

# fk

*by* Adib Ilham

---

**Submission date:** 19-Dec-2022 12:34PM (UTC+0700)

**Submission ID:** 1984294308

**File name:** Skripsi\_ADIB\_ILHAM\_YS\_Alhamdulillah\_Selesai\_ya.docx (1.3M)

**Word count:** 10773

**Character count:** 67196

**STUDI LITERATUR**  
**ANALISA KETERKAITAN INTAKE ASAM FOLAT DAN ISOFLAVONE**  
**TERHADAP KEJADIAN KANKER PAYUDARA PADA WANITA**

**SKRIPSI**

Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



**Oleh:**

**ADIB ILHAM YOGA SUBEKTI**

**NPM : 17700109**

**PROGRAM STUDI S1 PENDIDIKAN DOKTER**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS WIJAYA KUSUMA SURABAYA**

**2022**

**HALAMAN PERSETUJUAN**

**ANALISA KETERKAITAN INTAKE ASAM FOLAT DAN ISOFLAVONE  
TERHADAP KEJADIAN KANKER PAYUDARAH PADA WANITA**

**SKRIPSI**

**Diajukan Untuk Salah Satu Syarat Guna  
Meraih Gelar Sarjana Kedokteran**

**Oleh:**

**ADIB ILHAM YOGA SUBEKTI**

**NPM : 17700109**

**Menyetujui untuk diuji pada tanggal : Desember 2022**

**Pembimbing ,**

**Penguji,**

**Pratika Yuhyi Hernanda, dr, MSc., PhD  
NIK: 08408-ET**

**Dr. Ibrahim Njoto, dr., MHum., MKed  
NIK: 02357-ET**

## 8 KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas berkat, rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan Proposal Skripsi dengan berjudul **ANALISA KETERKAITAN INTAKE ASAM FOLAT DAN ISOFLAVONE TERHADAP KEJADIAN KANKER PAYUDARAH PADA WANITA**. Dalam hal ini, penulis mendapatkan bantuan dan dorongan dari berbagai pihak, oleh sebab itu penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Kepada Allah SWT yang telah memberikan hikmah dan hidayahnya sehingga saya bisa menyelesaikan skripsi saya yang berat ini
2. Prof. Dr. Suhartati, dr., MS, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis menimba atau menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
3. Pratika Yuhyi Hernanda, dr, MSc., PhD sebagai dosen pembimbing yang sudah memberikan arahan, bimbingan serta dorongan dalam menyelesaikan proposal skripsi saya ini.
4. Dr. Ibrahim Njoto, dr., MHum., MKed sebagai dosen penguji yang sudah memberikan arahan, bimbingan serta dorongan dalam menyelesaikan proposal skripsi saya ini.
5. Sekretariat Proposal dan Tim Pelaksana Tugas Akhir yang telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan proposal skripsi dengan baik hati
6. Ibu, bapak serta kaka saya yang telah membantu saya dalam usaha maupun doa sehingga bisa menyelesaikan proposal skripsi saya.
7. Kepada Arsyad Rizaldi, Bayu S, Vini Suci, Ria Fajri dan Hildya A teman-teman saya membantu dalam hal apapun serta berbagai pihak yang sudah membantu proses penyusunan Tugas Akhir ini.

Penulis menyadari bahwa proposal skripsi ini belum sempurna. Hal ini dikarenakan keterbatasan kemampuan penulis, selanjutnya diharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi kesempurnaan di masa depan.

## DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN PERSETUJUAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	iv
DAFTAR GAMBAR .....	ivi
DAFTAR DIAGRAM .....	ivii
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan masalah .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian .....</b>	<b>3</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Payudara .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1.1 Anatomi Payudara .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1.2 Fisiologi Payudara .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2 Kanker Payudara .....</b>	<b>9</b>
<b>2.2.1 Definisi Kanker Payudara .....</b>	<b>9</b>
<b>2.2.2 Etiologi Kanker Payudara .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.3 Patofisiologis Kanker Payudara .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.4 Faktor Resiko Kanker Payudara .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2.4.1 Faktor Reproduksi .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2.4.2 Faktor Endokrin (Hormon) .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.4.3 Faktor Genetik .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.4.4 Faktor Nutrisi .....</b>	<b>19</b>
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1 Metode Penelitian .....</b>	<b>24</b>
<b>3.2 Kerangka Pendekatan Masalah .....</b>	<b>25</b>
<b>3.3 Metode Pengumpulan Data .....</b>	<b>26</b>
<b>3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....</b>	<b>27</b>
<b>3.5 Tahapan Literature review .....</b>	<b>28</b>
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>249</b>

4.1 Hasil Pencarian .....	24
4.1.1 Tabel Penelitian Terdahulu Keterkaitan Intake Asam Folat Terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita .....	30
4.1.2 Jurnal Penelitian Terdahulu Keterkaitan Isoflavone Terhadap Kejadian Kanker Payudara .....	33
4.1.3 Hasil Tabel Penelitian Terdahulu Keterkaitan Asam Folat terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita .....	36
4.1.4 Hasil Tabel Penelitian Terdahulu Keterkaitan Isoflavone Terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita .....	38
4.2 Pembahasan .....	40
4.2.1 Keterkaitan Intake Asam Folat Terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita .....	40
4.2.2 Keterkaitan Intake Isoflavone Terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita .....	44
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	49
5.1 Kesimpulan .....	249
5.2 Saran .....	50
5.2.1 Bagi Masyarakat .....	50
5.2.2 Bagi Peneliti .....	50
5.2.3 Bagi Institusi .....	51
DAFTAR PUSTAKA .....	53

