

Hubungan antara Menyusui dengan Risiko Kanker Ovarium

ASRI ADISASMITA¹, DINI MARYANI², BAMBANG DWIPOYONO³

¹Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

²Lulusan Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

³Divisi Onkologi Ginekologi, Rumah Sakit Kanker "Dharmais"

Diterima: 24 Juli 2016; Direview: 26 Juli 2016; Disetujui: 18 Agustus 2016

ABSTRACT

Incidence of Ovarian Cancer, which has a high mortality rate, has been reported to increase since 2008 in Indonesia. A number of protective factors have been identified, one of which is breastfeeding. Despite this, published literature on the association of breastfeeding and ovarian cancer in Indonesia has not been found. The aim of this study is to determine the effect of breastfeeding on ovarian cancer in general, as well as among pre and post menopause patients. This case control study was done at "Dharmais" Cancer Hospital, involving 71 patients with ovarian cancer as the cases, and 140 cervical cancer patients who served as the controls. Interviews were done during follow-up visits. Patients, with adouble primary cancer, were not included in the study.

The study shows that lifetime breastfeeding contributes to a decrease in the risk of ovarian cancer by 55% (OR=0.45, 95%CI 0.23 – 0.91) among all cases; the decrease was 53% (OR=0.47, 95%CI 0.23 – 0.96) for those who had previously given birth. These results were adjusted for level of education and menopause status at the time of diagnosis.

Women with a history of breastfeeding have a lower risk of having ovarian cancer. The longer the duration of breastfeeding, the lower the risk of having ovarian cancer. The reduced risk was more than 50% for those with a lifetime breastfeeding of 24 months or more.

Keyword: breastfeeding, ovarian cancer, benefit of breastfeeding

ABSTRAK

Insiden kanker ovarium yang memiliki tingkat letalitas tinggi, terus mengalami peningkatan sejak 2008. Beberapa faktor protektifnya telah diidentifikasi, salah satunya adalah menyusui. Meskipun begitu, penelitian yang membahas mengenai faktor tersebut belum banyak dilakukan. Untuk itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara menyusui dengan risiko kanker ovarium, baik secara umum maupun pada kelompok pre-menopause dan post-menopause.

Studi kasus kontrol ini dilakukan di Rumah Sakit Kanker "Dharmais" dengan kasus pasien kanker ovarium (N=71) dan kontrol pasien kanker serviks (n=140). Interview dilakukan pada pasien yang melakukan *follow up visit*. Pasien dengan kanker primer lain selain kanker ovarium (*double primary cancer case*) tidak diikutsertakan dalam studi.

Hasil penelitian menunjukkan total durasi menyusui seumur hidup (*lifetime breastfeeding*) berhubungan dengan penurunan risiko terjadinya kanker ovarium sebesar 55% (OR=0,45; 95%CI 0,23–0,91). Pada semua responden yang pernah melahirkan, penurunan risiko sebesar 53% (OR=0,47; 95%CI 0,23–0,96). Nilai tersebut telah dikontrol terhadap variabel pendidikan dan status menopause saat didiagnosis.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa wanita dengan riwayat menyusui memiliki risiko yang lebih rendah untuk menderita kanker ovarium. Semakin lama durasi menyusui, semakin besar penurunan risiko terjadinya kanker ovarium, yaitu sebesar lebih dari 50% bagi mereka yang menyusui lebih dari 24 bulan.

Kata Kunci: menyusui, kanker ovarium, manfaat menyusui

KORESPONDENSI:

dr. Asri Adisasmita, MPH.,
M.Phil., Ph.D

Departemen Epidemiologi,
Fakultas Kesehatan
Masyarakat, Universitas
Indonesia

Email:

aadisasmita@gmail.com

PENDAHULUAN

Berdasarkan laporan Globocan 2012, angka kejadian kanker ovarium pada tingkat global adalah 3,6 per 100.000 penduduk, sedangkan angka kematiannya 4,3 per 100.000 penduduk. Dari sumber yang sama, insiden dan mortalitas kanker ovarium di Asia menempati urutan kesembilan penyakit-penyakit kanker yang diderita oleh wanita pada semua usia. Situasi yang sama juga ditemukan di Indonesia. Kanker ovarium masih merupakan sepuluh besar penyebab kematian karena kanker pada wanita semua usia, dengan jumlah kematian 122,125 jiwa atau 3,8%.¹

Walaupun kejadian kanker ovarium tidak setinggi kejadian kanker payudara dan leher rahim, terutama di negara berkembang, tetapi tingkat letalitasnya sangat tinggi.¹ Sebagian besar kasus kanker ovarium (60-70%) ditemukan pada stadium lanjut. Hal ini disebabkan hampir tidak adanya gejala yang spesifik (*symptomless*) pada keadaan awal dan belum ditemukannya metoda deteksi dini yang “*approved*” sehingga angka kesintasan 5 tahun hanya berkisar sebesar 45%.²

