

Artikel Penelitian

Hubungan Interval Waktu Antara Usia Menarche Dan Usia Saat Melahirkan Anak Pertama Cukup Bulan Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Rsup Dr.M.Djamil Padang Pada Tahun 2014-2017

Rusydah Syarlina¹, Azamris², Avit Suchitra², Wirsma Arif Harahap²

Abstrak

Interval usia saat *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan merupakan panjang waktu antara usia saat haid pertama kali dan usia saat melahirkan bayi cukup bulan pertama kali. Interval ini diduga merupakan salah satu faktor risiko terhadap KPD. Tujuan penelitian ini adalah menentukan hubungan antara interval usia saat *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan terhadap kejadian kanker payudara di RSUP Dr.M.Djamil Padang pada tahun 2014-2017. Penelitian ini merupakan studi *case control* terhadap 102 orang yang terbagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok kasus dan kelompok kontrol. Pengumpulan data dilakukan melalui wawancara menggunakan tabel faktor risiko kanker payudara yang merupakan modifikasi dari *Breast Cancer Risk Assessment Tools–National Cancer Institute* dan data pasien dari bagian Bedah RSUP Dr.M.Djamil Padang tahun 2014-2017. Hasil analisis statistik menunjukkan usia *menarche* tertinggi pada kasus adalah 12 dan 13 tahun dan pada kontrol 13 tahun. Usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan tertinggi pada kasus dan kontrol adalah 23 tahun. Frekuensi berdasarkan interval waktu usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan ≥ 10 tahun pada kasus dan kontrol secara berurutan adalah 58,8% dan 66,7%. Simpulan studi ini ialah tidak terdapat hubungan bermakna secara statistik antara interval waktu usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan ≥ 10 tahun dengan kejadian kanker payudara ($p > 0,05$).

Kata kunci: kanker payudara, *menarche*, kehamilan pertama cukup bulan, interval waktu

Abstract

Time interval of age at menarche and age at first full-term birth is defined by the length of time between the age at first menstruation and the age at delivery of the first full-term baby. This interval is considered as a risk factor for breast cancer. The objective of this study was to determine the relationship between the time interval of age at menarche and age at first full-term birth on the incidence of breast cancer at Dr.M.Djamil General Hospital Padang in the year of 2014-2017. This was a case control study of 102 people divided into 2 groups, the case and the control group. Data collection was done through interviews using a table of breast cancer risk factors which was a modification of the Breast Cancer Risk Assessment Tools-National Cancer Institute and data from Department of Surgery Dr.M.Djamil General Hospital Padang 2014-2017. The results of statistical analysis showed the peak age of menarche in cases were 12 and 13 years and in controls were 13 years. The peak age at delivery of the first full-term child in cases and controls were 23 years. The frequency based on the time interval of age at menarche and age at first full-term birth ≥ 10 years in cases and controls were 58.8% and 66.7% respectively. The conclusion is no significant statistical relationship between time interval of age at menarche and age at first full-term birth ≥ 10 years with the incidence of breast cancer ($p > 0.05$).

Keywords: breast cancer, *menarche*, first full-term birth, time interval

Affiliasi penulis: 1. Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (FK Unand) 2. Bagian Bedah FK Unand

Korespondens: Dr. dr. Wirsma Arif Harahap, SpB(K)Onk, Email: wirsma@med.unand.ac.id, Telp: 08126630118

PENDAHULUAN

Kanker payudara (KPD) merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia. Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, KPD menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%.¹ Kanker payudara merupakan penyakit yang heterogen dan kompleks yang mana sel-sel yang unik dan spesifik pada payudara tumbuh terus menerus tanpa kendali, serta memiliki banyak hubungan dengan berbagai faktor risiko.²

Pada tahun 2012, terdapat 1,7 juta kasus kanker payudara pada perempuan di dunia atau setara dengan 4,3 per 10.000 penduduk perempuan di dunia. Sebanyak 24% kasus kanker payudara pada perempuan tersebut terjadi di wilayah Asia-Pasifik (kurang lebih sebanyak 404.000 kasus atau setara dengan 3 per 10.000 penduduk perempuan di Asia Pasifik), dengan angka terbanyak terjadi di Negara China (46%), Jepang (14%), dan Indonesia (12%).³ Estimasi International Agency for Research on Cancer (IARC), pada tahun 2020 akan ada 1,97 juta kasus baru kanker payudara pada perempuan di dunia dengan 622.676 kematian.⁴ Diprediksikan bahwa insiden kanker payudara pada perempuan di seluruh dunia akan mencapai 3,2 juta kasus baru per tahun pada tahun 2050.⁵

