

HUBUNGAN KONTRASEPSI ORAL DAN KANKER PAYUDARA DI RSUD RD.MOEWARDI SURAKARTA

Elok Dwi Prastiwi*
Yuli Kusumawati**

Abstract

The incidence of breast cancer has been increasing among women in developed and developing countries. Oral contraceptive is the commonest type of contraceptive among women of reproductive age. This study employed case control design. The target population was women of reproductive age. The source population was women of reproductive age who were hospitalized for breast cancer at the surgical ward at the Dr. Moewardi Hospital. A sample of 40 breast cancer case and another of 40 controls were selected at random from the source population. The dependent variable under study was the incidence of breast cancer. The independent variable under study was oral contraceptive use. The confounding factors to be controlled for included age, age at menarche and family history. Data was analyzed by multiple logistic regression model, run under SPSS v 16 program. The results showed an increased risk of breast cancer twice as many among oral contraceptive users as those non users, but this relationship was statistically non significant (OR=2.20; CI95% 0.78 to 6.21, p=0,138). This estimate has accounted for the effects of age, age at menarche and family history.

Key word : breast cancer, oral contraceptive, women of reproductive age.

* Elok Dwi Prastiwi: Alumni Program Studi Kesehatan Masyarakat FIK UMS, Jl. A. Yani Tromol Pos I Kartasura

** Yuli Kusumawati: Dosen Program Studi Kesehatan Masyarakat FIK UMS, Jl. A. Yani Tromol Pos I Kartasura

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan penyakit keganasan yang paling sering dijumpai pada perempuan, yakni mencapai 18% dari semua kanker yang terjadi pada perempuan. Setiap tahun terjadi 1 juta kasus baru kanker payudara di seluruh dunia. Etiologi kanker payudara bersifat multifaktor yang mencakup faktor-faktor genetik, lingkungan dan reproduksi yang saling berinteraksi melalui mekanisme yang kompleks (Kubba, 2003). Hasil penelitian dengan konsisten menunjukkan bahwa faktor-faktor reproduksi berhubungan dengan risiko kanker payudara pada perempuan (Kelsey et al., 1997; Haile et al., 2006). Faktor-faktor risiko reproduksi untuk kanker payudara meliputi nuliparitas atau tidak pernah melahirkan, kehamilan pertama aterm yang terlambat, menarke atau menstruasi pertama pada usia dini, serta menopause terlambat (McPherson et al., 2000; Kubba, 2003). Di samping merupakan faktor risiko untuk kanker payudara, faktor reproduksi juga merupakan faktor risiko untuk kanker ovarium dan endometrium. Berdasarkan beberapa penelitian tentang adanya hubungan antara faktor-faktor reproduksi dan kanker payudara dapat disimpulkan

bahwa hormon steroid endogen memiliki peran penting di dalam etiologi kanker payudara. Mekanisme umum yang berlangsung untuk ketiga jenis kanker adalah adanya paparan hormon estrogen yang berlangsung lama dan siklus terhadap jaringan yang sensitif, seperti jaringan payudara, ovarium dan endometrium yang dipengaruhi oleh ovulasi terus-menerus (Kubba, 2003). Di sisi lain, peran progesteron tidak begitu jelas. Diduga progesteron mengambil peran dalam kegiatan mitosis sehingga meningkatkan fase luteal (Going et al., 1982; Kubba, 2003). Kesimpulan tentang peran hormon steroid endogen tersebut menimbulkan pertanyaan lebih lanjut, yaitu apakah penggunaan hormon steroid eksogen seperti kontrasepsi oral atau pil KB (Keluarga Berencana) juga berhubungan dengan risiko kanker payudara (Haile et al., 2006). Hasil pengamatan sejumlah penelitian menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral kombinasi menekan ovulasi sehingga mengurangi risiko kanker endometrium maupun ovarium, namun tidak mengurangi risiko kanker payudara. Ketiadaan efek protektif terhadap kanker payudara diduga karena terdapat interaksi antara penggunaan hormon steroid eksogen dan faktor-faktor lingkungan. Pengamatan

epidemiologis menunjukkan bahwa peningkatan risiko kanker payudara sejak 1940an di negara-negara maju berkaitan dengan faktor-faktor gaya hidup, misalnya kebiasaan merokok.