Beberapa studi menunjukkan faktor protektif terhadap kejadian kanker ovarium adalah penggunaan alat kontrasepsi oral dan paritas tinggi. Paritas tinggi diasosiasikan dengan berkurangnya risiko kanker ovarium karena menurunnya konsentrasi gonadotropin dan menekan ovulasi.³ Selain itu, eksposur terhadap tingkat estrogen dan progesteron yang tinggi selama kehamilan dan penggunaan alat kontrasepsi oral tampaknya menjadi faktor protektif terhadap kejadian kanker ovarium selama periode reproduksi wanita. Namun, terapi penggantian hormon postmenopause ternyata meningkatkan risiko kanker ovarium.⁴ Risiko pre- dan post-menopause dengan kanker ovarium berhubungan dengan paparan ovulasi sebelumnya, di mana ovulasi seiring dengan stimulasi hormon dianggap memiliki peran terhadap karsinogenesis pada periode pre-menopause dibandingkan dengan postmenopause.⁵ Sampai saat ini, hanya sedikit studi yang meneliti modifikasi menopause yang memiliki efek bermanfaat terhadap anovulasi, seperti menyusui, terhadap risiko kanker ovarium.⁶

Hubungan antara kanker ovarium dengan menyusui dari berbagai penelitian yang telah dilakukan masih menunjukkan inkonsistensi dalam hal hasil. Beberapa studi juga menyebutkan bahwa penurunan risiko terjadi pada wanita yang pernah menyusui.^{3,7,8,9} Hal ini dimungkinkan karena menyusui dianggap dapat menghambat ovulasi dan memicu pelepasan hormon reproduktif.¹⁰ Penelitian lain

mengenai hubungan menyusui, kanker ovarium, dan menopause memperlihatkan bahwa menyusui mempunyai efek protektif terhadap kanker ovarium, tetapi hanya pada kelompok wanita dengan status pre-menopause.⁶ Beberapa studi kasus kontrol juga menunjukkan hubungan terbalik antara durasi menyusui dengan risiko kanker ovarium, atau tidak ada hubungan dan hanya berada pada *borderline*.¹¹⁻¹⁵ Studi lain menunjukkan hubungan terbalik antara kanker ovarium dengan jumlah anak yang disusui.^{10,16,17}

Di Indonesia, penelitian mengenai hubungan antara kanker ovarium dengan menyusui masih sedikit meskipun insiden kanker ovarium mengalami peningkatan sejak tahun 2008.¹ Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara menyusui dengan risiko kanker ovarium, baik secara umum maupun pada kelompok pre-menopause dan post-menopause.

Studi ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara menyusui dengan risiko kanker ovarium pada pasien kanker di Rumah Sakit Kanker “Dharmas”, Jakarta, pada 2013. Peneliti juga ingin melihat apakah efek protektif menyusui terhadap kejadian kanker ovarium berbeda pada kelompok pre-menopause dan pasca-menopause.

MATERI DAN METODE

Studi ini menggunakan rancangan kasus kontrol di rumah sakit (*hospital-based case-control study*) di mana pengumpulan data dilakukan dari 11 Februari 2013 sampai 3 April 2013. Kriteria inklusi kasus adalah pasien baru dan lama yang didiagnosis menderita kanker ovarium dan telah dipastikan dengan pemeriksaan histopatologi. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien penderita kanker ovarium baru ataupun lama yang menderita kanker primer lain (*double primary cancer case*). Jumlah kasus yang didapatkan sebesar 71 pasien. Kriteria inklusi kontrol adalah pasien-pasien kanker serviks baru dan lama yang diagnosisnya juga telah dipastikan dengan pemeriksaan histopatologi. Kanker serviks dipilih sebagai kontrol karena kejadian kanker serviks memenuhi persyaratan di mana menyusui tidak berpengaruh terhadap kejadian kanker serviks. Kriteria eksklusi kontrol adalah pasien penderita kanker serviks yang menderita kanker primer lain. Pemilihan kontrol tidak dilakukan secara terpadan (*unmatched controls*). Perbandingan kontrol terhadap kasus sebesar 2:1. Jumlah kontrol yang dapat direkrut adalah 140 orang. Data dikumpulkan secara konsekutif dengan melakukan interview kepada total sampel

211 wanita yang menjadi kasus dan kontrol pada penelitian ini serta memeriksakan diri di Poliklinik Ginekologi RS Kanker "Dharmais". Setelah mendapatkan persetujuan dari para Dokter Onkologi Ginekologi di Poliklinik Kanker Ginekologi RS Kanker "Dharmais", para pasien yang bersedia menjadi responden pada penelitian ini diwawancarai oleh seorang enumerator yang telah dilatih. Wawancara untuk mengumpulkan data tersebut dilakukan dengan menggunakan kuesioner terstruktur yang telah diuji-coba sebelumnya di RS Kanker "Dharmais". Data yang dikumpulkan adalah data mengenai faktor-faktor reproduksi, termasuk riwayat menstruasi, usia saat *menarche*, usia saat melahirkan anak pertama, jumlah anak, riwayat menyusui, termasuk berapa lama (bulan) menyusui tiap-tiap anak yang dilahirkan (wanita yang menyusui anaknya kurang dari satu bulan akan dikategorikan sebagai tidak pernah menyusui). Selain itu, responden juga ditanya mengenai status menopause saat didiagnosis menderita kanker ovarium atau kanker serviks, dan

riwayat keluarga yang menderita kanker. Wawancara dilakukan saat pasien sedang menunggu untuk diperiksa di Poliklinik Ginekologi. Informasi mengenai variabel *outcome*, yaitu adanya kanker ovarium atau kanker serviks (yang telah dipastikan secara histopatologi), didapatkan dari status pasien.

