

## **Perbedaan Kadar Hormon Estradiol Berdasarkan Riwayat Penggunaan Kontrasepsi Oral Pada Wanita Kanker Payudara dan Tidak Kanker Payudara**

**Nirmala Sari<sup>1\*</sup>, Daan Khambri<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi DIII Kebidanan Fakultas Vokasi Universitas Baiturrahmah

<sup>2</sup>Bagian Bedah FK Universitas Andalas

\*Email: nirmalasari74@gmail.com

### **Abstrak**

Secara nasional kejadian kanker payudara menduduki urutan pertama dalam 10 tahun terakhir sampai tahun 2016. Kadar estradiol yang tinggi dan paparan estrogen dalam waktu lama memiliki peran yang cukup tinggi, salah satunya penggunaan kontrasepsi oral. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui perbedaan kadar hormone estradiol berdasarkan riwayat penggunaan kontrasepsi oral pada wanita kanker payudara dan tidak kanker payudara. Penelitian ini menggunakan metode case control dengan jumlah populasi 36 wanita postmenopause kanker payudara dan 36 wanita postmenopause tidak kanker payudara. Hasil penelitian didapatkan tidak terdapat hubungan signifikan antara riwayat penggunaan kontrasepsi oral dengan kadar hormone estradiol pada kelompok kanker payudara dan tidak kanker payudara. Penggunaan kontrasepsi oral sebaiknya dibawah pengawasan tenaga kesehatan, untuk meminimalisir risiko kanker payudara. Konseling pra pemilihan alat kontrasepsi harus dilakukan oleh tenaga kesehatan, sesuai dengan rencana strategis BKKBN dalam “Strategis Pelaksanaan Program Keluarga Berencana Berbasis Hak untuk Percepatan Akses terhadap Pelayanan Keluarga Berencana dan Kesehatan Reproduksi yang Terintegrasi dalam Mencapai Tujuan Pembangunan Indonesia” yang salah satunya tentang tersedianya sistem penyediaan pelayanan KB yang merata dan berkualitas di sektor pemerintah dan swasta untuk menjamin agar setiap warga negara dapat memenuhi tujuan reproduksinya.

**Kata Kunci** : estradiol, kanker payudara, kontrasepsi oral

### **Abstract**

*Nationally, the incidence of breast cancer ranked first in the last 10 years until 2016. High levels of estradiol and prolonged exposure to estrogen have a fairly high role, one of which is the use of oral contraceptives. The purpose of this study was to determine the difference in estradiol hormone levels based on a history of oral contraceptive use in breast cancer women and not breast cancer. This study used a case-control method with a population of 36 postmenopausal women with breast cancer and 36 postmenopausal women without breast cancer. The results of the study found that there was no significant relationship between the history of oral contraceptive use and estradiol hormone levels in the breast cancer group and not breast cancer. The use of oral contraceptives should be under the supervision of health workers, to minimize the risk of breast cancer. Pre-selection counseling for contraceptives must be carried out by health workers, following BKKBN's strategic plan in "Strategic Implementation of Rights-Based Family Planning Programs to Accelerate Access to Integrated Family Planning and Reproductive Health Services in Achieving Indonesia's Development Goals" one of which is about the availability of a system of providing equitable and quality family planning services in the government and private sectors to ensure that every citizen can meet his reproductive goals.*

**Keywords:** *estradiol, breast cancer, oral contraceptives*

## Pendahuluan

Sekitar 252.710 kasus baru kanker payudara invasif dan 40.610 kematian akibat kanker payudara diperkirakan terjadi diantara wanita Amerika Serikat pada tahun 2017. Dari tahun 2005 hingga 2014, kejadian kanker payudara secara keseluruhan meningkat di antara orang Asia / kepulauan pasifik (1,7% per tahun) kulit non-Hispanic black (NHB) (0,4% pertahun), dan hispanik (0,3% pertahun perempuan tetapi stabil di non-Hispanic white (NHW) dan perempuan American Indian/Alaska Native (AI/AN). Peningkatan kanker payudara reseptor hormon positif, meningkat diantara semua ras/keompok etnis, sedangkan tingkat kanker payudara reseptor hormon negatif menurun.<sup>1,2</sup>

Secara nasional prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia tahun 2013 sebesar 1.4% atau diperkirakan sekitar 347.792 orang.