Penelitian tentang pengaruh penggunaan kontrasepsi oral memberikan hasil-hasil yang tidak konsisten. Pada umumnya studi yang dilakukan sebelum tahun 2000 menemukan adanya hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral dan peningkatan risiko kanker payudara. Tetapi studi yang dilakukan belakangan tidak konsisten menunjukkan hasil yang sama. Sebuah meta-analisis komprehensif yang dilakukan tahun 1996 mencakup 54 studi dengan data dari berbagai belahan dunia menunjukkan bahwa penggunaan aktif kontrasepsi oral berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara sebesar 24%. Risiko tersebut meningkat dua kali lipat pada perempuan muda yang menggunakan kontrasepsi oral dalam waktu 5 tahun terakhir dan yang menggunakannya pertama kali pada usia di bawah 20 tahun. Studi tersebut tidak menemukan perbedaan risiko menurut riwayat keluarga (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996; Haile et al., 2006).

Studi terdahulu menunjukkan bahwa hormon seks endogen memiliki peran penting di dalam etiologi kanker payudara pada pembawa mutasi BRCA1/2. Brohet et al (2007) melakukan studi kohor retrospektif secara internasional tentang hubungan antara penggunaan hormon eksogen yakni kontrasepsi oral dan risiko kanker payudara pada pembawa BRCA1/2. Studi tersebut meneliti 1.593 subjek pembawa mutasi BRCA1/2. Hasil analisis regresi Cox menunjukkan terdapat peningkatan risiko kanker payudara pada pembawa mutasi BRCA1/2 yang pernah menggunakan kontrasepsi oral (*adjusted hazard ratio* HR= 1,47; CI 95% 1,16 hingga 1,87). Tetapi studi tersebut tidak menemukan bukti bahwa perempuan pembawa mutasi BRCA1/2 yang sedang menggunakan kontrasepsi oral memiliki risiko kanker payudara yang lebih tinggi dibandingkan perempuan mantan pengguna kontrasepsi oral.

Menurut Brohet et al (2007), HR tidak bervariasi menurut waktu sejak berhenti menggunakan kontrasepsi oral dan usia mulai menggunakan. Tetapi penggunaan yang lebih lama, khususnya sebelum kehamilan aterm yang pertama berhubungan dengan peningkatan risiko kanker pada pembawa mutasi BRCA1/2. Untuk penggunaan kontrasepsi oral selama 4 tahun atau lebih, HR= 1,49 (CI 95% 1,05 hingga 2,11) pada pembawa BRCA1 dan HR= 2,58 (CI 95% 1,21 hingga 5,49) pada pembawa BRCA2. Studi

tersebut tidak menemukan bukti bahwa pembawa mutasi BRCA1/2 yang saat ini menggunakan kontrasepsi oral memiliki risiko lebih besar untuk terkena kanker payudara daripada pengguna kontrasepsi oral di masa lalu. Tetapi lama penggunaan kontrasepsi oral berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara pada pembawa mutasi BRCA1 dan BRCA2.

Hasil studi Brohet et al (2007) menguatkan hasil-hasil studi sebelumnya. Ursin et al (1997) melakukan studi berbasis populasi melibatkan 50 pasien muda kanker payudara berkebangsaan Yahudi Ashkenazi, penelitian dilakukan untuk meneliti apakah ada hubungan antara risiko kanker payudara dengan pemakaian kontrasepsi oral pada perempuan pembawa mutasi BRCA1/BRCA2. Hasil studi menyimpulkan bahwa pemakaian kontrasepsi oral meningkatkan risiko kanker payudara lebih banyak pada pembawa mutasi BRCA daripada bukan pembawa.

Haile et al (2006) melakukan studi kasus kontrol tentang efek pemakaian kontrasepsi oral terhadap risiko kanker payudara pada pembawa mutasi BRCA1 atau BRCA2. Studi tersebut meneliti 497 pembawa mutasi BRCA1 dan 307 pembawa mutasi BRCA2, berturut-turut 195 dan 128 di antaranya telah didiagnosis kanker payudara. Studi tersebut menganalisis data dengan menggunakan model regresi logistik tanpa syarat (*unconditional*), dengan mengendalikan pengaruh riwayat keluarga, hubungan saudara dan dibatasi pada subjek penelitian berusia di bawah 50 tahun. Studi tersebut menyimpulkan bahwa secara keseluruhan tidak terdapat peningkatan risiko kanker payudara pada pembawa mutasi BRCA1 atau BRCA2 yang menggunakan kontrasepsi oral minimal 1 tahun sebelum usia 50 tahun (OR 0,77; CI 95% 0,53 hingga 1,12). Bagi pembawa mutasi BRCA2, risiko kanker payudara mungkin meningkat pada perempuan yang menggunakan kontrasepsi oral lebih dari 5 tahun (OR 2,06; CI 95% 1,08 hingga 3,94).