Analisis dilakukan menggunakan program statistik SPSS versi 19.0, dengan melakukan regresi logistik *unconditional* untuk menilai pengaruh menyusui terhadap kejadian kanker ovarium melalui penghitungan Odds Ratio serta interval kepercayaan 95%. Stratifikasi berdasarkan status menopause dilakukan untuk mengevaluasi apakah pengaruh riwayat menyusui terhadap kejadian kanker ovarium bervariasi berdasarkan status menopause. Hal ini disebabkan adanya literatur yang mendapatkan hasil penelitian bahwa pengaruh riwayat menyusui berhubungan dengan efek yang berbeda pada kasus yang didiagnosis sebelum menopause dibandingkan setelah menopause.⁶

HASIL

Tabel 1: Karakteristik responden pasien RSKD dengan Ca ovarium dan non Ca ovarium, 2013

Variabel	Kasus (n=71)	Kontrol (n=140)	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Pendidikan				
Rendah	13 (18,3)	48 (34,3)	1,00	
Menengah	34 (47,8)	65 (46,4)	1,93	0,92-4,05
Tinggi	24 (33,8)	27 (19,3)	3,28	1,44-7,48
Pekerjaan				
Bekerja	20 (28,2)	32 (22,9)	1,00	
Tidak bekerja	51 (71,8)	108 (77,1)	1,32	0,69-2,54
Status Pernikahan				
Tidak menikah	9 (12,7)	0 (0)	20,97	5,13-85,79
Menikah	48 (67,6)	108 (77,1)	1,00	
Janda	14 (19,7)	32 (22,9)	0,98	0,48-2,01
Jumlah kehamilan				
0	18 (25,4)	4 (2,9)	1,00	
1-2	22 (31,0)	28 (20,0)	0,18	0,05-0,59
≥ 3	31 (43,7)	108 (77,1)	0,06	0,02-0,20
Riwayat Keguguran				
Pernah	19 (26,8)	55 (39,3)	1,00	
Tidak pernah	52 (73,2)	85 (60,7)	0,57	0,30-1,06

Variabel	Kasus (n=71)	Kontrol (n=140)	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Jumlah melahirkan				
0	20 (28,2)	6 (4,3)	1,00	
1-2	28 (39,4)	37 (26,4)	0,23	0,08-0,64
≥ 3	23 (32,4)	97 (69,3)	0,07	0,03-0,20
Umur melahirkan anak pertama²(tahun)				
<30	43 (84,3)	121 (90,3)	1,00	
≥ 30	8 (15,7)	13 (9,7)	1,73	0,674,46
Riwayat kanker pada keluarga				
Ada	7 (9,9)	2 (1,4)	2,13	1,02 –4,46
Tidak ada	64 (90,1)	138 (98,6)	1,00	
Status menopause saat didiagnosis				
Ya	37 (52,1)	58 (41,4)	1,54	0,87-2,73
Tidak	34 (47,9)	82 (58,6)	1,00	
Riwayat menyusui anak				
Pernah	49 (69,0)	130 (92,9)	0,17	0,08-0,39
Tidak pernah	22 (31,0)	10 (7,1)	1,00	
Durasi menyusui anak				
>24 bulan	29 (40,8)	101 (72,1)	0,13	0,06-0,31
1-24 bulan	20 (28,2)	29 (20,7)	0,31	0,12-0,80
Tidak pernah menyusui	22 (31,0)	10 (7,1)	1,00	
Durasi menyusui anak				
>24 bulan	29 (40,8)	101 (72,1)	0,27	0,15-0,49
0-24 bulan	42 (59,2)	39 (27,9)	1,00	
Umur saat menopause* (tahun)				
< 45	8 (21,6)	3 (5,2)	4,83	1,12-20,82
45-49	12 (32,4)	19 (32,8)	1,15	0,45-2,95
50-54	16 (43,2)	29 (50,0)	1,00	
≥ 55	1 (2,7)	7 (12,1)	0,26	0,03-2,30
Umur saat didiagnosis (tahun)				
≤ 50	37 (52,1)	76 (54,3)	0,92	0,52-1,62
> 50	34 (47,9)	64 (45,7)	1,00	

* $\Sigma \neq N$ karena Σ yang dipakai adalah Σ responden yang sudah menopause

*Perhitungan OR dan 95% CI menggunakan program kalkulator Hutchon karena ada sel yang angkanya 0
Pada variabel umur melahirkan anak pertama²(tahun), responden yang tidak memiliki anak

Distribusi dari beberapa karakteristik dari kasus kanker ovarium dan kontrolnya dapat dilihat pada Tabel 1. Dibandingkan dengan kelompok kontrol, kelompok kasus mempunyai latar belakang tingkat pendidikan yang relatif lebih tinggi, lebih banyak yang tidak menikah, lebih banyak yang belum pernah hamil, lebih banyak yang mempunyai riwayat kanker dalam keluarga, serta berumur < 45 tahun saat menopause.