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar II. 1</b> Anatomi Payudara (Nahak, Berek, dan Fouk, 2019).....	5
<b>Gambar II. 2</b> (A) Anatomi Payudara. (B) Area – area Payudara, termasuk tail of spence (Aziza dan Wiriatarina, 2016).....	6
<b>Gambar II. 3</b> Empat Kuadran Payudara. (Dashner, 2012).....	7
<b>Gambar II. 4</b> Drainase Limfatik Payudara (Azis dan Wiriatarina, 2016) .....	8
<b>Gambar III. 1</b> Diagram Pendekatan Masalah.....	255
<b>Gambar III. 2</b> Bagan Alir Pendekatan Masalah Analisis Hubungan Antara Faktor Diet/Nutrisi Terhadap Penyakit Kanker Payudara .....	288
<b>Gambar IV. 1</b> Hasil Pencarian dan Pemilihan Literatur.....	259
<b>Gambar IV. 2</b> Analisis CART Polimorfisme Genetik IGF-1 dan IGFBP-3 dan Faktor Lingkungan di Antara Wanita Pasca Menopause.....	47

## DAFTAR DIAGRAM

<b>Gambar III. 1</b>	Diagram Pendekatan Masalah.....	25
<b>Gambar III. 2</b>	Bagian Alur Pendekatan Masalah keterkaitan antara intake asam folat dan isoflavone terhadap kejadian kanker payudara pada wanita.....	28

14  
**BABI**  
**PENDAHULUAN**

**1.1 Latar Belakang**

Kanker di berbagai belahan dunia merupakan penyebab mortalitas paling tinggi dan salah satu penyakit tidak menular. Kematian populasi penduduk dunia tercatat 8,2 juta pada tahun 2012 (kurang lebih 22% dari total jumlah kematian *non communicable disease*) disebabkan oleh kanker. Negara berkembang ditemukan kejadian kanker melebihi 70%, jumlah penderita kanker pada tahun 2030 diprediksi akan meningkat menjadi 11,5 juta kematian (Ariani dan Wibawa, 2018).

Masalah kesehatan masyarakat di Amerika Selatan, Afrika dan Asia salah satunya adalah kanker payudara karena kurangnya perawatan yang sesuai, kurangnya informasi tentang kanker payudara dan kurangnya diagnosis dan pengobatan yang tepat waktu. Diperkirakan pada tahun 2025 lebih dari 19,3 juta wanita, dengan mayoritas dari Afrika Sub-Sahara, akan berisiko terkena kanker payudara dan bertanggung jawab atas 1 dari 4 kanker yang didiagnosis dan 1 dari 5 kematian akibat kanker pada wanita (Kumie *et al.*, 2020).

Diet dan pola makan mempengaruhi keberhasilan hidup pasien kanker, meskipun perhatian terhadap hal itu masih jarang dilakukan. Keberhasilan hidup seseorang dari penyakit kanker akan memotivasi dirinya sendiri untuk mengubah pola makan, namun bukti-bukti sebagai landasan pemberian saran-

saran yang baik tentang pola makan dan diet sangat sedikit, padahal bukti tersebut bisa mencegah rekurensi penyakit kanker dan efektif meningkatkan kualitas hidup (Cahyariani dan Adi, 2016).

Efek positif dan resiko negatif terhadap perkembangan sel-sel kanker didapatkan dari makanan yang masuk ke dalam tubuh. Senyawa heterosiklik amin adalah hasil pemrosesan dari pemasakan, aflatoxin, senyawa polisiklik aromatik hidrokarbon, alkohol dan N-nitosamin memiliki peran sebagai mutagen, bahkan tingginya aktivitas konsumsi lemak dan kalori berdampak pada resiko kanker meningkat. Hasil penelitian Fitriyaningsih *et al.* (2016) menemukan ada hubungan pola makan tidak baik terhadap peningkatan risiko kanker payudara. Pola makan tidak baik diantaranya mengkonsumsi daging terlalu sering, mengkonsumsi daging olahan maupun daging yang diawetkan, makanan tinggi lemak dan makanan manis berdampak meningkatkan risiko kanker payudara.

Salah satu nutrisi yang terkandung dalam makanan adalah asam folat. Manfaat asam folat antara lain untuk kesehatan kehamilan berfungsi sebagai pencegahan janin lahir cacat. Manfaat folid acid lainnya yaitu membantu tubuh untuk memproses berlangsungnya metabolisme protein, selanjutnya membantu membangun sel-sel darah merah yang sehat, bahkan memudahkan dalam penurunan kadar homocysteine (asam amino penyebab peningkatan resiko penyakit jantung). Asam folat bahkan mampu meningkatkan kesehatan kulit dan daya ingat (Manshadi *et al.*, 2014). Ditemukan dalam penelitian terbaru menyatakan kadar asam folat meningkat terlalu tinggi bisa memunculkan

masalah berupa kanker payudara, dengan demikian harus dilakukan pemantauan kadar konsumsi asam folat. Pencegahan asam folat berlebih, sebaiknya mengkonsumsi kadar maksimum asam folat sebanyak 1000 mikrogram (Manshadi *et al.*, 2014).

Kandungan isoflavon dalam makanan juga berperan dalam kejadian kanker payudara. Apabila isoflavon dikonsumsi oleh tubuh, dapat dibuktikan <sup>1</sup> secara *in situ* bahwa isoflavon terjadi aksi inhibisi tirosin kinase dengan menghambat perkembangan dan pertumbuhan sel, hal ini bisa digunakan untuk mencegah kanker (Karyasa *et al.*, 2014).

Berdasarkan latar belakang ini peneliti tertarik melakukan studi literatur tentang keterkaitan intake antara asam folat dan isoflavon <sup>8</sup> terhadap kejadian kanker payudara pada wanita.

## 1.2 Rumusan masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sejauh mana keterkaitan intake asam folat dan isoflavone <sup>8</sup> terhadap kejadian kanker payudara pada wanita berdasarkan studi literatur?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa keterkaitan intake asam folat dan isoflavone <sup>8</sup> terhadap kejadian kanker payudara pada wanita.