Secara Nasional, prevalensi penyakit kanker pada penduduk Indonesia tahun 2013 sebesar 14 per 10.000 penduduk atau diperkirakan sekitar 347.792 orang dan prevalensi kanker payudara pada perempuan Indonesia adalah sebesar 5 per 10.000 penduduk perempuan atau setara dengan 61.682 perempuan di Indonesia. Prevalensi kanker di Sumatra Barat tahun 2013 sebesar 17 per 10.000 penduduk atau setara dengan 8.560 penduduk Sumatra Barat, dengan kejadian kanker payudara pada perempuan sebesar 9 per 10.000 penduduk perempuan atau setara dengan 2.285 perempuan Sumatra Barat, menjadikan Sumatra Barat menjadi Provinsi kedelapan dari 34 Provinsi dengan prevalensi kanker payudara tertinggi di Indonesia.⁶

Faktor risiko yang erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara antara lain jenis kelamin perempuan, usia > 50 tahun, riwayat keluarga dan genetik (pembawa mutasi gen BRCA1, BRCA2, ATM atau TP53 (p53)), riwayat penyakit payudara sebelumnya (DCIS pada payudara yang sama, LCIS,

densitas tinggi pada mamografi), riwayat menstruasi/*menarche* dini (< 12 tahun) atau menopause lambat (>55 tahun), riwayat reproduksi (tidak memiliki anak dan tidak menyusui), hormonal, obesitas, konsumsi alkohol, riwayat radiasi dinding dada, serta faktor lingkungan.⁷

Menarche didefinisikan sebagai haid pertama kali yang dialami oleh seorang perempuan.⁸ Usia saat *menarche* berhubungan dengan risiko kanker payudara. Semakin muda usia seorang perempuan pada saat *menarche*, semakin tinggi risikonya mengidap kanker payudara.⁹ Beberapa kelompok telah menunjukkan bahwa memulai menstruasi sebelum usia 11 tahun dapat meningkatkan risiko kanker payudara, di sisi lain, *menarche* yang terjadi lebih akhir (usia 14 tahun atau lebih tua) dapat mengurangi risiko. Sebuah penelitian metaanalisis yang dilakukan pada 117 studi epidemiologi menunjukkan bahwa risiko relatif kanker payudara meningkat sebesar 5% untuk setiap tahun *menarche* yang terjadi lebih awal dan kelompok kolaboratif lain pada faktor hormonal melaporkan bahwa terjadi penurunan risiko kanker payudara hingga 18% pada anak perempuan yang mengalami *menarche* lebih lambat (usia \geq 13 tahun), dibandingkan dengan mereka yang mulai siklus menstruasi di usia 11 tahun atau lebih muda. Faktor-faktor yang memengaruhi usia saat *menarche* cukup bervariasi, di antaranya adalah pajanan terhadap rokok saat masa gestasi, status psikologis, diet, dan BMI.⁹

Kehamilan dan melahirkan telah diketahui memengaruhi risiko kanker payudara sejak Bernardino Ramazzini mengumpulkan data mengenai peningkatan kejadian kanker payudara pada para biarawati di abad kedelapan belas.¹⁰ Selama abad terakhir, observasi ini telah didukung oleh berbagai studi epidemiologi. Bergantung pada usia saat seorang perempuan melahirkan anak, setelah terjadi peningkatan risiko sementara setelah kehamilan berakhir, paritas memberikan perlindungan seumur hidup terhadap kanker payudara hingga 50%.^{10,11} Semakin tua usia seorang ibu pada saat melahirkan pertamanya, semakin sedikit efek proteksi terhadap kanker payudara yang diinduksi oleh kehamilan. Paritas pertama yang terjadi setelah seorang perempuan berusia lebih dari 35 tahun secara

paradoks meningkatkan risiko kanker payudara dibandingkan perempuan yang nulipara. Kehamilan yang tidak cukup bulan, tidak menunjukkan efek protektif terhadap kanker payudara.¹¹