Riwayat menyusui didapat pada 69% kasus, lebih kecil daripada yang didapatkan pada kelompok kontrol, yaitu sebesar 92%. Perbedaan distribusi riwayat menyusui tersebut menyebabkan penurunan risiko yang bermakna untuk terjadinya kanker ovarium sebesar 83% (OR=0,17; 95% CI 0,08 – 0,39). Bila dikaji berdasarkan durasi total menyusui anak (*lifetime breastfeeding*), durasi total menyusui > 24 bulan selama hidup didapatkan lebih rendah pada kelompok kasus (40,8%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (72,1%). Perbedaan distribusi persentase durasi menyusui > 24 bulan pada kelompok kasus dan kontrol ini memberikan OR sebesar 0,13 (95% CI 0,06 – 0,31) dan OR sebesar 0,31 (95% CI 0,12 – 0,80) pada mereka yang durasi menyusuinya selama 1 – 24 bulan dibandingkan dengan mereka yang tidak pernah menyusui. Dengan kata lain, terdapat penurunan risiko sebesar 87% pada mereka yang total durasi menyusuinya > 24 bulan, dan sebesar 69% pada kelompok yang total durasi menyusui selama 1 – 24 bulan selama hidupnya, suatu penurunan risiko yang sangat bermakna dan mempunyai pola *dose-response relationship*.

Apabila hanya mengikutsertakan wanita parous (yang pernah melahirkan saja) dalam analisis maka hubungan antara riwayat menyusui dengan kanker ovarium, juga total durasi menyusui (< 24 bulan, 1 – 24 bulan versus tidak pernah menyusui) menjadi tidak bermakna. Total durasi menyusui terlihat mempunyai efek protektif yang bermakna bila durasi menyusui dikategorikan menjadi > 24 bulan versus 0 – 24 bulan, yaitu adanya penurunan risiko sebesar 57% (OR=0,43; 95% CI 0,22 – 0,85). Penurunan risiko ini tidak sebesar yang didapatkan bila analisis

dilakukan pada semua responden, baik yang sudah pernah melahirkan maupun yang belum, yaitu sebesar 73% (OR=0,27; 95% CI 0,15 – 0,49).

Untuk mengetahui apakah status menopause saat didiagnosis menyebabkan pengaruh menyusui terhadap kejadian kanker ovarium berbeda maka dilakukan analisis stratifikasi (Tabel 2). Besarnya OR dari riwayat menyusui setelah dilakukan stratifikasi terhadap status menopause tetap menunjukkan adanya penurunan risiko yang bermakna, yaitu sebesar 82% pada mereka yang pre-menopause saat didiagnosis (OR=0,18; 95% CI 0,06 – 0,48) dan penurunan risiko sebesar 89% (OR=0,11; 95% CI 0,02 – 0,55) pada kelompok post-menopause saat didiagnosis. Akan tetapi, penurunan risiko pada kedua kelompok status menopause tersebut tidak bervariasi secara bermakna (p interaksi = 0,636).

Apabila stratifikasi terhadap status menopause tersebut dilakukan pada efek total durasi menyusui terhadap risiko kanker ovarium maka hasilnya menunjukkan pola yang serupa dengan hasil pada analisis riwayat menyusui (pernah versus tidak pernah), yaitu tetap terdapat penurunan risiko kanker ovarium yang disebabkan oleh menyusui, baik yang tidak berbeda pada kelompok pre-menopause maupun post-menopause (p interaksi = 0,788 dan p interaksi = 0,563, berturut-turut). Selain itu, hasil juga tetap menunjukkan adanya *dose response relationship*. Hasil ini juga tetap konsisten bila analisis direstriksi pada responden yang pernah melahirkan saja. Akan tetapi, bila analisis direstriksi pada mereka yang sudah pernah melahirkan maka asosiasi tersebut menjadi hilang karena tidak ada responden pada kelompok kasus yang saat didiagnosis berstatus pre-menopause yang tidak pernah menyusui (menyebabkan adanya sel dengan nilai 0). Setelah durasi menyusui dikelompokkan menjadi > 24 bulan versus 0 – 24 bulan maka efek protektif tersebut masih terlihat bermakna pada kelompok pre-menopause, tetapi efek tersebut menjadi tidak bermakna pada kelompok post-menopause (Tabel 2).

Tabel 2: Odds ratio dan 95% confidence intervals hubungan menyusui dengan kanker ovarium berdasarkan status menopause, RSKD, 2013