## 2. Tujuan Khusus

- a. Untuk menganalisa keterkaitan intake asam folat terhadap kejadian kanker payudara pada wanita
- b. Untuk menganalisa keterkaitan intake isoflavone terhadap kejadian kanker payudara pada wanita

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu tentang keterkaitan intake asam folat dan isoflavone terhadap kejadian kanker payudara pada wanita.

#### 2. Manfaat Praktis

##### a. Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu peneliti keterkaitan intake asam folat dan isoflavone terhadap kejadian kanker payudara pada wanita.

##### b. Bagi Masyarakat

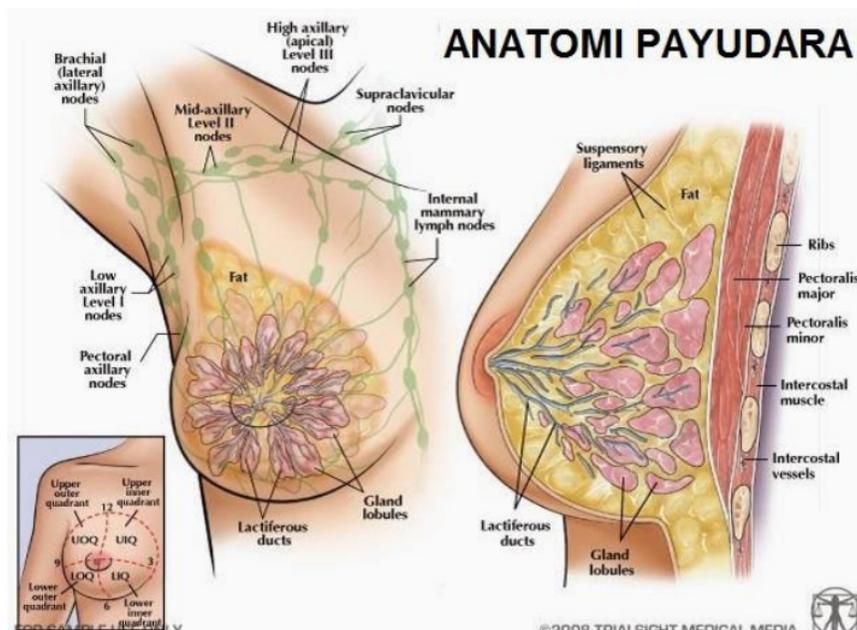
Sebagai sumber informasi mengenai keterkaitan intake asam folat dan isoflavone terhadap kejadian kanker payudara pada wanita.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

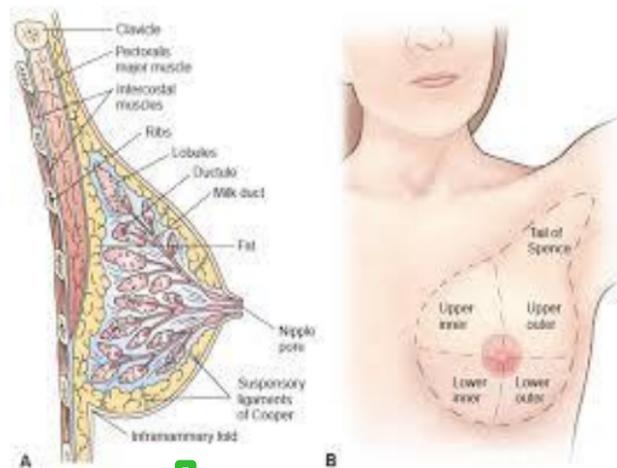
#### 2.1 Payudara

##### 2.1.1 Anatomi Payudara



Gambar II. 1 Anatomi Payudara (Nahak, Berek, dan Fouk, 2019)

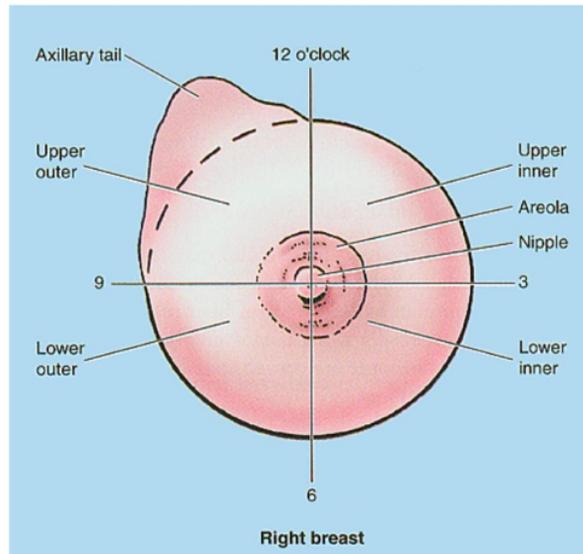
Letak payudara berada di dalam fascia superficialis dinding rongga dada di atas musculus pectoralis major dan dibentuk secara stabil oleh ligamentum suspensorium. Payudara dewasa terletak di masing-masing sisi sternum dan meluas setinggi diantara costa ke dua dan ke enam secara vertikal dan antara tepi sternum sampai linea aksilaris media secara horizontal (Aziza dan Wiriatarina, 2016).