Interval waktu antara usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan yang dialami oleh seorang perempuan didefinisikan sebagai rentang masa atau jarak/panjang waktu antara usia saat haid pertama kali dan usia saat melahirkan bayi cukup bulan pertama kali.¹² Pada interval masa ini, jaringan payudara mengalami proses proliferasi sel yang sangat cepat. Lebih lanjut, jaringan payudara tidak akan mencapai diferensiasi terminalnya hingga proses kehamilan terjadi. Jaringan payudara yang belum terdiferensiasi ini rentan terhadap zat karsinogenik. Selain itu, interval waktu antara *menarche* dan kehamilan mengindikasikan jumlah akumulatif siklus menstruasi, yang mana di setiap siklus menstruasi, terjadi peningkatan signifikan hormon estrogen.¹³

Pajanan estrogen yang berlebih dan hubungannya dengan peningkatan risiko kanker payudara mungkin dapat dijelaskan oleh efek estrogen dalam peningkatan kecepatan mitosis sel payudara, yang mana estrogen mengaktifkan reseptor estrogen pada sel kelenjar payudara dan menstimulasi proliferasi sel, serta menghambat apoptosis.¹³ Peningkatan stimulus mitosis dapat meningkatkan risiko dalam mutasi sel, sehingga stimulus mitosis yang diberikan oleh estrogen ini dapat menjadi promotor kanker dan berkontribusi dalam progresi penyakit. Estrogen juga dapat bertindak sebagai karsinogen jika bereaksi dengan metabolit yang telah termutasi.¹⁴ Estrogen akan menginduksi penumpukan jaringan adiposa di payudara, yang mana jaringan adiposa akan mengekspresikan CYP19/aromatase, dan aromatase ini akan menginduksi konversi perifer dari androgen menjadi estrogen, sehingga jumlah estrogen akan semakin meningkat, begitu pula dengan kecepatan mitosis sel payudara.¹⁵

Penelitian ini bertujuan untuk melihat adanya hubungan antara interval waktu usia saat *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara di RSUP Dr.M.Djamil Padang pada tahun 2014-2017.

METODE

Jenis penelitian yang dilakukan adalah analitik observasional dengan pendekatan *case control* (restospektif) untuk dapat mengetahui hubungan interval waktu antara usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Penelitian dilakukan dengan metode wawancara untuk kelompok kontrol yang dilaksanakan di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada bulan Juni - Oktober 2018. Pengambilan data untuk kelompok kasus dilaksanakan di bagian bedah RSUP Dr.M.Djamil Padang. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh perempuan berusia 30 – 60 tahun dan telah melahirkan anak pertama cukup bulan dan pernah menjadi pasien di RSUP Dr.M.Djamil Padang.

Sampel penelitian untuk kelompok kasus adalah perempuan berusia 30–60 tahun, telah melahirkan anak pertama cukup bulan, dan telah didiagnosis kanker payudara di RSUP Dr.M.Djamil Padang pada rentang tahun 2014 – 2017. Data kelompok kasus didapatkan dari data pasien kanker payudara tahun 2014-2017 di bagian Bedah RSUP Dr.M. Djamil Padang.

Sampel penelitian untuk kelompok kontrol adalah perempuan berusia 30–60 tahun, telah melahirkan anak pertama cukup bulan, dan tidak mengidap kanker payudara. Data kelompok kontrol didapatkan dari hasil wawancara dengan menggunakan tabel faktor risiko kanker payudara (lampiran) dan wawancara dilaksanakan di RSUP Dr.M.Djamil Padang pada Juni sampai Oktober 2018.

Kriteria inklusi dari sampel adalah perempuan berusia 30 - 60 tahun yang telah didiagnosis kanker payudara dalam rentang waktu 1 Januari 2014 sampai 31 Desember 2017 di Bagian Bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang (sebagai kelompok kasus), telah melahirkan anak pertama cukup bulan, menggunakan kontrasepsi hormonal dalam 10 tahun terakhir,¹⁶ memiliki usia *menarche* \geq 12 tahun⁷, usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan lebih muda dari 35 tahun⁷, menyusui atau durasi menyusui akumulatif seumur hidup lebih dari 1 bulan⁷, tidak memiliki riwayat keluarga tingkat pertama mengidap kanker payudara

dan/atau kanker ovarium⁷, tidak memiliki riwayat mengonsumsi alkohol sebanyak ≥ 15 gram/hari selama periode interval waktu *menarche* dan melahirkan anak pertama cukup bulan¹⁷, tidak memiliki riwayat merokok selama ≥ 12 tahun¹⁸, serta bersedia menjadi responden (bagi kelompok kontrol). Kriteria eksklusi berupa responden yang tidak bisa mengingat informasi mengenai usia saat *menarche* dan/atau usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan.