Variabel	Total		Menopausal status							
			Premenopausal				Postmenopausal			
	OR	95% CI	Kasus	Kontrol	OR	95% CI	Kasus	Kontrol	OR	95% CI
Seluruh pasien (n=211)			(n=71)	(n=82)			(n=37)	(n=58)		
Riwayat menyusui anak										
Pernah	0,17	0,08-0,39	21 (61,8)	74 (90,2)	0,18	0,06-0,48	28 (75,7)	56 (96,6)	0,11	0,02-0,55
Tidak pernah	1,00		13 (38,2)	8 (9,8)	1,00		9 (24,3)	2 (3,4)	1,00	
<i>P value interaction</i>	NA		0,636							
Durasi menyusui anak										
>24 bulan	0,13	0,06-0,31	11 (32,4)	57 (69,5)	0,12	0,04-0,35	18 (48,6)	44 (75,9)	0,09	0,02-0,46
1-24 bulan	0,31	0,12-0,80	10 (29,4)	17 (20,7)	0,36	0,11-1,17	10 (27,0)	12 (20,7)	0,19	0,03-1,06
Tidak pernah menyusui	1,00		13 (38,2)	8 (9,8)	1,00		9 (24,3)	2 (3,4)	1,00	
<i>P value interaction</i>	NA		0,788							
Durasi menyusui anak										
> 24 bulan	0,27	0,15-0,49	11 (32,4)	57 (69,5)	0,21	0,09-0,50	18 (48,6)	44 (75,9)	0,30	0,13-0,73
0-24 bulan	1,00		23 (67,6)	25 (30,5)	1,00		19 (51,4)	14 (24,1)	1,00	
<i>P value interaction</i>	NA		0,563							
Pasien yang pernah melahirkan (n = 185)			(n=21)	(n=76)			(n=30)	(n=58)		
Riwayat menyusui										
Pernah	0,75	0,13-4,247	21 (100)	74 (97,4)	1,15	0,05 – 28,95	28 (93,3)	56 (96,6)	0,50	0,07 – 3,74
Tidak pernah	1,00		0 (0)	2 (2,6)	1,00		2 (6,7)	2 (3,4)	1,00	
<i>P value interaction</i>	NA		0,335							
Durasi menyusui										
>24 bulan	0,57	0,10-3,30	11 (52,4)	57 (75)	1,00	0,04 – 22,23	18 (60)	44 (75,9)	0,41	0,05– 3,02
1-24 bulan	1,38	0,23-8,27	10 (47,6)	17 (22,4)	3,00	0,25 – 132,5	10 (33,3)	12 (20,7)	0,83	0,09 – 6,91
Tidak pernah menyusui	1,00		0 (0)	2 (2,6)	1,00		2 (6,7)	2 (3,4)	1,00	
<i>P value interaction</i>	NA		*)							
Durasi menyusui anak										
>24 bulan	0,43	0,22-0,85	11 (52,4)	57 (75)	0,37	0,14 – 0,99	18 (60)	44 (75,9)	0,48	0,18 – 1,23
0-24 bulan	1,00		10 (47,6)	19 (25)	1,00		12 (40)	14 (24,1)	1,00	
<i>P value interaction</i>			0,563							

Keterangan: *) p interaksi tidak dapat dihitung karena terdapat sel yang mengandung nilai 0

Analisis multivariat dilakukan baik pada seluruh responden maupun pada wanita yang pernah melahirkan saja. Model akhir dari ke-2 populasi tersebut hanya sedikit berbeda, yaitu tidak terpilihnya variabel jumlah kehamilan pada model akhir wanita yang pernah melahirkan. Namun, besarnya pengaruh pada kedua model akhir tersebut hampir sama. Total durasi menyusui seumur hidup (*lifetime*

breastfeeding) berhubungan dengan penurunan risiko terjadinya kanker ovarium sebesar 55% (OR=0,45; 95%CI 0,23 – 0,91) pada semua responden versus penurunan sebesar 53% (OR=0,47; 95% CI 0,23 – 0,96) pada responden yang pernah melahirkan (Tabel 3). Penurunan risiko tersebut telah dikontrol terhadap variabel pendidikan dan status menopause saat didiagnosis.

Tabel 3: Model akhir analisis multivariat, efek durasi menyusui (*lifetime breastfeeding*) terhadap risiko kanker ovarium

	Seluruh pasien (n = 211)			Pasien yang pernah melahirkan (n = 185)		
	OR	95% Confidence Interval	P value	OR	95% Confidence Interval	P value
Durasi menyusui						
>24 bulan	0,45	0,23 – 0,91	0,025	0,47	0,23 – 0,960	0,038
0-24 bulan	1,00			1,00		
Pendidikan						
Tinggi (Diploma –S3)	1,00		0,068	1,00		
Menengah (SMP-SMA)	0,58	0,27 – 1,24	0,163	0,54	0,24 – 1,20	0,129
Rendah (tidak sekolah – SD)	0,35	0,14 – 0,85	0,021	0,34	0,13 – 0,87	0,024
Jumlah Kehamilan						
≥ 1	1,00			-		
0	8,11	2,33 – 28,22	0,001	-	-	-
Status menopause saat didiagnosis kanker						
Menopause	1,00			1,00		
Belum menopause	0,47	0,24 – 0,90	0,023	0,49	0,25 – 0,98	0,043

DISKUSI

Hasil penelitian ini konsisten dengan hasil penelitian-penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa siklus haid yang berovulasi secara terus-menerus yang dialami seorang wanita selama hidupnya berhubungan dengan risiko terjadinya kanker ovarium. Penelitian kami mendapatkan bahwa menyusui terbukti merupakan faktor protektif yang bermakna terhadap terjadinya kanker ovarium. Walaupun hasil penelitian kami menunjukkan adanya perbedaan besarnya efek protektif dari menyusui pada kelompok pre-menopause dibandingkan dengan efek tersebut pada kelompok post-menopause, perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik.