Kasus kanker payudara juga banyak ditemukan di Propinsi Jawa Tengah. Berdasarkan Profil Kesehatan Propinsi Jawa Tengah tahun 2003, jumlah penderita kanker payudara menduduki urutan pertama dibandingkan dengan jumlah penderita kanker lainnya. Tabel 3 menyajikan insidensi kanker di Propinsi Jawa Tengah.

Tabel 3. Insidensi Kanker di Propinsi Jawa Tengah

Lokasi Kanker	Jumlah	% Dari
---------------	--------	--------

	Kasus	Total
Payudara	3593	43.91
Serviks (leher rahim)	2780	33.98
Hepar	1030	12.59
Paru	779	9.52

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi Surakarta merupakan salah satu rumah sakit umum daerah yang terletak di Kota Surakarta. Sebagai rumah sakit milik pemerintah Propinsi Jawa Tengah, RSUD Dr. Moewardi memberikan pelayanan kesehatan dan menerima rujukan pasien dari rumah sakit lain yang berada di luar Karesidenan Surakarta. Berdasarkan data keadaan morbiditas pasien rawat jalan dan rawat inap di rumah sakit, dapat diketahui bahwa jumlah pasien penyakit kanker payudara selalu mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Pada tahun 2005 jumlah kasus kanker payudara adalah 2821 kasus, tahun 2006 sebanyak 5141 kasus dan pada tahun 2007 sebanyak 6380 kasus. Dengan dilatari tingginya jumlah perempuan penderita kanker payudara, inkonsistensi hasil penelitian terdahulu dan penggunaan luas kontrasepsi oral pada perempuan usia subur, maka penulis mengusulkan untuk melakukan penelitian yang menghubungkan penggunaan kontrasepsi oral dan risiko kanker payudara pada perempuan Indonesia.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan kasus-kontrol yang menghubungkan antara kontrasepsi oral dengan kanker payudara yang kemudian dikontrol dengan beberapa factor perancu, yaitu usia, usia menarke dan riwayat keluarga. Populasi sasaran pada penelitian ini adalah perempuan yang telah mengalami menarke, sedangkan Populasi sumber (*source population*) baik untuk kasus maupun kontrol pada penelitian ini diambil dari pasien perempuan yang dirawat inap pada Bagian Bedah dan tercatat pada Rekam Medis RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Ukuran sampel diperkirakan dengan menggunakan rumus ukuran sampel untuk data yang akan dianalisis dengan model regresi logistik ganda (Hair et al, 1998 ; Murti, 2006), sebagai berikut:

N = 15 hingga 20 subjek per variabel independen

N = 4 variabel independen x 20 subjek penelitian
= 80 subjek penelitian.

Dalam penelitian ini, jumlah subjek penelitian yang diteliti adalah sebanyak 80 subjek dengan perbandingan 1 : 1 sehingga diperoleh :

Kelompok kasus = $\frac{1}{2} \times 80 = 40$ subjek

Kelompok kontrol = $\frac{1}{2} \times 80 = 40$ subjek

Sampel dalam penelitian ini diambil dengan menggunakan metode *Fixed Disease Sampling* yang merupakan prosedur pencuplikan berdasarkan status penyakit subyek, sedangkan status paparan subyek bervariasi mengikuti status penyakit subyek yang sudah *fixed* (Gerstman, 1998; Murti, 2006). Dalam penelitian ini, sampel yang digunakan adalah pasien rawat inap pada Bagian Bedah RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang mana kelompok kasus diambil dari pasien yang menderita kanker payudara dan kelompok kontrol diambil secara random dari pasien yang tidak menderita kanker payudara.

Hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral dan kanker payudara dianalisis dengan menggunakan studi regresi logistik ganda (Murti, 1997) sebagai berikut :

$$\ln \frac{p}{1-p} = a + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_4 X_4$$

Keterangan :

p = Probabilitas untuk mengalami kanker payudara

1-p = Probabilitas untuk tidak mengalami kanker payudara

a = Konstanta

b_1, \dots, b_4 = Konstanta regresi variabel bebas

X_1 = Penggunaan kontrasepsi oral

X_2 = Usia

X_3 = Usia menarke

X_4 = Riwayat keluarga

Ukuran hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral serta variabel independen lainnya dalam model regresi logistik dan kanker payudara diukur dengan menggunakan Odds Ratio (OR) dan Confidence Interval 95%. Odds Ratio = $\exp(b)$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Distribusi responden menurut penggunaan alat kontrasepsi oral

Pada 40 orang kasus kanker payudara yang ditemukan, terdapat 29 orang (72,5%) yang menggunakan alat kontrasepsi oral dan 11 orang (28,5%) yang tidak menggunakannya. Sedangkan pada 40 orang kontrol, terdapat 23 orang (57,5%) yang menggunakan alat kontrasepsi orang dan 17

orang lainnya (42,4%) tidak menggunakan kontrasepsi tersebut.

Distribusi responden menurut kategori usia

Frekuensi penderita kanker payudara meningkat menurut kategori usia. Frekuensi tertinggi terdapat pada kelompok usia 43 tahun ke atas, yaitu sebanyak 17 orang (42,5%), dilanjutkan usia 36-42 tahun sebanyak 10 orang (25%), diikuti usia 20-27 tahun sebanyak 7 orang (17,5%) dan terakhir usia 28-35 tahun sebanyak 6 orang (15%).

Distribusi menurut usia menarke

Berdasarkan hasil penelitian, diketahui bahwa kejadian kanker payudara lebih banyak dialami oleh perempuan yang mengalami menarke pada usia kurang dari 13 tahun yaitu sebesar 14 orang (35%). Hal ini lebih tinggi daripada wanita yang tidak mengalami kanker payudara yaitu 7 orang (17,5%). Sedangkan perempuan yang tidak menderita kanker payudara lebih banyak yang mengaami menarke pada usia lebih dari 13 tahun, yaitu sebesar 33 orang (82,5%).

Distribusi menurut riwayat keluarga

Jumlah responden penderita kanker payudara yang memiliki riwayat keluarga dengan kanker payudara lebih besar daripada responden yang tidak memiliki riwayat keluarga tentang kanker payudara. Namun perbedaan tersebut tidak signifikan. Penderita kanker payudara yang memiliki riwayat keluarga tentang penyakit tersebut yaitu sebesar 7,5%, sedangkan pada kelompok control sebesar 5,0%

Hasil analisis regresi logistik ganda

Hasil analisis regresi logistik ganda tentang hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral dan kanker payudara dengan mengontrol pengaruh umur, usia menarke dan riwayat keluarga. Penggunaan kontrasepsi oral meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara 2 kali lebih besar daripada tidak menggunakan kontrasepsi oral, meskipun hubungan tersebut secara statistik tidak signifikan (OR=2.20; CI95% 0.78-6.21). Di samping itu, diketahui bahwa risiko kanker payudara meningkat dengan bertambahnya usia. Responden pada kategori usia 28 hingga 35 tahun memiliki risiko terkena kanker payudara 1.3 kali lebih besar daripada kategori usia 20 hingga 27 tahun, meskipun hubungan tersebut secara statistik tidak signifikan (OR=1.34; CI95% 0.30-5.92). Kategori usia 36 hingga 42 tahun memiliki risiko terkena kanker payudara 3 kali lebih besar daripada kategori usia 20 hingga 27 tahun, meskipun

hubungan tersebut secara statistik tidak signifikan (OR=3.10; CI95% 0.75-12.85). Sedangkan untuk kategori usia 43 tahun keatas memiliki risiko terkena kanker payudara 4 kali lebih besar daripada kategori usia 20 hingga 27 tahun dan hubungan tersebut secara statistik signifikan (OR=4.14; CI95% 1.18-14.49).

Usia menarke lebih dari 13 tahun memiliki risiko terkena kanker payudara setengah kali lebih rendah daripada usia menarke kurang dari 13 tahun, meskipun hubungan tersebut secara statistik tidak signifikan (OR=0.45; CI95% 0.14-1.37). Demikian pula dengan riwayat keluarga menderita kanker payudara yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara 1.2 kali lebih besar daripada yang tidak memiliki riwayat keluarga, tetapi hubungan tersebut secara statistik tidak signifikan (OR=1.23; CI95% 0.15-10.10).

Jumlah penderita kanker payudara selalu meningkat setiap tahunnya. Peningkatan tersebut juga terjadi pada RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Banyak faktor yang mempengaruhi peningkatan tersebut, salah satunya adalah penggunaan alat kontrasepsi oral.