Data dianalisis secara deskriptif untuk melihat frekuensi usia *menarche*, usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan, dan interval antara usia *menarche* dan usia melahirkan anak pertama cukup bulan ≥ 10 tahun. Data juga dianalisis dengan uji *Chi-square* dan *Fisher's Exact Test* untuk melihat hubungan antara interval usia *menarche* dan usia melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara pada masing-masing kelompok yang dibedakan berdasarkan usia (usia 30-39 tahun, usia 40 – 49 tahun, usia 50 – 60 tahun dan seluruh usia).

HASIL

Berdasarkan hasil penelitian, (Tabel 1) didapatkan frekuensi tertinggi usia *menarche* responden dengan kanker payudara adalah pada usia 12 dan 13 tahun, sedangkan pada responden tanpa kanker payudara adalah pada usia 13 tahun.

Tabel 1. Frekuensi usia *menarche* responden dengan kanker payudara dan tanpa kanker payudara

Usia <i>Menarche</i> Responden	Kanker Payudara (n)	Tidak Kanker Payudara (n)
12 tahun	14	15
13 tahun	14	22
14 tahun	12	5
15 tahun	8	9
16 tahun	3	-
Jumlah	51	51

Berdasarkan Tabel 2, frekuensi tertinggi usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan responden dengan kanker payudara adalah pada usia 22 tahun, sedangkan pada respon tanpa kanker payudara adalah pada usia 23 tahun.

Tabel 2. Frekuensi usia responden saat melahirkan anak pertama cukup bulan

Usia Anak Pertama Cukup Bulan	Kanker Payudara (n)	Tidak Kanker Payudara (n)
17 tahun	1	2
18 tahun	1	1
19 tahun	3	1
20 tahun	4	6
21 tahun	4	3
22 tahun	9	3
23 tahun	4	10
24 tahun	5	6
25 tahun	4	9
26 tahun	6	2
27 tahun	3	3
28 tahun	2	-
29 tahun	4	5
30 tahun	1	-
Total	51	51

Berdasarkan tabel 3, frekuensi responden dengan kanker payudara berdasarkan interval waktu usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan ≥ 10 tahun adalah 30 dari 51 orang (58,8%) dan interval < 10 tahun adalah 21 dari 51 orang (41,2%). Selanjutnya, frekuensi responden bukan pengidap kanker payudara berdasarkan interval waktu usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan ≥ 10 tahun adalah 34 dari 51 orang (66,7%) dan interval < 10 tahun adalah 17 dari 51 orang (33,3%).

Tabel 3. Frekuensi responden berdasarkan interval usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan

Interval usia <i>menarche</i> dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan	Kanker Payudara n (%)	Tidak Kanker Payudara n (%)
≥ 10 tahun	30 58,8%	34 66,7%
< 10 tahun	21 41,2%	17 33,3%
Jumlah	51 100%	51 100%

Pada analisis bivariat, dilakukan *matching* (penyesuaian) rentang usia responden pada kelompok kasus dan pada kelompok kontrol. Analisis bivariat ini menggunakan uji *Chi Square*, yaitu *Pearson Chi Square* untuk data dengan *expected count* lebih dari lima dan *Fisher's Exact Test* untuk data dengan *expected count* kurang dari lima guna melihat adanya hubungan interval usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara.

Tabel 4 menunjukkan tidak adanya hubungan antara interval waktu usia saat *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara pada responden dengan rentang usia 30-39 tahun ($p = 0,122$).