**Gambar II. 2** (A) Anatomi Payudara. (B) Area – area Payudara, termasuk tail of spence (Aziza dan Wiriatarina, 2016)

Ketebalan payudara berkisar antara 5 - 7 cm dan ukuran diameter payudara antara 10 sampai dengan 12 cm. Payudara adalah bagian dari sistem reproduksi, kelenjar kulit yang sangat penting. Kelenjar ini tumbuh menjadi payudara dan dipengaruhi hormon progesteron dan estrogen. Letaknya dibawah kulit dan diatas otot dada. Berat payudara orang dewasa sekitar 200 gram, dan sisi kanan lebih kecil daripada sisi kiri. Payudara akan membesar selama kehamilan dan beratnya mencapai 600 gram, sedangkan ibu menyusui akan memiliki berat hingga 800 gram (Ariani dan Sofi, 2015; Pane, 2019)

Payudara memiliki struktur yang terbagi menjadi tiga bagian meliputi corpus mammae, jaringan subkutan dan kulit. Corpus mammae meliputi stroma dan parenkim. Struktur yang mencakup duktus (duktus laktiferus), lobus, ductulus (ductuli), serta alveoli disebut sebagai parenkim. Struktur duktulus dan duktus mengarah ke papilla. (Bakara dan Fikawati, 2018)



**Gambar II. 3** Empat Kuadran Payudara. (Dashner, 2012)

Pembuluh darah pada payudara terbagi menjadi 2 (Aziza dan Wiriatarina, 2016), ialah:

a. Suplai Arterial Payudara:

1) Arteria thoracoacromialis dan arteria thoracica lateral, cabang-cabang arteria axillaris.

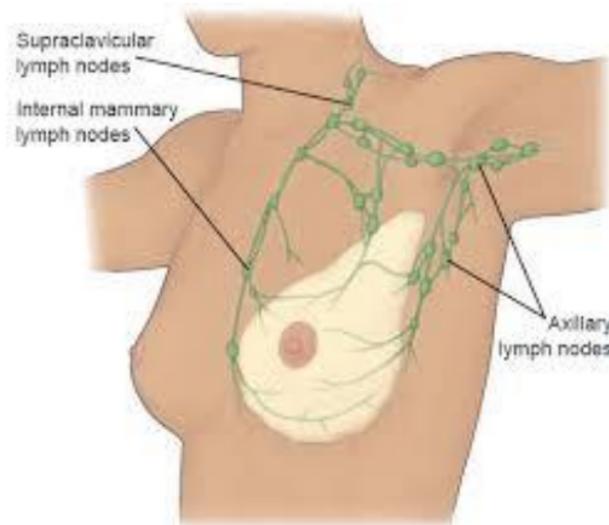
2) <sup>5</sup> Cabang **mammaria medial** mencakup **cabang perforantes dan cabang intercostalis anterior** yang terdapat di **arteria thoracica interna**, dan asalnya dari **arteria subclavia**.

<sup>5</sup> 3) **Arteria intercostalis posterior**, cabang aorta thoracica di **spatium intercostale II, III, dan IV**.

b. **Drainase vena payudara** paling utama menuju **ke vena axillaris**, tapi ada **beberapa drainase** yang menuju **ke vena thoracica interna**.

**Drainase limfatik payudara penting** karena berperan **pada metastasis sel - sel kanker**. Aliran limfatik masuk ke **plexus lymphaticus subareolar** dari

putting, lobuli glandulae dan areola. Diawali plexus (Aziza dan Wiriatarina, 2016)



**Gambar II. 4** Drainase Limfatik Payudara (Azis dan Wiriatarina, 2016)

### **2.1.2 Fisiologi Payudara**

Tiga macam perubahan pada payudara dipengaruhi oleh hormon (Rahayu, 2016), sebagai berikut:

- a. Diawali masa kehidupan anak melewati pubertas, fertilitas mencapai klimakterium dan menopause. Duktus akan berkembang dan timbulnya asinus disebabkan oleh pengaruh progesteron dan estrogen yang dipengaruhi hormon hipofise serta ovarium yang dimulai sejak masa pubertas.
- b. Perubahan sesuai dengan daur menstruasi. Menjelang menstruasi, payudara menjadi tegang dan nyeri yang berlangsung selama beberapa hari dan begitu menstruasi mulai semuanya akan berkurang. Payudara akan membesar kira-kira hari kedelapan saat menstruasi dan akan terjadi pembesaran maximal pada beberapa

hari sebelum menstruasi berikutnya, terkadang timbul benjolan yang nyeri dan tidak merata.

c. Pada masa kehamilan, payudara membesar karena epitel duktus lobul, duktus alveolus berproliferasi dan hipofise anterior memicu laktasi. Sel-sel alveolus, mengisi asinus akan memproduksi air susu yang kemudian dikeluarkan melalui duktus menuju ke puting susu.

## **2.2 Kanker Payudara**

### **2.2.1 Definisi Kanker Payudara**

Kanker payudara yaitu kelompok penyakit dimana beberapa sel jaringan payudara membelah dan berubah tidak terkontrol, secara umum akan menghasilkan massa dan benjolan. Kanker payudara didominasi dari kelenjar susu (lobulus) atau pada saluran yang menghubungkan puting susu dari lobulus (Atlanta, 2019).

Penyebab kanker payudara dikarenakan multifaktorial. Seperti faktor reproduksi dan hormon yang tidak seimbang, nutrisi, genetik, merokok, konsumsi alkohol, serta paparan kumulatif dalam jangka waktu lama terhadap kontaminan seperti heterosiklik amina maupun pestisida (Setiowati et al., 2016; Tabaga, Durry, dan Kairupan, 2015).

Kanker merupakan akibat terjadinya penurunan proses apoptosis sel penyakit tidak menular yang terus menerus dan tidak terkontrol, serta dapat merusak jaringan yang berada disekitarnya dan menjalar ketempat yang jauh dari asalnya yang di sebut sebagai metastasis (Arafah dan Notobroto, 2017; Utami, Anggraini, dan Anisa, 2019). Kanker payudara merupakan suatu

penyakit dimana terjadi pertumbuhan sel, yang di akibatkan oleh karena adanya onkogen sel yang normal menjadi sel kanker pada jaringan payudara (Palu dan Nurdin, 2014).