Berdasarkan data RS kanker Dharmais Jakarta, kanker payudara menduduki urutan pertama dalam 10 tahun terakhir sampai tahun 2016. Provinsi Sumatera Barat dengan estimasi kejadian kanker 8.560 kejadian, yang mana kejadian kanker payudara adalah 2.285 kasus (27%).<sup>3,4</sup>

Selain usia, faktor reproduksi seperti nullipara, usia yang lebih tua saat melahirkan anak pertama, penggunaan hormon eksogen, dan riwayat keluarga yang menderita kanker payudara juga meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Gaya hidup juga mempengaruhi kejadian kanker payudara seperti konsumsi alkohol, kurangnya aktifitas fisik dan obesitas pasca menopause. Meskipun mekanisme yang tepat untuk mendasari faktor-faktor ini belum diketahui dengan pasti, tetapi kejadian ini cenderung melibatkan jalur yang berhubungan pada hormon karena banyak dari faktor-faktor ini yang berhubungan secara hormonal.<sup>5</sup>

Kanker payudara merupakan sejumlah sel didalam payudara tumbuh dan berkembang dengan tidak terkendali, dimana sel telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga terjadi pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali yang terjadi pada jaringan payudara. Kanker Payudara (Carcinoma Mammae) adalah suatu penyakit neoplasma ganas yang berasal dari parenchyma. Jaringan payudara terdiri dari kelenjar susu (kelenjar pembuat air susu), saluran kelenjar (saluran air susu), dan jaringan penunjang payudara.<sup>6</sup>

Tahapan utama dalam perkembangan

kanker adalah Inisiasi yaitu agen penyebab kanker merusak materi genetik sebuah sel. Pada tahap ini terjadi suatu perubahan dalam bahan genetik sel yang memancing menjadi ganas. Perubahan bahan dalam genetik sel ini disebabkan oleh suatu agen yang disebut karsinogen, yang biasa berupa virus, bahan kimia, radiasi atau sinar matahari tetapi tidak semua sel memiliki kepekaan yang sama terhadap suatu karsinogen. Kelainan genetik dalam sel atau bahan lainnya yang disebut promotor, menyebabkan sel lebih rentan terhadap suatu karsinogen bahkan pada gangguan fisik menahun pun dapat membuat sel menjadi lebih peka untuk mengalami suatu keganasan. Sel abnormal tersebut akan mengalami perbaikan DNA yang disebut DNA repair. Hal ini jika gagal terjadi, maka akan ada suatu mekanisme kematian sel yang terprogram yang di sebut apoptosis. Jika apoptosis tidak terjadi maka DNA tersebut akan rusak permanen.<sup>7</sup>

Promosi yaitu sel-sel rusak yang akan melakukan diferensiasi dan proliferasi sel menjadi banyak. Hal ini akan berlangsung secara terus menerus, sehingga sel tersebut akan berkembang menjadi sel tumor yang ganas yang disebut sel malignant. Terpajan bahan kimia akan mempercepat proses pembelahan sel, diperlukan pajanan jangka panjang pada 'pemicu-pemicu' ini agar kanker dapat berkembang dan faktor gizi diperkirakan memberikan kontribusi terbesar pada kanker tahap ini.<sup>7</sup>

