR=1,26 atau terjadi peningkatan risiko terkena kanker payudara sebesar 26% (18). Hasil berbeda juga ditunjukkan dalam studi yang melibatkan 725.550

wanita bahwa didapatkan risiko kanker meningkat pada penggunaan terapi sulih hormon estrogen tunggal atau dengan kombinasi estrogen-progesteron (RR=1,32 dan RR=1,41). Pemakaian terapi sulih hormon selama 5 tahun atau lebih didapatkan RR = 1,46 tetapi risiko kanker menurun saat pemakaian dihentikan dan risiko wanita yang pernah memakai terapi sulih hormon hampir sama dengan yang belum pernah menggunakannya (5). Penggunaan terapi sulih hormon atau pengobatan hormon menopause dapat meningkatkan proliferasi sel dengan cara meningkatnya kerusakan *deoxyribonuclease* (DNA) sehingga memacu pertumbuhan kanker (18).

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya karena adanya perbedaan dalam definisi operasional yaitu penggunaan terapi sulih hormon tidak mempertimbangkan jenis hormon yang digunakan. Penelitian ini juga belum mempertimbangkan lama penggunaan terapi sulih hormon, sementara pada penelitian sebelumnya durasi penggunaan terapi sulih hormon dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Selain itu, adanya perbedaan persepsi dari responden tentang pengertian terapi sulih hormon yang dimaksudkan dalam penelitian ini.

## SIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa asupan isoflavon yang kurang berisiko 2,85 kali untuk menderita kanker payudara dibandingkan dengan yang asupan isoflavonnya cukup. Dua faktor dominan yang berpengaruh terhadap terjadinya kanker payudara yaitu asupan isoflavon dan riwayat keluarga menderita kanker payudara. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan penyuluhan dan informasi kepada masyarakat bahwa mengonsumsi makanan sumber isoflavon dapat mencegah terjadinya penyakit kanker payudara. Bagi institusi pelayanan kesehatan, hasil penelitian ini bermanfaat sebagai bahan penyusunan program pencegahan kanker payudara pada kelompok masyarakat.

## RUJUKAN

1. Pamungkas Z. Deteksi dini kanker payudara. Yogyakarta: Buku Biru; 2011.
2. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur. Kegiatan pengendalian kanker di Jawa Timur. [series online] 2012 [cited 2012 Oktober 20]. Available from: URL: <http://www.dinkesjatimprov.go.id/contentdetail/11/3/156/kegiatan-pengendalian-kanker-di-jawa-timr.html>.
3. Yayasan Kanker Indonesia. YKI – Jakarta Race. [series online] 2012 [cited 2012 Oktober 20]. Available from: URL: <http://www.yayasankankerindonesia.org/2012/yki-jakarta-race/>.
4. Rumkital Dr Ramelan. Laporan triwulan I rawat jalan Rumkital Dr. Ramelan 2012. Surabaya: Rumkital Dr Ramelan; 2012.
5. Rasjidi I. Deteksi dini dan pencegahan kanker pada wanita. Jakarta: CV Sagung Seto; 2009.
6. Corwin EJ. Patofisiologi. Nike Budhi Subekti (Alih bahasa). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2008.
7. Koswara S. Isoflavon, zat multi manfaat dalam kedelai. [series online] 2006 [cited 2012 Maret 5]. Available from: URL: <http://www.ebook.pangan.com/artikel/Pdf>.
8. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar – dasar metodologi penelitian klinis edisi ke-4. Jakarta: Sagung Seto; 2011.
9. Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Stephen K. Besar sampel dalam penelitian kesehatan. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 1997.
10. Gibson RS. Principles of nutritional assessment. New York: Oxford University Press; 1990.
11. Astawan M. Sehat dengan hidangan kacang dan biji – bijian. Jakarta: Penebar Swadaya; 2009.
12. Pusat Diabetes dan Lipid RSCM/FKUI. Pengkajian status gizi studi epidemiologi. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2003.
13. Budiarto E. Biostatistika untuk kedokteran dan kesehatan masyarakat. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2001.
14. Marchbanks PA, Curtis KM, Mandel MG, Wilson HG, Jeng G, Folger SG, McDonald JA, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Wingo PA, Simon MS, Norman SA, Strom BL, Ursin G, Weiss LK, Burkman RT, Spirtas R. Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. *Contraception* 2012;85(4):342-50. doi: 10.1016/j.contraception.2011.08.007.

15. Speroff L. The risk of breast cancer associated with oral contraception and hormone replacement therapy. Portland, Oregon: The Jacobs Institute of Womens Health; 1992.
16. La Vecchia C, Bosetti C. Diet and cancer risk in Mediterranean countries: open issues. *Public Health Nutr* 2006;9(8A):1077-82.
17. Indrati R, Setyawan H, Handojo D. Faktor faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara wanita [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2005.
18. American Cancer Society. Breast cancer fact & figures 2011-2012. Atlanta: American Cancer Society, Inc; 2011.
19. Pischon T, Nothlings U, Boeing Heiner. Obesity and cancer. *Coleraine: Proceedings of the Nutrition Society*; 2008. doi: 10.1017/S0029665108006976.
20. Aro AR, De Koning HJ, Schreck M, Henriksson M, Anttila A, Pukkala E. Psychological risk factors of incidence of breast cancer: a prospective cohort study in Finland. *Psychol Med* 2005;35(10):1515-21.
21. Sauven P. Guidelines for the management of women at increased familial risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40(5):653-65.
22. Wohlfahrt J, Rank F, Kroman N, Melbye M. A comparison of reproductive risk factors for CIS lesions and invasive breast cancer. *Int J Cancer* 2004;108(5):750-3.