Tabel 4. Hubungan interval usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara pada responden usia 30-39 tahun

Interval Usia <i>Menarche</i> dan Usia saat Melahirkan Anak Pertama Cukup Bulan	Kejadian Kanker Payudara		OR	95% CI	p
	Kanker n (%)	Tidak Kanker n (%)			
≥ 10 tahun	3 (33,3)	16 (66,7)	0,25	0,490	0,122
< 10 tahun	6 (66,7)	8 (33,3)			
Total	9 (100)	24 (100)		1,27	

Tabel 5 menunjukkan tidak adanya hubungan antara interval waktu usia saat *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara pada responden dengan rentang usia 40-49 tahun ($p \text{ value} = 0,394$).

Tabel 5. Hubungan Interval usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara pada responden usia 40-49 tahun

Interval Usia <i>Menarche</i> dan Usia saat Melahirkan Anak Pertama Cukup Bulan	Kejadian Kanker Payudara		OR	95% CI	p
	Kanker n (%)	Tidak Kanker n (%)			
≥ 10 tahun	21 (67,7)	10 (55,6)	1,68	0,508	0,394
< 10 tahun	10 (32,3)	8 (44,4)			
Total	31 (100)	18 (100)		5,558	

Tabel 6 menunjukkan tidak adanya hubungan antara interval waktu usia saat *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara pada responden dengan rentang usia 50-60 tahun ($p = 0,157$).

Tabel 6. Hubungan Interval usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara pada responden usia 50-60 tahun

Interval Usia <i>Menarche</i> dan Usia saat Melahirkan Anak Pertama Cukup Bulan	Kejadian Kanker Payudara		OR	95% CI	p
	Kanker n (%)	Tidak Kanker n (%)			
≥ 10 tahun	6 (54,5)	8 (88,9)	0,15	0,014	0,157
< 10 tahun	5 (45,5)	1 (11,1)			
Total	11 (100)	9 (100)		1,643	

Tabel 7 menunjukkan tidak adanya hubungan antara interval waktu usia saat *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara ($p = 0,413$).

Tabel 7. Hubungan Interval usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama dengan kanker

Interval Usia <i>Menarche</i> dan Usia saat Melahirkan Anak Pertama Cukup Bulan	Kejadian Kanker Payudara		OR	95% CI	p
	Kanker n (%)	Tidak Kanker n (%)			
≥ 10 tahun	30 (58,8)	34 (66,7)			
< 10 tahun	21 (41,2)	17 (33,3)	0,714	0,319 – 1,600	0,413
Total	51 (100)	51 (100)			

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan frekuensi tertinggi usia *menarche* pada responden dengan kanker payudara adalah pada usia 12 dan 13 tahun, sedangkan pada responden yang tidak mengidap kanker payudara adalah pada usia 13 tahun. Hal ini sejalan dengan penelitian Ambrosone *et al* (2015) multisenter yang dilakukan pada wanita ras Afrika-Amerika yang memperlihatkan bahwa usia *menarche* tertinggi pada kelompok orang dengan kanker payudara dan tanpa kanker payudara adalah 11-14 tahun.¹⁸

Menarche atau menstruasi pertama yang dialami oleh seorang perempuan menandakan perubahan signifikan pada fungsi reproduksi perempuan tersebut. Onsetnya dimulai oleh kaskade perubahan hormon selama pubertas. Regulasi endokrin tersebut dipengaruhi oleh berbagai macam faktor sejak fase prenatal. Onset pubertas yang lebih awal merupakan masalah medis dan sosial, yang mana hal ini dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas di kemudian hari. Peningkatan sosio ekonomi dapat menghasilkan onset menstruasi yang lebih awal, hal ini dapat berhubungan dengan berbagai macam masalah kesehatan di kemudian hari,

seperti kanker payudara, diabetes mellitus tipe 2, infertilitas, penyakit kardiovaskular, obesitas, dan penyakit mental.¹⁹

Terdapat dua kelompok besar yang memengaruhi usia *menarche*, yaitu faktor genetik dan faktor non-genetik. Kontribusi faktor genetik terhadap usia *menarche* mencapai 57-82%, namun faktor non-genetik (faktor lingkungan) mendapatkan perhatian lebih karena faktor lingkungan tersebut dapat dikontrol sehingga diharapkan dapat menurunkan risiko penyakit yang berkaitan dengan usia *menarche* yang lebih dini.¹⁹