Progresi yaitu sel-sel menjadi sangat ganas dan mampu bermetastasis (menyebarkan) ke bagian-bagian tubuh lain. Pembentukan benjolan kanker merupakan suatu proses yang panjang mencakup rangkaian peristiwa biologis dari sel-sel payudara normal hingga menjadi benjolan kanker, diperlukan satu miliar sel untuk membentuk tumor ukuran 1 cm. Para peneliti meyakini bahwa kanker dapat tumbuh selama 8 tahun sebelum terdeteksi oleh sinar X. Sel-sel tumor payudara sering berjalannya waktu dapat masuk ke peredaran darah dan ke sistem getah bening serta mulai tumbuh di organ-organ lain seperti hati, paru-paru atau tulang.<sup>7</sup>

Kadar estrogen yang tinggi dan paparan estrogen dalam waktu lama meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Estrogen memiliki setidaknya dua peran penting dalam karsinogenesis kanker payudara. Peran tersebut melalui interaksi 17 $\beta$ -Estradiol, yang merupakan bentuk estrogen utama, dengan ER (estrogen reseptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ ) yang menyebabkan proliferasi jaringan payudara normal maupun pada tumor

serta melalui metabolit estrogen yang mengakibatkan mutasi gen dan menghasilkan radikal bebas yang dapat merusak DNA.<sup>8,9</sup>

Peran estradiol yang besar dalam karsinogenesis kanker payudara mengakibatkan faktor-faktor yang mempengaruhi paparan estradiol ikut menjadi faktor risiko kanker payudara salah satunya faktor hormone eksogen seperti penggunaan kontrasepsi oral.<sup>8</sup>

Kontrasepsi oral estrogen plus progesteron disebut juga kontrasepsi oral kombinasi, merupakan metode kontrasepsi hormonal yang paling sering digunakan. Cara kerja kontrasepsi oral kombinasi ini bersifat multipel, tetapi efek yang paling penting adalah mencegah ovulasi dengan menekan hypothalamic gonadotropin-releasing factor, kemudian mencegah sekresi hipofisis yaitu follicle-stimulating hormone (FSH) dan luteinizing hormone (LH). Progestin mencegah ovulasi dengan menekan LH dan juga mengentalkan mukus serviks sehingga memperlambat masuknya sperma. Selain itu, progestin mengubah endometrium sehingga proses implantasi terganggu. Estrogen mencegah ovulasi dengan menekan pengeluaran FSH. Estrogen juga menstabilkan endometrium, yang mencegah terjadinya perdarahan intermenstrual yang dikenal sebagai breakthrough bleeding.<sup>10</sup>

Kontrasepsi oral merupakan kontrasepsi yang dikonsumsi setiap hari, diantaranya estrogen saja selama 14-16 hari, lalu estrogen dan progesterone bersamaan 5-6 hari, kemudian tidak mengonsumsi pil selama 7 hari. Hal ini bertujuan untuk menyerupai siklus alami. Risiko kanker payudara pada penggunaan kontrasepsi oral dikatakan tidak signifikan pada beberapa hasil penelitian, akan tetapi kontraindikasi terjadi pada wanita dengan riwayat kanker payudara.<sup>11</sup>

Diketahui bahwa penggunaan kontrasepsi oral lebih dari 5 tahun dapat meningkatkan risiko kejadian kanker payudara. Kontrasepsi oral adalah kontrasepsi hormonal yang mengandung hormon steroid yang terdiri atas hormon estrogen dan progesteron yang dapat merusak jaringan payudara jika digunakan secara terus menerus.<sup>12</sup>

Berdasarkan data rekam medis RSUP DR M Djamil Padang didapatkan bahwa penderita payudara yang melakukan rawat jalan pada tahun 2014 sebanyak 2.082 kunjungan rawat jalan, tahun 2015 turun menjadi 972 kunjungan rawat jalan dan meningkat drastis pada tahun 2016 sebanyak 4.132 kunjungan rawat jalan, kemudian pada tahun 2017 sebanyak 1.941 kunjungan rawat jalan. Meskipun angka kunjungan rawat jalan sudah menurun pada tahun 2017 namun prevalensi kanker payudara masih cukup tinggi pada tahun tersebut.<sup>13</sup>