Data dari penelitian kami mendukung hipotesis bahwa ovulasi yang terus-menerus (*incessant ovulation*) adalah faktor yang integral dalam etiologi

kanker ovarium. Telah banyak studi epidemiologi yang menemukan bahwa faktor yang menekan ovulasi, antara lain menyusui, dapat menurunkan risiko terjadinya kanker ovarium. Efek protektif (menurunkan risiko) yang disebabkan oleh menyusui tersebut mungkin terjadi melalui inhibisi parsial terhadap ovulasi yang disebabkan oleh peningkatan kadar hormon FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) dan prolaktin, serta menurunnya kadar hormon LH (*Lutenizing Hormone*) pada wanita yang menyusui.¹⁸ Hasil penelitian kami, studi kasus-kontrol berbasis RS, menunjukkan bahwa seorang wanita yang pernah menyusui (minimum pernah menyusui selama 1 bulan) mempunyai penurunan risiko sebesar 83% untuk terjadinya kanker ovarium dibandingkan dengan wanita yang tidak pernah menyusui selama hidupnya (OR=0,17; 95% CI 0,08 – 0,39). Penurunan

risiko tersebut terlihat lebih besar dengan bertambah lamanya durasi menyusui selama hidup wanita. Dibandingkan dengan wanita yang tidak pernah menyusui atau menyusui kurang dari 24 bulan selama hidupnya, mereka yang pernah menyusui 24 bulan atau lebih selama hidupnya mengalami penurunan risiko menderita kanker ovarium sebesar 55% (*Adjusted OR*=0,45; 95% CI 0,23 – 0,91). Bila analisis direstriksi hanya pada wanita yang pernah melahirkan anak (kasus = 51 dan kontrol = 134) maka penurunan risiko antara wanita parous yang pernah menyusui dibandingkan dengan yang tidak pernah menjadi lebih kecil, yaitu 25%, dan tidak signifikan secara statistik (*OR*=0,75; 95% CI 0,13 – 4,25). Penurunan risiko pada wanita parous ini tetap konsisten, di mana makin lama wanita tersebut menyusui sepanjang hidupnya makin besar penurunan risiko menderita kanker ovarium. Wanita parous yang menyusui 24 bulan atau lebih sepanjang hidupnya mengalami penurunan risiko menderita kanker ovarium sebesar 53% (*Adjusted OR*=0,47; 95% CI 0,23 – 0,94).

Bila dibandingkan dengan studi-studi sebelumnya, hasil penelitian kami mendapatkan hasil yang sejalan dengan hasil yang lebih kuat dalam hal penurunan risiko. Jordan SJ, dkk., 2012 dalam studi kasus-kontrolnya (berbasis populasi) di negara bagian Washington, California, Amerika Serikat, mendapatkan adanya penurunan risiko menderita kanker ovarium sebesar 22% pada wanita parous yang pernah menyusui dibandingkan dengan mereka yang tidak pernah (*OR*=0,78; 95% CI 0,64 – 0,96).⁷ Hasil yang hampir sama didapatkan oleh peneliti yang sama, Jordan SJ, dkk, 2010, dalam studi terdahulunya yang dilakukan di Australia (kasus-kontrol berbasis populasi) pada wanita parous juga.¹¹ Didapatkan adanya efek perlindungan dari menyusui terhadap risiko menderita kanker ovarium yang sangat besar, yaitu yang dilakukan di China sebesar *OR*=0,09 (95% CI 0,04 – 0,19) untuk wanita parous yang menyusui selama \geq 31 bulan dibandingkan dengan mereka yang tidak pernah menyusui.¹⁹ Hasil tersebut didapatkan dari suatu studi kasus-kontrol yang melibatkan 493 kasus dan 472 kontrol.

Hasil dari suatu meta-analisis yang dilakukan oleh Da Peng Lie, dkk., mendapatkan hasil (*pooled RR*) secara keseluruhan bahwa menyusui (*for any length of time*) menurunkan risiko terjadinya kanker ovarium secara bermakna sebesar 30% (*pooled RR*=0,70; 95% CI 0,64 – 0,76).²⁰ Efek proteksi menyusui

terhadap terjadinya kanker ovarium berdasarkan lokasi penelitian mendapatkan hasil agak bervariasi, yaitu 32% pada penelitian-penelitian yang dilakukan di Amerika Utara (*pooled RR*=0,68; 95% CI 0,61 – 0,74); 38% di Asia (*pooled RR*=0,62; 95% CI 0,45 – 0,84); dan 22% di Australia (*pooled RR*=0,78; 95% CI 0,68 – 0,90). Sedangkan berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di Eropa, efek perlindungannya tidak terlalu besar dan tidak bermakna, yaitu dengan penurunan risiko sebesar 17% (*pooled RR*=0,83; 95% CI 0,67 – 1,02). Rendahnya efek perlindungan dari menyusui terhadap kanker ovarium pada studi-studi yang dilakukan di Eropa ini mungkin dikarenakan durasi menyusui pada wanita Eropa relatif pendek. Didapatkan rata-rata durasi menyusui adalah 6 bulan, 95% CI 3 – 13 bulan.²¹ Durasi ini lebih pendek dari durasi menyusui pada populasi lain sehingga tidaklah mengherankan bila efek perlindungan dari durasi menyusui yang lebih pendek akan lebih lemah. Dari studi meta-analisis di atas, didapatkan hasil bahwa penurunan risiko tertinggi adalah pada populasi Asia dibandingkan dengan populasi Amerika dan Australia.²⁰ Rata-rata durasi menyusui pada penelitian kami adalah 40 bulan, 95% CI 35 – 50 bulan, durasi yang sangat panjang dibandingkan dengan durasi menyusui dari populasi negara maju. Hal ini mungkin dapat menjelaskan efek perlindungan menyusui terhadap kanker ovarium yang didapat pada penelitian ini (penurunan risiko sebesar 83%). Meta-analisis yang dilakukan oleh kelompok peneliti lain juga mendapatkan hasil yang tidak terlalu berbeda dengan dengan hasil dari Da Peng Li, dkk., 2014, di atas, yaitu penurunan risiko sebesar 24% (*pooled RR*=0,76; 95% CI 0,69 – 0,83).^{20,22}