Tumor di dalamnya terdapat satu kelompok sel yang dapat pecah dan menyebar ke bagian tubuh yang lain. Sel yang menyebar ke bagian tubuh lainnya dinamakan metastases. Tumor dengan sifat ganas bisa menyusup dan menyerang bahkan menghilangkan jaringan tubuh yang sehat (CancerHelps, 2010; Purnomo, 2009). Karsinoma merupakan jenis sel kanker yang bersifat ganas dan berasal dari setiap jenis sel pada tubuh manusia (Arafah dan Notobroto, 2017).

Kanker payudara merujuk pada pertumbuhan serta perkembangbiakan sel abnormal yang muncul pada jaringan payudara (Purnomo, 2009). Setelah kanker serviks, kanker payudara (*Carcinoma mammae*) adalah kanker yang ditakuti wanita. Pada prinsipnya, kanker payudara merupakan tumor ganas dari saluran kelenjar, kelenjar kulit dan jaringan di luar rongga dada (Zurazika, Hidayati, dan Utami, 2019).

Payudara pada dasarnya terdiri dari 2 tipe jaringan, yaitu jaringan glandular (kelenjar) dan jaringan stromal (penopang). Tanpa disadari sel kanker payudara mampu bersembunyi di dalam tubuh selama bertahun-tahun dan tiba-tiba aktif menjadi tumor ganas atau kanker (Siegel, Miller, dan Jemal, 2016).

Kanker payudara sebagian besar berasal dari duktus laktiferi (kanker duktal) dan yang lainnya berasal dari kelenjar (kanker lobular) (Siegel et al., 2016).

### **8** 2.2.2 Etiologi Kanker Payudara

Penyebab kanker payudara adalah multifaktorial. Paparan kumulatif dalam jangka waktu yang lama dan faktor reproduksi serta ketidak seimbangan hormon, nutrisi, genetik, konsumsi alkohol, merokok terhadap kontaminan seperti heterosiklik amina ataupun juga pestisida (Tabaga *et al.*, 2015).

### **8** 2.2.3 Patofisiologi Kanker Payudara

Duktus atau lobus payudara yang dibatasi proliferasi keganasan sel epitel merupakan gambaran dari kanker payudara yang pada awalnya terdapat hanya hiperplasia sel dengan perkembangan sel – sel yang atipikal. Sel – sel ini kemudian menjadi karsinoma in situ serta menginvasi stroma. Pertumbuhan satu sel menjadi massa yang besar membutuhkan waktu 7 tahun bagi kanker untuk dapat di palpasi (berdiameter kurang lebih 1 cm). Sekitar 25% kanker payudara sudah mengalami metastasis pada ukuran tersebut (Aziza dan Wiriatarina, 2016; Price dan Wilson, 2006).

Dengan invasi langsung ke parenkim payudara penyebaran kanker payudara terjadi pada duktus mamaria, kulit permukaan bahkan meluas pada jaringan limfatik payudara. Melibatkan kelenjar getah bening regional antara lain mamaria interna, aksilaris, dan kelenjar supraklavikular (Aziza dan Wiriatarina, 2016; Price dan Wilson, 2006).

Karena protoonkogen terjadi transformasi dan rusak serta supressorgen mengakibatkan cetakan protein berubah dari semula telah diprogram, sehingga muncul sel kanker. Oleh sebab itu pada proses translasi dan transkripsi gen terjadi kekeliruan, maka terjadi proses pembentukan protein abnormal yang tidak terkendali dan tidak terkoordinasi pada pertumbuhan dan differensiasi sel. Tahapan pada terbentuknya sel kanker yang terdiri dari tahap inisiasi, promosi, dan progresi (Fagundes, Glaser, Malarkey, dan Kiecolt-Glaser, 2013):

a. Inisiasi

Proses awal ketika perubahan sel normal menjadi premaligna. Karsinogen sebagai mutagen merupakan zat penyebab munculnya mutasi gen. Proses inisiasi karsinogen bereaksi dengan DNA yang memproduksi jumlah protein yang lebih banyak dan memunculkan amplifikasi gen. Mutagen merupakan inisiator karsinogen pada proses inisiasi, hanya sekali paparan karsinogen, kondisi tersebut irreversibel dan permanen, prosesnya tidak merubah ekspresi gen (Fagundes, Glaser, Malarkey, dan Kiecolt-Glaser, 2013).

b. Promosi

*Ester phorbol* mencakup *12-Retinoyl Phorbol Acetat (RPA)* dan *Tetradeconyl Phorbol Acetat (TPA)* dikenal sebagai promotor. Pada tahap ini sel-sel yang telah mengalami mutasi atau sudah mengalami ketidakstabilan genom pada tahap inisiasi akan mengalami proses

seleksi yang terjadi ketika ada paparan faktor yang memicu replikasi sel. Sel yang telah mengalami akumulasi mutasi gen juga akan bereplikasi menimbulkan amplifikasi pada gen sehingga jumlahnya meningkat. Sifat dari promotor yaitu mengikuti kerja dari inisiator, perlu terkena paparan berulang-ulang, keadaan yang bisa reversibel, serta dapat mengubah ekspresi gen seperti hiperplasi, induksi enzim, induksi differensiasi. Pada tahap ini, sel yang abnormal masih dapat di hentikan, tetapi tidak dapat kembali menjadi normal (Fagundes, Glaser, Malarkey, dan Kiecolt-Glaser, 2013).

c. **Progresi**

Terjadi aktifasi, mutasi, atau hilangnya gen. Perubahan benigna menjadi premaligna dan maligna akan terjadi pada tahap ini. Ada 3 mekanisme dalam proses karsinogenesis yang terlibat (Fagundes, Glaser, Malarkey, dan Kiecolt-Glaser, 2013) :

1. Anti-onkogen atau gen supressor yang dapat mencegah timbulnya sel kanker,
2. Onkogen yang dapat menginduksi timbulnya kanker, dan
3. Gen modulator yang dapat mempengaruhi penyebaran kanker.