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan frekuensi tertinggi usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan responden dengan kanker payudara adalah 22 tahun, hal ini sesuai dengan penelitian multisenter oleh Ambrosone *et al* pada ras Afrika-Amerika yang memperlihatkan bahwa usia melahirkan anak pertama tertinggi pada kelompok dengan kanker payudara adalah pada usia 20-24 tahun.¹⁸ Terdapat banyak faktor yang memengaruhi seseorang untuk memiliki anak, beberapa di antaranya adalah pendidikan, ras, agama dan sosioekonomi.²⁰

Penelitian ini menunjukkan bahwa frekuensi tertinggi usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan pada responden yang tidak mengidap kanker payudara adalah 23 tahun, hal ini juga sesuai dengan penelitian multisenter pada ras Afrika-Amerika yang mengatakan bahwa usia melahirkan anak pertama tertinggi pada kelompok orang tanpa kanker payudara adalah pada usia 20-24 tahun.¹⁸

Banyak faktor yang memengaruhi keputusan pasangan untuk memiliki anak, menunda, maupun tidak memiliki anak. Faktor-faktor tersebut dibagi dalam tiga kategori besar, yaitu keadaan biologis, psikologis, dan sosial.²¹ Faktor-faktor tersebut di antara lain, adanya berbagai macam metode kontrasepsi, tingkat pendidikan dan ranah pendidikan yang dikenyam oleh pasangan, pekerjaan, pergeseran nilai dan ideologi yang mana terdapat emansipasi dan keinginan kuat perempuan untuk mengembangkan diri sendiri, kondisi internal/hubungan antar pasangan, belum kuatnya keadaan ekonomi pasangan tersebut, dan lain sebagainya.²¹

Penelitian ini menunjukkan bahwa frekuensi responden dengan kanker payudara berdasarkan

interval waktu usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan ≥ 10 tahun adalah 30 dari 51 orang (58,8%), hal ini sejalan dengan penelitian multisenter pada ras Afrika-Amerika yang menunjukkan frekuensi sebesar 52,2% pada penderita kanker payudara yang memiliki interval waktu usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan ≥ 10 tahun.¹⁸

Penelitian ini menunjukkan frekuensi responden bukan pengidap kanker payudara berdasarkan interval waktu usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan ≥ 10 tahun adalah 34 dari 51 orang (66,7%) dan interval < 10 tahun adalah 17 dari 51 orang (33,3%). Hal ini berbeda dengan penelitian yang dijalankan di lima tempat di Amerika Serikat yang menunjukkan terdapat 43,2% responden bukan penderita kanker payudara yang memiliki interval waktu usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan ≥ 10 tahun.²²

Perbedaan yang ada dalam penelitian ini dan penelitian lain dapat terjadi akibat perbedaan latar belakang ras dan faktor sosial responden pada penelitian ini dan penelitian lain, yang mana seperti yang telah dijelaskan pada pembahasan sebelumnya, bahwa keputusan pasangan untuk memiliki anak, menunda, maupun tidak memiliki anak dipengaruhi oleh berbagai faktor.

Penelitian ini menunjukkan tidak adanya hubungan secara statistik antara interval usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara, baik pada responden kelompok usia 30-39 tahun ($p = 0,122$), usia 40-49 tahun ($p = 0,394$), usia 50-60 tahun ($p = 0,157$), maupun pada seluruh usia responden (30-60 tahun) ($p = 0,413$). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Li *et al* (2008) yang dijalankan di lima tempat di Amerika Serikat yang dilakukan pada responden premenopause dengan ras Afrika-Amerika, namun tidak sesuai dengan hasil penelitian pada responden premenopause dengan ras kulit putih, yang mana pada wanita premenopause kulit putih dengan interval usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan ≥ 16 tahun terdapat peningkatan risiko kanker payudara sebesar 1,5x (95% CI: 1.0-2.2).²²

Penelitian yang dijalankan di lima tempat di Amerika Serikat yang dilakukan pada responden kulit putih menunjukkan bahwa pada responden wanita kulit putih premenopause, interval usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan berhubungan dengan risiko peningkatan kanker payudara ER+ atau PR+ ($p = 0,040$), namun tidak berhubungan dengan kanker payudara ER-/PR- ($p = 0,740$). Namun hal ini tidak terlihat pada responden wanita Afrika-Amerika premenopause.²²