Tabel 6. Hasil Analisis Regresi Logistik Ganda Tentang Hubungan Kontrasepsi Oral Dan Kanker Payudara, Dengan Mengontrol Pengaruh Umur, Usia Menarke Dan Riwayat Keluarga

Variabel	OR	p	Confidence Interval 95%	
			Batas bawah	Batas atas
Penggunaan kontrasepsi oral:				
- Tidak	1			
- Ya	2.20	0.138	0.78	6.21
Kategori umur:				
- 20-27 tahun	1			
- 28-35 tahun	1.34	0.700	0.30	5.92
- 36-42 tahun	3.10	0.120	0.75	12.85
- 43 tahun keatas	4.14	0.026	1.18	14.49
Usia menarke:				
- <13 tahun	1			
- ≥13 tahun	0.45	0.159	0.14	1.37

Riwayat keluarga:				
- Tidak	1			
- Ya	1.23	0.849	0.15	10.10

N= 80

Log likelihood= -49.75

Prob> Chi2= 0.077

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap pasien rawat inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta, diketahui bahwa pengguna alat kontrasepsi oral cukup tinggi yaitu lebih dari 50 persen responden yang diteliti. Penggunaan alat kontrasepsi oral dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara dua kali lebih besar daripada yang tidak menggunakan alat kontrasepsi oral. Hasil tersebut konsisten dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Gabrick et al (2000), bahwa penggunaan kontrasepsi oral berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya kanker payudara. Peningkatan risiko tersebut terjadi karena kontrasepsi oral mengandung hormon steroid yang terdiri atas hormon estrogen dan progesteron yang dapat merusak jaringan payudara jika digunakan secara terus menerus.

Usia penderita kanker payudara sangat bervariasi, namun hasil studi yang dilakukan oleh Mc Pherson et al (2000) menyebutkan bahwa perempuan dengan usia lanjut memiliki risiko yang lebih besar untuk terkena kanker payudara. Penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta juga memperoleh hasil yang sama, yaitu semakin bertambah usia semakin meningkat pula risiko terkena kanker payudara. Hal tersebut dikarenakan paparan hormon steroid oleh ovulasi sudah berlangsung cukup lama dan adanya kemungkinan penggunaan alat kontrasepsi oral dalam jangka waktu tertentu. Konsisten dengan hal itu, penelitian yang dilakukan oleh Kubba (2003) menyebutkan bahwa perempuan peri-menopause dan pasca menopause memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk menunjukkan reseptor estrogen dan progesteron positif sehingga lebih besar pula risiko untuk terkena kanker payudara.

Usia menarke dapat mempengaruhi terjadinya kanker payudara. Berdasarkan hasil penelitian, diketahui bahwa usia menarke yang dini dapat mempengaruhi peningkatan risiko terjadinya kanker payudara. Menarke pada usia kurang dari 13 tahun dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara setengah lebih besar daripada menarke pada usia lebih dari 13 tahun. Mc Pherson et al (2000) juga menyebutkan hasil yang sama

dalam studinya, bahwa perempuan yang mengalami menarke dini memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terkena kanker payudara. Peningkatan risiko pada usia menarke kurang dari 13 tahun terjadi karena stimulasi hormon steroid oleh ovulasi berlangsung dalam waktu yang lebih lama daripada menarke pada usia kurang dari 13 tahun. Hormon steroid tersebut yang akan bermutasi dan menimbulkan kerusakan gen sehingga terjadi kanker payudara.

Demikian pula dengan riwayat keluarga, perempuan yang memiliki riwayat keluarga menderita kanker payudara akan memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terkena kanker payudara daripada perempuan yang tidak memiliki riwayat keluarga dengan penyakit tersebut. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, riwayat keluarga menderita kanker payudara akan meningkatkan risiko 1.2 kali lebih besar daripada riwayat keluarga yang tidak menderita kanker payudara. Studi yang dilakukan oleh Ursin et al (1997) menghasilkan kesimpulan yang sama, yaitu riwayat keluarga dengan kanker payudara dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit tersebut jika pembawa mutasi menggunakan kontrasepsi oral. Risiko terjadinya kanker payudara meningkat karena pembawa mutasi akan menurunkan sifat genetiknya kepada keturunan tingkat pertamanya. Berbeda hal dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Haile et al (2006), bahwa tidak terjadi peningkatan risiko pada pembawa mutasi yang menggunakan kontrasepsi oral dalam kurun waktu minimal 1 tahun. Hal itu dimungkinkan karena penggunaan kontrasepsi oral belum terlalu lama, diasumsikan dapat meningkatkan risiko jika menggunakan kontrasepsi oral selama lebih dari 5 tahun.