**2.2.4 Faktor resiko kanker payudara**

**2.2.4.1 Faktor Reproduksi**

Riwayat reproduksi sebelumnya, jarak dan durasi reproduksi berdampak paling besar terhadap penyakit ini, infertilitas dan rendahnya paritas, perlambatan menopause dan menarche dini menambah risiko perubahan kanker ovarium.

Insiden yang meningkat terhadap kanker ovarium pada wanita nulipara dan wanita lajang memperlihatkan ovulasi teratur dan tidak diselingi kehamilan, peningkatan predisposisi wanita bisa menjadi ganas.

#### 1. Usia menarche

Menunjukkan bahwa perempuan yang mengalami menstruasi sebelum 12 tahun lebih berisiko untuk terkena kanker payudara dibandingkan perempuan yang mengalami menstruasi pada usia 12 tahun atau lebih (Ahsani dan Machmud, 2019). Pengaruh usia menarche terhadap kanker payudara berkaitan durasi paparan hormon pada tubuh. Terlalu dini usia menarche perempuan disebabkan pengaruh dari faktor lingkungan, genetik, dan faktor gaya hidup sehingga menjadi pemicu menarche dini. Terjadi pergeseran usia menarche saat ini dengan kecenderungan lebih awal disebabkan perubahan pola konsumsi dan gaya hidup. Perempuan yang lebih awal mengalami menstruasi akan terpapar hormon progesteron dan estrogen lebih lama. Sehingga mempengaruhi proliferasi jaringan, khususnya jaringan payudara (Ahsani dan Machmud, 2019).

#### 2. Paritas

Berdasarkan kelahiran jumlah anak diperoleh semakin sedikit anak yang dilahirkan, maka terjadi peningkatan risiko kanker payudara. Hal tersebut ditunjang kepustakaan yang menyebutkan perempuan yang tidak pernah melahirkan anak mengalami peningkatan pada risiko pertumbuhan kanker payudara daripada perempuan yang pernah melahirkan anak (Tana, *et al.*, 2019).

Penelitian telah lama dilakukan terkait efek dari paritas (melahirkan dengan jumlah yang banyak) terhadap jumlah risiko kanker payudara. Penelitian metaanalisis melaporkan bahwa wanita dengan sekali melahirkan berisiko 30% lebih banyak menderita kanker daripada <sup>3</sup>wanita yang multipara (melahirkan lebih dari sekali). Paritas yaitu jumlah anak yang dimiliki responden. Pengelompokan paritas menjadi dua <sup>3</sup>kategori yaitu, tidak memiliki anak (nulipara) atau memiliki satu anak (primipara) dan memiliki lebih dari dua anak (multipara). Wanita yang tidak memiliki anak tidak pernah menyusui, sedangkan wanita menyusui menunjukkan kadar progesteron dan estrogen selalu rendah selama menyusui, dampaknya adalah penurunan pengaruh hormon tersebut terhadap proliferasi jaringan termasuk jaringan payudara (Sukmayenti dan Sari, 2018).

### 3. Menopause yang terlambat

Umur menopause ada kaitannya dengan durasi paparan hormon progesterone dan esterogen yang mempengaruhi proses proliferasi jaringan payudara. Penelitian-penelitian sebelumnya menyatakan wanita dengan menopause usia kurang dari 55 tahun berisiko 50% daripada wanita dengan menopause usia melebihi 55 tahun. Wanita dengan menopause usia melebihi 55 tahun berisiko lebih tinggi terkena kanker payudara 2,5 sampai 5 kali (Anggraini dan Ekawati, 2016).

### 4. Faktor Riwayat Menyusui

Menyusui dapat berpengaruh terhadap <sup>3</sup>tingkat estrogen dalam tubuh wanita, karena hormon estrogen wanita merupakan bahan utama penyebab kanker payudara. Kadar estrogen dapat turun karena aktivitas menyusui, dengan demikian risiko <sup>3</sup>wanita menderita kanker payudara cenderung menurun ketika wanita hamil

dan menyusui. Siklus menstruasi dapat ditekan dengan aktivitas menyusui, bahkan perubahan sel payudara juga disebabkan dari aktivitas menyusui yang membuat sel wanita lebih tahan terhadap mutasi sel terkait kanker (Priyatin, 2013).

Efek positif penurunan risiko kanker payudara dipengaruhi oleh waktu menyusui lebih lama, sehingga kadar hormon estrogen menurun dan bahan-bahan pemicu kanker dapat keluar selama proses menyusui, semakin lama waktu menyusui maka efek perlindungan terhadap kanker payudara semakin besar. Dengan demikian terjadi penurunan risiko kanker payudara apabila wanita sering menyusui dan dalam jangka waktu lama sekitar 2 tahun (Sukmayenti dan Sari, 2018). Penelitian Anggraini dan Ekawati (2016) menemukan bahwa risiko kanker menurun sebesar 4,3% tiap tahun pada wanita menyusui, dengan bertambah lamanya menyusukan anak maka paparan estrogen terhadap payudara berkurang dan menjadi faktor protektif terhadap risiko kanker payudara.

#### **2.2.4.2 Faktor Endokrin (Hormon)**

Telah diketahui bahwa faktor risiko yang penting dalam pertumbuhan kanker payudara pada wanita adalah paparan hormon endogen selama hidupnya (Anggarini, 2018).

##### **1. Kontrasepsi oral**

Penggunaan kontrasepsi hormonal paling banyak yaitu jenis pil dan suntikan. Kontrasepsi pil (oral) terbanyak digunakan yaitu perpaduan progesterone dan estrogen. Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral dalam waktu lama berisiko mengalami kanker payudara. Penggunaan kontrasepsi hormonal terlalu lama menyebabkan keseimbangan hormon estrogen dalam tubuh kacau atau

tidak teratur sehingga dampaknya adalah perubahan sel yang normal menjadi tidak normal. (Nasution, *et al.* 2018).