## Metode Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada tahun 2019 di Rumah Sakit Tentara Tk III Reksodiwiryo dan Rumah Sakit Khusus Bedah Ropanasuri. Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan metode pendekatan Case Control untuk melihat perbedaan kadar hormon estradiol berdasarkan riwayat penggunaan kontrasepsi oral pada wanita kanker payudara dan tidak kanker payudara postmenopause. Sampel pada penelitian ini dibagi dua yaitu kelompok kasus dan kelompok control. Kelompok kasus adalah wanita postmenopause dengan diagnosa kanker payudara dan kelompok kontrol adalah wanita postmenopause tidak kanker payudara.

Pengambilan darah sampel dan penilaian kejadian kanker payudara dilakukan secara bersamaan. Pemeriksaan kadar hormon estradiol dilakukan di Laboratorium Biomedik Universitas Andalas, penilaian kejadian kanker payudara dilakukan menggunakan data rekam medik dan riwayat penggunaan kontrasepsi oral dilakukan wawancara dengan menggunakan kuisioner.

Analisa pada penelitian ini menggunakan uji normalitas terlebih dahulu dengan menggunakan metode Kolmogorov-Smirnov karena sampel kasus > 50. Analisa bivariat dilakukan untuk melihat riwayat kontrasepsi oral dengan kadar hormon estradiol wanita postmenopause kelompok kanker payudara setelah dilakukan transformasi data dua kali, data tidak berdistribusi normal sehingga analisa data dilakukan dengan uji Man Whitney, sedangkan kelompok tidak kanker payudara menggunakan analisa uji T-independent.<sup>14</sup>

## Hasil

**Tabel 1.** Perbedaan kadar estradiol berdasarkan riwayat penggunaan kontrasepsi oral pada wanita kanker payudara (n = 36)

Riwayat Penggunaan Kontrasepsi Oral	Rerata	Kadar Estradiol Median (Minimum-Maksimum)	p-value
Pernah	21,50	71,44 (1,426-209,979)	0,088
Tidak Pernah	15,50	36,99 (1,809-90,199)	

**Tabel 2.** Perbedaan kadar estradiol berdasarkan riwayat penggunaan kontrasepsi oral pada wanita kanker payudara (n = 36)

Riwayat Penggunaan Kontrasepsi Oral	n	Kadar Estradiol (Rerata ± SD)	p-value
Pernah	9	60,46 ±26,33	0,939
Tidak Pernah	27	45,36 ±25,08	

Berdasarkan table 1 Median kadar hormon estradiol minimum maksimum dengan riwayat ibu pernah menggunakan kontrasepsi oral 71,44 (1,426-209,979) pg/ml lebih tinggi dibandingkan dengan riwayat ibu yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi oral 36,99 (1,809-90,199) pg/ml. Hasil uji statistik Man Whitney menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan antara riwayat penggunaan kontrasepsi oral dengan kadar hormon estradiol pada kelompok kanker payudara ( $p > 0,05$ ).

Berdasarkan table 2 Rerata kadar hormon estradiol pada wanita yang pernah menggunakan kontrasepsi oral 60,46 ±26,33 pg/ml lebih tinggi dibandingkan wanita yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi oral 45,36 ±25,08 pg/ml. Hasil uji statistik T-test independen menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan antara riwayat penggunaan kontrasepsi oral dengan kadar hormon estradiol pada kelompok tidak kanker payudara ( $p > 0,05$ ).

### Pembahasan

Median kadar estradiol minimum maksimum pada kelompok kanker payudara dengan riwayat ibu pernah menggunakan kontrasepsi oral 71,44 (1,426-209,979) pg/ml lebih tinggi dibandingkan dengan riwayat ibu yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi oral 36,99 (1,809-90,199) pg/ml. Hasil uji statistik Man Whitney menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan antara riwayat penggunaan kontrasepsi oral dengan kadar hormon estradiol pada kelompok kanker payudara ( $p > 0,05$ ). Pada kelompok tidak kanker payudara didapatkan rerata kadar hormon estradiol pada ibu yang pernah menggunakan kontrasepsi oral 60,46 ±26,33 pg/ml lebih tinggi dibandingkan ibu yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi oral 45,36 ±25,08 pg/ml. Hasil uji statistik T-test Independen menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan antara riwayat penggunaan kontrasepsi oral dengan kadar hormon estradiol pada kelompok tidak kanker payudara ( $p > 0,05$ ).