Hasil penelitian tentang kanker payudara, kontrasepsi oral, usia, usia menarke dan riwayat keluarga yang telah dianalisis merupakan hasil yang valid dengan nilai kemaknaan secara keseluruhan (log likelihood) yang mendekati signifikan. Selain itu, parameter yang digunakan untuk membedakan data dengan keadaan yang sebenarnya menunjukkan angka yang mendekati angka 0 yang berarti bahwa data yang telah dikumpulkan dan dianalisis merupakan data yang baik dan benar-benar menunjukkan yang keadaan yang sebenarnya.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ada hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral dengan peningkatan risiko kanker payudara, tetapi hubungan tersebut secara statistik

tidak signifikan ($p=0,138$). Setelah memperhitungkan pengaruh usia, usia menarke dan riwayat keluarga, diketahui bahwa perempuan pengguna kontrasepsi oral memiliki risiko dua kali lebih besar daripada perempuan yang bukan pengguna kontrasepsi oral untuk mengalami kanker payudara (OR=2.20; CI95% 0.78-6.21). Berdasarkan Penelitian ini, maka dapat peneliti sarankan :

1. Bagi masyarakat, terutama bagi perempuan dapat mengurangi risiko terjadinya kanker

payudara dengan melakukan berbagai upaya pencegahan dan pemeriksaan dini payudara secara berkala.

2. Bagi perusahaan pembuat kontrasepsi oral, supaya melakukan pengembangan kontrasepsi oral yang dapat mengurangi risiko kanker payudara.
3. Bagi peneliti lain, dapat menambah jumlah sampel agar lebih mampu untuk menunjukkan hubungan statistik yang signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, et al. 2007. *Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk In The International BRCA1/2 Carrier Cohort Study: A Report From EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and The IBCCS Collaborating Group*. Diakses: 10 April 2008. <http://www.breastcancer.com/internet/html>
- Gabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, et al. 2000. *Risk of Breast Cancer With Oral Contraceptive Use In Women With a Family History of Breast Cancer*. Diakses: 10 April 2008. <http://www.breastcancer.com/about-oral-contraceptive-35k>
- Haile RW, Thomas DC, et al. 2006. *BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers, Oral Contraceptive Use, and Breast Cancer Before Age 50*. Diakses: 2 Mei 2008. <http://www.globalresearch.ca/index.php?contextva%26aid=8785>
- Healthlink (2008). *Symptoms and Diagnosis of Breast Cancer*. Diakses: 2 Mei 2008. <http://www.healthlink.mcw.edu/article/930766829.html>
- Kubba AA (2003). *Breast cancer and the pill*. *Journal of the Royal Society of Medicine*. Diakses: 2 Mei 2008. <http://www.cancer.ca/ccs/internet/standard/html>
- Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HT, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, et al. 2002. *Oral Contraceptives and The Risk of Breast Cancer*. Diakses: 10 April 2008. <http://www.health.cancer.gov/breast/contraceptive/html-25k>
- Mardiana L. 2004. *Kanker Pada Wanita Pencegahan dan Pengobatan Dengan Tanaman Obat*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. 2000. *ABC of Breast Disease: Breast Cancer – Epidemiology, Risk Factors, and Genetics*. Diakses: 10 April 2008. <http://www.ucsfhealth.org/adult/bmj/cancer/breast/conditions/signs.html> - 35k
- Murti B. 2006. *Desain dan Ukuran Sampel Untuk Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif Di Bidang Kesehatan*. Yogyakarta: UGM Press.
- National Breast Cancer. 2008. *Breast Cancer Symptoms and Signs*. Diakses: 2 Mei 2008. <http://www.nationalbreastcancer.org/about-breast-cancer/breast-cancer-symptoms-25k>
- University of Wisconsin (2008). *Breast Cancer Myth and Science*. Diakses Mei 2008. <http://www.son.wisc.edu/ce/programs/asynch/bccd/BrCa1/1-3-pathogenesis.htm>
- Ursin G, Henderson BE, et al. 1997. *Does Oral Contraceptive Use Increase the Risk of Breast Cancer in Women with BRCA1/BRCA 2 Mutations More Than in Other Women*. Diakses: 2 Mei 2008. <http://www.breastcancer.org/contraceptive-oral/html-35k>