Hasil penelitian yang dijalankan di lima tempat di Amerika Serikat di atas sejalan dengan hasil penelitian multisenter pada ras Afrika-Amerika, yang mana interval usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan ≥ 20 tahun meningkatkan risiko kanker payudara ER+ dibanding pada wanita yang memiliki interval usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan < 5 tahun dengan *odds ratio* (OR) 1,39 (95% CI: 1,08 – 1,79, $p = 0,003$). Selanjutnya, penelitian tersebut juga tidak menunjukkan adanya hubungan antara interval usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara ER- ($p = 0,330$).¹⁸

Interval waktu antara usia saat *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama merupakan interval waktu dengan kecepatan penuaan jaringan payudara tertinggi. Di sisi lain, telah dihipotesiskan bahwa kuncup terminal akhir (*Terminal End Buds – TEBs*) pada duktus kelenjar payudara tidak sepenuhnya terdiferensiasi hingga kehamilan cukup bulan pertama terjadi dan data eksperimental pada rodensia menunjukkan bahwa sel duktus kelenjar payudara yang belum terdiferensiasi sangat rentan terhadap karsinogen dan kerusakan DNA.¹⁸

Hal ini mendukung hasil penelitian multisenter yang menunjukkan adanya hubungan antara interval usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara ER+, namun kanker payudara ER- tidak menunjukkan pola yang sama dengan ER+, sehingga memunculkan dugaan bahwa sel kanker payudara ER+ dan ER- mungkin berasal dari sel induk yang berbeda pada tingkat seluler dan molekuler.¹⁸

Sebuah studi literatur mengenai faktor risiko kanker payudara menunjukkan bahwa kanker payudara yang terjadi lebih awal (masa premenopause) dan lebih akhir (masa pascamenopause) dapat terjadi dengan perbedaan etiologi, yang mana kanker payudara pada masa premenopause cenderung memiliki karakteristik ER- dan pada masa pascamenopause memiliki karakteristik ER+.²³ Hal ini juga diperkuat oleh hasil penelitian Clarke *et al* yang dilakukan di California yang menunjukkan kanker payudara dengan karakteristik ER+ lebih banyak ditemukan pada penderita usia 50-70 tahun, dengan kejadian terbanyak pada usia 60-64 tahun.²⁴ Penelitian Howlander *et al* yang dilakukan pada 28% dari total populasi di Amerika Serikat pun memperkuat hal ini dengan menunjukkan data bahwa kanker payudara dengan karakteristik ER- ditemukan paling banyak pada pasien yang lebih muda dari 50 tahun.²⁵

Hal ini dapat menjadi alasan di balik perbedaan hasil penelitian berbagai studi di atas dengan penelitian pada ulasan ini, yang mana pada ulasan ini, peneliti tidak membedakan jenis kanker payudara berdasarkan hasil pemeriksaan imunohistokimia (status ER, PR, HER2/neu, dan lainnya) dan hasil pemeriksaan histopatologi (lobular, duktal, dan lainnya). Di sisi lain, responden pada penelitian ini memiliki rentang usia 30-60 tahun, yang mana berdasarkan studi-studi yang telah dijelaskan sebelumnya, rentang usia 30-50 tahun memiliki kecenderungan memiliki kanker payudara ER-, sehingga ini mungkin menjadi alasan yang sangat kuat di balik tidak adanya hubungan antara interval usia saat *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan dengan kejadian kanker payudara yang ada di dalam ulasan ini.

Pada studi-studi sebelumnya, bahwa status reseptor hormon positif lebih banyak didapatkan pada penderita kanker payudara yang telah menopause. Hal ini juga dapat menjadi alasan di balik perbedaan hasil penelitian pada ulasan ini dengan hasil berbagai studi lainnya, yang mana dalam ulasan ini, peneliti tidak membedakan wanita premenopause dan wanita yang telah menopause. Selanjutnya, dalam ulasan ini, peneliti hanya memiliki responden dengan ras Asia, hal ini mungkin dapat menjadi alasan di balik

perbedaan dengan hasil penelitian berbagai studi lain, yang mana di dalam studi-studi lainnya, terdapat perbedaan antar ras.