Pada penelitian ini ditemukan 27 ibu yang menggunakan kontrasepsi oral, 7 diantaranya menggunakan  $\geq 5$  tahun dan 20 orang ibu menggunakan  $< 5$  tahun. Wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal eksogen dalam waktu yang lama akan meningkatkan risiko kanker payudara pada wanita tersebut.

Penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Verkasalo et al 2001, yang meneliti 456 wanita postmenopause tidak kanker payudara di Inggris. Dia menyatakan tidak terdapat hubungan signifikan antara riwayat penggunaan kontrasepsi oral dengan kadar hormon estradiol. Nilai mean pada wanita yang pernah menggunakan kontrasepsi oral 18,5 dan yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi oral 17,9 dengan nilai  $p > 0,05$ .<sup>15</sup>

Kandungan estrogen yang ada pada kontrasepsi oral diyakini menjadi salah satu faktor eksogen penyebab dari kanker payudara. Risiko kanker payudara akan meningkat pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral dibandingkan yang tidak menggunakan dan akan lebih meningkat lagi pada wanita yang menggunakan lebih dari 5 tahun.<sup>12</sup>

Kandungan estrogen dan progesteron pada kontrasepsi oral akan memberikan efek proliferasi berlebih pada kelenjar payudara. Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral untuk waktu yang lama mempunyai risiko untuk mengalami kanker payudara karena keterpaparan hormon yang lama.<sup>16</sup>

Menurut analisa peneliti, ditemukan 18 wanita kanker payudara pernah menggunakan kontrasepsi oral, 6 diantaranya menggunakan  $\geq 5$  tahun. Sedangkan pada wanita tidak kanker payudara ditemukan 9 wanita pernah menggunakan kontrasepsi oral, 1 diantaranya menggunakan  $\geq 5$  tahun. Hal ini merupakan salah satu faktor terjadinya kanker payudara pada wanita tersebut. Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral dalam jangka waktu lama dapat menjadi pemicu salah satu faktor risiko kanker payudara, karena semakin lama seseorang terpapar dengan hormon steroid eksogen akan semakin tinggi risiko kanker payudara. Kontrasepsi oral merupakan kontrasepsi yang harus dikonsumsi setiap hari yang dapat mempengaruhi hormon alami yang ada dalam tubuh.

### Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan kadar hormon estradiol berdasarkan riwayat penggunaan kontrasepsi oral pada wanita kanker payudara

dan tidak kanker payudara dengan signifikansi > 0,05.

### Saran

Penggunaan kontrasepsi oral sebaiknya dibawah pengawasan tenaga kesehatan, untuk meminimalisir risiko kanker payudara. Konseling pra pemilihan alat kontrasepsi harus dilakukan oleh tenaga kesehatan, sesuai dengan rencana strategis BKKBN dalam “*Strategis Pelaksanaan Program Keluarga Berencana Berbasis Hak untuk Percepatan Akses terhadap Pelayanan Keluarga Berencana dan Kesehatan Reproduksi yang Terintegrasi dalam Mencapai Tujuan Pembangunan Indonesia*” yang salah satunya tentang tersedianya sistem penyediaan pelayanan KB yang merata dan berkualitas di sektor pemerintah dan swasta untuk menjamin agar setiap warga negara dapat memenuhi tujuan reproduksinya. Untuk peneliti selanjutnya bisa menambahkan variabel lain dari faktor risiko kanker payudara seperti faktor hormonal lainnya.