Analisis juga dilakukan untuk melihat apakah status menopause dapat memodifikasi efek menyusui terhadap terjadinya kanker ovarium. Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara efek menyusui terhadap terjadinya kanker ovarium pada mereka yang didiagnosis saat premenopause dibandingkan dengan mereka yang didiagnosis saat telah post-menopause. Hasil ini sesuai dengan hasil yang ditemukan pada penelitian kasus-kontrol berbasis populasi yang dilakukan di Hawaii dan Los Angeles, California.²³ Akan tetapi, tidak sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Gajalakshmi dkk., di India, di mana efek perlindungan dari menyusui terhadap terjadinya kanker ovarium terlihat sangat besar pada

wanita postmenopause, sebaliknya, efek perlindungan tersebut tidak tampak pada wanita premenopause.²⁴

Perbedaan efek perlindungan dari menyusui terhadap terjadinya kanker ovarium mungkin disebabkan oleh bias atau bisa juga karena praktik menyusui. Wanita yang telah menopause mungkin lebih sulit mengingat dibandingkan dengan wanita premenopause sehingga mungkin saja efeknya bisa over- atau underestimasi. Perbedaan tersebut bisa saja memang perbedaan yang sebetulnya, di mana wanita yang menopause mungkin menyusui anaknya lebih lama. Wanita yang telah menopause adalah yang lebih tua dan masa mereka harus menyusui anak adalah masa di mana wanita banyak yang tidak bekerja sehingga mempunyai waktu yang lebih lama untuk anak, termasuk menyusui bayinya, dibandingkan dengan wanita yang lebih muda di mana telah terjadi pergeseran budaya dan ekonomi yang menyebabkan mereka harus bekerja sehingga kesempatan menyusui anaknya berkurang. Oleh karena itu, perbedaan efek menyusui yang disebabkan oleh status menopausal diduga bukan merupakan efek biologis.

Limitasi dari studi kami adalah tidak dibedakannya kanker ovarium epitelial dan nonepitelial pada populasi kasus. Hal ini dapat menyebabkan adanya efek dilusi dari asosiasi menyusui dengan kanker ovarium epitelial, di mana menyusui dapat memengaruhi terjadinya kanker ovarium epitelial, tetapi tidak terhadap kejadian kanker ovarium non-epitelial. Akan tetapi, kejadian kanker ovarium non-epitelial secara umum hanya kecil, diperkirakan sebesar 10%.²⁵ Hasil temuan pada penelitian ini sangat besar efek perlindungannya dan bermakna. Hasil ini sudah mengalami efek dilusi yang menyebabkan terjadinya under-estimasi dari OR sehingga bila kasus yang merupakan kanker ovarium non-epitelial dikeluarkan dari sampel, hasil OR yang didapatkan akan lebih protektif lagi. Limitasi lain adalah kecilnya jumlah sampel yang direkrut untuk penelitian ini. Jumlah sampel yang direkrut ini dihitung untuk memenuhi jumlah sampel minimal yang diperlukan untuk mendeteksi perbedaan proporsi adanya riwayat kanker pada keluarga pada kelompok yang menderita kanker ovarium dibandingkan dengan yang tidak menderita kanker ovarium. Power yang didapat untuk mendeteksi adanya perbedaan proporsi menyusui pada kelompok yang menderita kanker ovarium dibandingkan dengan yang tidak menderita kanker tersebut adalah 99,3%.

Konfounder yang sangat potensial terhadap hubungan antara menyusui dengan kanker ovarium adalah pernah melahirkan anak. Konfounder ini memberikan efek perlindungan terhadap terjadinya kanker ovarium dan menyusui hanya akan terjadi bila seseorang melahirkan anak. Hasil analisis pada penelitian kami yang direstriksi pada wanita yang pernah melahirkan saja tidak terlalu berbeda dengan hasil analisis yang menyertakan wanita yang pernah maupun belum pernah melahirkan. Penurunan risiko terjadinya kanker ovarium lebih besar bila analisis dilakukan pada seluruh wanita, baik parous maupun nulipara, dibandingkan dengan penurunan risiko pada analisis yang melibatkan wanita yang pernah melahirkan saja. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Li DP dkk.²¹ Faktor konfounder lain yang sangat kuat adalah jumlah melahirkan (jumlah paritas). *Adjustment factor* paritas yang dilakukan pada analisis terhadap efek menyusui (menyusui >24 bulan dibandingkan dengan menyusui 0 – 24 bulan) tidak mengubah hasil penurunan risiko kanker ovarium yang disebabkan oleh menyusui.

KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah bahwa wanita yang pernah menyusui berapa pun lamanya, mempunyai penurunan risiko untuk terkena kanker ovarium dibandingkan dengan wanita yang tidak pernah menyusui. Makin lama durasi menyusui selama hidupnya, makin besar penurunan risiko terjadinya kanker ovarium, yaitu penurunan risiko lebih dari 50% bagi mereka yang menyusui lebih dari 24 bulan. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil yang didapat dari dua studi meta-analisis besar yang pernah dilakukan, di mana hasilnya akan lebih valid dari studi-studi individu yang dilibatkan dalam studi-studi meta-analisis tersebut. Rekomendasi dari WHO terhadap praktik menyusui saat ini adalah menyusui secara eksklusif selama 6 bulan sampai 2 tahun pertama kehidupan bayi/anak.²⁶ Temuan dari penelitian kami ini sejalan dengan rekomendasi dari WHO tersebut sehingga kami merekomendasikan untuk dilakukannya menyusui secara eksklusif sampai 6 bulan, dan selanjutnya masih menyusui sampai 24 bulan, bahkan lebih dari 24 bulan untuk mendapatkan penurunan risiko terhadap terjadinya kanker ovarium.

DAFTAR PUSTAKA

1. IARC. Cancer Fact Sheet. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [cited Maret 2016] didapat dari http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011 Mar-Apr; 61(2): 69-90.
3. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncology* 2007 Jan; 8(1):26-34
4. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003 Oct; 290 (13): 1739-48.
5. Schildkraut JM, Bastos E, Berchuck A. Relationship between lifetime ovulatory cycles and overexpression of mutant p53 in epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:932-8.
6. Siskind V, Green A, Bain C, et al. Breastfeeding, menopause, and epithelial ovarian cancer. *Epidemiology* 1997;8:188-91.
7. Jordan SJ, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, et al. Breast feeding and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control* 2012;23:919-927.
8. Ernstoff LT, Perez K, Cramer DW, et al. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *British Journal of Cancer* 2001;84(5):714–721.
9. Zhang M, Lee AH, Binns CW. Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. *Gynecol Oncol* 2004;92:320-6.
10. Huusom LD, Frederiksen K, Hogdall EVS, Glud E, Christensen L, Hogdall CK, Blaakaer J, Kjaer SK. Association of reproductive factors, oral contraceptive use and selected lifestyle factors with the risk of ovarian borderline tumors: a Danish case-control study. *Cancer Causes Control* 2006;17:821-9.
11. Jordan SJ, Siskind V, Green AC, et al. Breastfeeding and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control* (2010)21:109–116.
12. Gregg S, Parazzini F, Paratore MP, Chatenoud L, Legge F, Mancuso S, La Vecchia C. Risk factors for ovarian cancer in central Italy. *Gynecol Oncology* 2000;79:50-4.
13. Zhang M, Xie X, Lee AH, Binns CW. Prolonged lactation reduces ovarian cancer risk in Chinese women. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:499-502.
14. Chiaffarino F, Pelucchi C, Negri E, et al. Breastfeeding and the risk of epithelial ovarian cancer in an Italian population. *Gynecol Oncology* 2005;98:304-8.
15. Yen ML, Yen BL, Bai CH, et al. Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: a case-control study in a low-incidence population. *Gynecol Oncology* 2003;89(2):318-24.
16. Risch HA, Weiss NS, Lyon JL, Daling JR, Liff JM. Events of reproductive life and the incidence of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1983;117:128-39.
17. Gwinn ML, Lee NC, Rhodes PH, Layde PM, Rubin GL. Pregnancy, breastfeeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1990;43(6):559-68
18. Liu J, Rebar RW, Yen SS. Neuroendocrine control of the post-partum period. *Clin Perinatol* 1983;10:723-736.
19. Su D, Pasalich M, Lee AH, Binns CW. Ovarian cancer risk is reduced by prolonged lactation: a case-control study in Southern China. *Am J Clin Nutr* 2013;97:354-359.
20. Li DP, Du C, Zhang ZM et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: A systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4829-4837.
21. Luan N, Wu Q, Gong T, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1020–31.
22. Tung K, Wilkens LR, Wu AH, et al. Effect of Anovulation Factors on Pre- and Postmenopausal Ovarian Cancer Risk: Revisiting the Incessant Ovulation Hypothesis. *Am J Epidemiology* 2005;161:321-329.
23. Gajalakshmi V, Mathew A, Brennan P, et al. Breastfeeding and breast cancer risk in India: A multicenter case-control study. *Int. J. Cancer* 2009;125(3):662–665.
24. Berek JS and Bast RC. Nonepithelial Ovarian Cancer. In Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al. (Editors). *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.
25. WHO. Exclusive Breastfeeding. e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA) [cited April 2016] didapat dari http://www.who.int/elena/titles/exclusive_breastfeeding/en/