Penggunaan kontrasepsi oral melebihi 5 tahun akan meningkatkan risiko kanker payudara. Kontrasepsi oral merupakan kontrasepsi hormonal mengandung hormon steroid, hormon ini terdapat hormon progesteron dan estrogen yang bisa merusak jaringan payudara apabila dipakai terus-menerus. (Mørch, *et al.* 2017)

2. Terapi sulih hormone : pengertian dan keterangan sedikit ga harus banyak

Terapi Sulih Hormon (TSH) atau terapi hormon adalah terapi hormon estrogen yang bertujuan menghambat gejala menopause, untuk wanita yang masih memiliki uterus mengkombinasi terapi melalui pemberian estrogen supaya lapisan endometrium terlindungi. Pemberian estrogen secara oral, transdermal atau intravagina. Sedangkan pemberian progesteron bisa secara oral, transdermal maupun bersama alat intrauterine (Bayer Schering, Mirena). Pemberian regimen estrogen pada terapi hormon setiap hari, diselingi memberikan progesteron juga setiap hari. Tibolone merupakan obat steroid sintetis yang memiliki efek estrogenik, progesterogenik dan androgenik bisa dipakai untuk terapi hormon. Penggunaan TSH jangka panjang ternyata berdampak terhadap meningkatnya risiko kanker payudara (Suparman, 2014).

### **2.2.4.3 Faktor Genetik**

#### **1. Riwayat keluarga kanker payudara**

Faktor risiko kanker payudara salah satunya dari riwayat keluarga. Wanita dengan riwayat keluarga berrisiko dua kali menderita kanker payudara daripada wanita yang tidak memiliki riwayat keluarga. Penyebabnya adalah mutasi gen BRCA1 dan BRCA2, gen tersebut berkontribusi 90 persen memunculkan kanker ovarium pada keturunan penderita kanker ovarium, kemudian angka harapan hidup penderita pembawa gen mutasi BRCA1 dan BRCA2 mencapai 15%-60% sehingga diperlukan melakukan skrining kepada penderita pembawa gen mutasi BRCA1 dan BRCA2 (Eismann *et al.*, 2019).

#### **2. Riwayat keluarga kanker ovarium**

Penelitian Nindya dan Indrayanti (2015) menemukan adanya hubungan signifikan antara riwayat keluarga kanker ovarium dengan kejadian kanker payudara. Ada hubungan kanker ovarium dengan kanker payudara secara genetik yaitu kemunculan gen kanker payudara-ovarium pada kromosom 17q12- 21 (BRCA1) memperkuat timbulnya kanker ovarium dan payudara. BRCA2 (Breast Cancer gene two) letaknya di kromosom 13 sebagai pemicu kanker payudara. BRCA1 (Breast Cancer gene one) adalah gen supresor tumor yang memiliki peran terhadap perkembangan kanker ovarium dan payudara. Walaupun penyebab kanker payudara karena mutasi BRCA1 dan BRCA2, namun kecil sekali persentase insidensinya (Nindya dan Indrayanti, 2015).

#### 2.2.4.4 Faktor Nutirisi

##### 1. Konsumsi lemak (Tinggi Lemak)

Lemak dikonsumsi secara terus-menerus sebagai faktor risiko kanker payudara. <sup>3</sup> Konsumsi lemak jenuh berupa ayam goreng, daging, susu full cream keju, fast food, telur, mentega dan gorengan dapat meningkatkan risiko wanita terkena kanker payudara. Penelitian ini menyebutkan frekuensi paling tinggi lemak jenuh yang dikonsumsi responden jenisnya gorengan (nilai rata-rata 18,1), mentega (nilai rata-rata 14,1), dan telur (nilai rata-rata 13,1) (Maria *et al.*, 2017).

Hasil penelitian oleh Balasubramaniam *et al.* (2013), menunjukkan wanita dengan konsumsi lemak melebihi 30 g/hari berisiko 2,4 kali mengalami kanker payudara. Penelitian ini didukung Mohite *et al.* (2014) yang mengemukakan responden dengan kebiasaan mengkonsumsi lemak tambahan dalam diet berisiko 3,9 kali mengalami kanker payudara.

Hal ini menunjukkan wanita dengan kebiasaan pola konsumsi makanan berlemak membuat tubuh menghasilkan estrogen lebih banyak dan sebagai pemicu proses pembelahan sel tidak normal. Hasil dari senyawa lemak adalah radikal bebas sebagai pemicu sel kanker terus tumbuh. Penumpukan lemak dalam tubuh memengaruhi hormone, sehingga menjadikan pertumbuhan sel-sel tidak normal dan menjadi kanker, dengan demikian anjuran dari penelitian ini kepada para wanita disarankan menurunkan frekuensi mengkonsumsi makanan berlemak. Menurunkan frekuensi makanan berlemak menjadikan

tingkat estrogen lebih aman dan lebih rendah untuk beberapa tahun ke depan (Maria *et al.*, 2017).

## 2. Tinggi asam folat

Folat memainkan peran penting dalam sintesis DNA dan metilasi DNA yang penting untuk pemeliharaan integritas DNA dan regulasi ekspresi gen. Kekurangan folat dapat menyebabkan penipisan S-adenosilmetionin, perubahan metilasi DNA dan gangguan integritas genom dan proses perbaikan DNA yang secara kolektif dapat mengubah ekspresi gen penekan tumor kritis dan onkogen. Selama beberapa dekade terakhir, banyak studi epidemiologi telah dilakukan untuk mengevaluasi hubungan antara asupan folat atau kadar folat darah dan risiko kanker payudara. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa asupan folat yang tinggi atau kadar folat darah yang tinggi dapat mengurangi risiko kanker payudara, terutama bagi mereka yang mengonsumsi alkohol tinggi. Namun, penelitian lain tidak menemukan hubungan seperti itu (Chen *et al.*, 2014).