### Daftar Pustaka

- International Agency for Research on Cancer. (2018). Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18. 1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018 Latest global cancer data : Cancer burden rises to 18. 1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018, (September), 13-15. Retrieved from [http://www.iarc.fr/en/mediacentre/pr/2018/pdfs/pr263\\_E.pdf](http://www.iarc.fr/en/mediacentre/pr/2018/pdfs/pr263_E.pdf)
- DeSantis, Carol E., Jiemin Ma, Ann Goding Sauer, Lisa A. Newman, and Ahmedin Jemal. (2017). “Breast Cancer Statistics, 2017, Racial Disparity in Mortality by State.” *CA: A Cancer Journal for Clinicians* .pp. 1–10. Doi: 10.3322/caac.21412.
- Kemenkes. (2013). Riset Kesehatan Dasar 2013. Diakses tanggal 12 September 2018. [www.depkes.go.id/resources/download/geral/Hasil%20Riskasdas%202013.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/geral/Hasil%20Riskasdas%202013.pdf)
- Kementrian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi Kesehatan. (2016). Bulan Peduli Kanker Payudara. Infodatin Kanker.
- Oh, H., Eliassen, A. H., Beck, A. H., Rosner, B., Schnitt, S. J., Collins, L. C., Tamimi, R. M. (2017). Breast cancer risk factors in relation to estrogen receptor, progesterone receptor, insulin-like growth factor-1 receptor, and Ki67 expression in normal breast tissue. *Npj Breast Cancer*. Doi: 10.1038/s41523-017-0041-7
- Olfah, Y. Mendri, Ni Ketut. Badi’ah, A. (2013). *Kanker Payudara dan SADARI*: Yogyakarta. pp 1-24
- Mulyani, NS. (2013). *Kanker Payudara dan PMS Pada Kehamilan*: Yogyakarta: Nuha Medika. pp 1-62
- Abdulkareem, I. H. (2013). Aetio-pathogenesis of breast cancer. *Nigerian Medical Journal* Vol 54. pp.371–376. Issue 6. Doi: 10.4103/0300-1652.126284
- Danish, S., Ahmed, H., Idrees, F., Ahsan, M., Khanam, A., Sultan, N., & Akhter, N. (2018). Association of serum leptin with serum estradiol in relation to breast carcinogenesis: A comparative case-control study between pre- and postmenopausal women Association of serum leptin with serum estradiol in relation to breast carcinogenesis: a comparative case-control study between pre- and postmenopausal women. *Turkish Journal of Medical Sciences*. Doi.org/10.3906/sag-1704-10
- Cunningham, FG. Leveno, KJ. Bloom, LS. Hauth, JC. Rouse, DJ. Spong, CY. (2013). *Obstetri Williams*. (Edisi 23). Jakarta: EGC. Pp 704-710
- Greenstein, ben. Wood, Diana. (ed Amalia Safitri). (2007). *At a Glance. Sistem Endokrin*. Edisi kedua. Jakarta : Erlangga. Pp 54-65
- 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*. pp. 2228–2239. Doi: 10.1056/NEJMoa1700732
- RSUP DR. M DJAMIL. 2018. *Data Rekam Medis Kejadian Kanker Payudara*. Tahun 2014-2017
- Dahlan, MS. (2016). *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan : Deskriptif, Bivariat dan multivariat.. Epidemiologi Indonesia : Jakarta*. pp 61-78, 92-105, 165-169
- Verkasalo, P. K., Thomas, H. V., Appleby, P. N., Davey, G. K., & Key, T. J. (2001). Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: A cross-sectional study in 1092 pre-and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes and Control*, 12(1), 47–59. <https://doi.org/10.1023/A:1008929714862>
- Nasution, W. M., & Siregar, F. A. (2018). Pengaruh Pemakaian Kontrasepsi hormonal dan Riwayat Keluarga Terhadap Kejadian Kanker Payudara di RSUD Dr . Pirngadi Medan Tahun 2017. Vol. 13 No 2. pp. 39-47