SIMPULAN

Tidak terdapat hubungan bermakna secara statistik antara interval waktu usia *menarche* dan usia saat melahirkan anak pertama cukup bulan ≥ 10 tahun dengan kejadian kanker payudara pada responden penelitian ini.

Ketidak bermaknaan secara statistik tersebut dapat disebabkan oleh responden penderita kanker payudara yang memiliki jenis kanker payudara reseptor hormon negatif, yang mana kanker payudara reseptor hormon negatif tidak terpengaruh oleh aktivitas hormonal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI (Kemenkes RI). Panduan Penatalaksanaan kanker payudara. Komite penanggulangan kanker nasional. 2017 (diunduh Mei 2018). Tersedia dari: <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKPayudara.pdf>
2. Russo IH, Russo J. Pregnancy-induced changes in breast cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2011;16(3):221–33.
3. Youlden DR, Cramb SM, Yip CH, Baade PD. Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-Pacific region. *Cancer Biol Med*. 2014;11(2):101–15.
4. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012 (diakses Mei 2018). Tersedia dari: <https://gco.iarc.fr/>
5. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: epidemiology and etiology. *Cell Biochem Biophys*. 2015;72(2):333–8.
6. Kementerian Kesehatan RI (Kemenkes RI). Pusat Data dan informasi kementerian kesehatan Republik Indonesia. 2017 (diunduh Mei 2018). Tersedia dari: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-kanker.pdf>

7. Sjamsuhidajat R, De Jong W, editor (penyunting). Buku Ajar ilmu bedah Sjamsuhidajat-De Jong. sistem organ dan tindak bedahnya (1). Edisi ke-4. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2017. hlm.481-513.
8. Wiknjosastro H, Prawirohardjo S, editor (penyunting). Ilmu kandungan. Edisi Ke-3. Jakarta: PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2014.hlm.398-406.
9. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Friedenreich CM, Calle EE, *et al.* Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1141–51.
10. Dall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the mammary gland in early and late life and breast cancer risk. *Front Oncol.* 2017;7(May):1–10.
11. Meier-Abt F, Bentires-Alj M. How pregnancy at early age protects against breast cancer. *Trends Mol Med.* 2014;20(3):143–53.
12. Kumala P, Komala S, Santoso A, Sulaiman JYR. Kamus Saku kedokteran Dorland. Edisi ke-25. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1996. hlm.563.
13. Fortner RT, Eliassen AH, Spiegelman D, Willett WC, Barbieri RL, Hankinson SE. Premenopausal endogenous steroid hormones and breast cancer risk: results from the nurses' health study II. *Breast Cancer Res.* 2013;15(2):R19.
14. Hicks D, Lester S. Diagnostic pathology breast. Philadelphia: Elsevier; 2016.hlm. 66-8.
15. Koepfen B, Stanton B. Berne And Levy Physiology. Edisi ke-7. Philadelphia: Elsevier; 2018.hlm.825-6.
16. Urban M, Banks E, Egger S, Canfell K, O'Connell D, Beral V, *et al.* Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black south african women: Case-control study. *PLoS Med.* 2012;9(3):1–11.
17. Liu Y, Colditz GA, Rosner B, Berkey CS, Collins LC, Schnitt SJ, *et al.* Alcohol intake between menarche and first pregnancy: A prospective study of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(20):1571–8.
18. Ambrosone CB, Zirpoli G, Hong CC, Yao S, Troester MA, Bandera E V. *et al.* Important Role of menarche in development of estrogen receptor-negative breast cancer in African American women. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(9):1–7.
19. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2014;(371583):1-14.
20. Heaton TB. Factors contributing to increasing marital stability in the United States. *J Fam Issues.* 2002;23(3):392–409.
21. Holton S, Fisher J, Rowe H. To have or not to have? Australian women's childbearing desires, expectations and outcomes. *J Popul Res.* 2011; 28(4):353–79.
22. Li CI, Malone KE, Daling JR, Potter JD, Bernstein L, Marchbanks PA, *et al.* Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2008;167(2):230–9.
23. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer.* 2015;1856(1):73–85.
24. Clarke CA, Keegan THM, Yang J, Press DJ, Kurian AW, Patel AH, *et al.* Age-specific incidence of breast cancer subtypes: Understanding the black-white crossover. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(14):1094–101.
25. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, *et al.* US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5): 1-8.