Hasil penelitian Chen *et al.* (2014) menunjukkan korelasi negatif yang signifikan antara tingkat asupan folat makanan dan risiko kanker payudara. Peningkatan diet asupan folat mengurangi risiko kanker payudara untuk wanita dengan tingkat asupan alkohol yang lebih tinggi, tetapi tidak bagi mereka dengan asupan alkohol yang lebih rendah. Tidak ada hubungan yang signifikan antara tingkat folat yang beredar dan risiko kanker payudara yang ditemukan ketika hasil dari 8 penelitian yang diidentifikasi dengan 5.924 peserta dikumpulkan.

Hasil penelitian Manshadi *et al.* (2014) menemukan bahwa intake asam folat yang sesuai kebutuhan dapat memperbaiki lesi dari kanker payudara. Namun jika berlebihan akan memperparah kanker payudara yang diderita. Hasil penelitian Chen *et al.* (2014) menemukan hasil yang berbeda Hasil penelitian Chen *et al.* (2014) menunjukkan korelasi negatif yang signifikan antara tingkat asupan folat makanan dan risiko kanker payudara. Peningkatan diet asupan folat mengurangi risiko kanker payudara untuk wanita dengan tingkat asupan alkohol yang lebih tinggi, tetapi tidak bagi mereka dengan asupan alkohol yang lebih rendah.

Penggunaan asam folat Menurut Shana J. Kim *et al* 2018, wanita yang menggunakan suplemen yang mengandung asam folat menurunkan risiko kanker payudara dripada wanita yang tidak pernah menggunakan kandungan suplemen asam folat OR= 0,45 (95%CI 0,25, 0,79; P=0,006). Sehingga dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa asupan asam folat bersifat menurunkan atau melindungi dari kanker.

### 3. Diet rendah serat

Diet tinggi serat juga sering menjadi pilihan bagi perempuan untuk menjaga berat badan. Bahkan, baru-baru ini penelitian menyebutkan bahwa diet tinggi serat bisa menurunkan peluang risiko terkena kanker payudara. Menurut Ruiz dan Hernandez (2014) konsumsi sayur dan buah memberikan jumlah serat yang dibutuhkan oleh tubuh. Konsumsi makanan tinggi serat dapat menurunkan 11% resiko kanker payudara.

#### 4. Fitoestrogen

Fitoestrogen (*phytoestrogen*) merupakan senyawa alami pada tumbuhan yang ditemukan dalam bermacam makanan nabati diantaranya sayuran, buah-buahan, kacang-kacangan, dan biji-bijian. Nama fitoestrogen asalnya dari kata “*phyto*” dalam bahasa Yunani artinya ‘tumbuhan’. Estrogen merupakan hormon pengatur fungsi tubuh pria dan wanita. Fitoestrogen bersifat nabati juga memiliki fungsi seperti estrogen pada manusia. Ketika mengkonsumsi fitoestrogen, tubuh akan memberikan respons seperti estrogen alami dari tubuh. Fitoestrogen dapat menekan dan melawan perkembangan sel kanker dan tumor, khususnya kanker payudara (Bilal *et al.*, 2014).

#### 5. Isoflavone

Kandungan isoflavon dalam makanan juga berperan dalam kejadian kanker payudara. Apabila <sup>1</sup> tubuh mengonsumsi isoflavon, secara *in situ* terbukti dari isoflavon terjadi aksi inhibisi tirosin kinase yaitu perkembangan dan pertumbuhan sel terhambat, hal tersebut bisa digunakan untuk mencegah penyakit kanker (Karyasa *et al.*, 2014).

Beberapa studi menunjukkan adanya keterkaitan antara intake asam folat dan isoflavone terhadap kejadian kanker payudara. Menurut Qi Xie *et al* 2013 konsumsi isoflavone dalam risiko kanker didapatkan penurunan pada wanita asia pascamenopause analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa OR= 0,46 (95% CI: 0,28-0,78) dibandingkan pada wanita barat pascamenopause OR= 1,00 (95% CI: 0,98- 1,02). Saat ini Konsumsi isoflavon

dapat dikaitkan dengan risiko kanker payudara menurun pada orang asia terutama wanita pascamenopause.

#### 6. Keterkaitan vitamin D

Vitamin D berperan luas terhadap tubuh, bukan hanya mengatur fosfat dan homeostasis kalsium untuk kesehatan gigi dan tulang, namun vitamin D bisa berperan penting dalam diferensiasi dan proliferasi sel, sistem syaraf, imunitas, mengurangi stress oksidatif, melindungi fungsi syaraf, sebagai antiinflamasi, anti kanker dan antimikroba (Michael *et al.*, 2018). Peran vitamin D yaitu menjadi anti-kanker dengan mekanisme sebagai antiproliferasi, menghambat angiogenesis, menginduksi apoptosis, meningkatkan diferensiasi, menurunkan inflamasi, metastasis dan menurunkan invasi (Edwards, 2015).

Prosedur kerja vitamin D untuk menginduksi apoptosis sel kanker menarik perhatian, disebabkan nilai apoptosis sel kanker menjadi indikator memprediksi respon sel kanker terhadap terapi. Penilaian tingkat apoptosis menggunakan indeks apoptosis. Apoptosis sel kanker dapat diinduksi oleh vitamin D. Hasil penelitian terdahulu menunjukkan efek apoptosis dari vitamin D memerlukan protein Bcl-2 family, dengan menekan protein anti-apoptosis dan melalui peningkatan protein pro-apoptosis (Al-Bahlani, *et al.*, 2017).

## **BAB III**

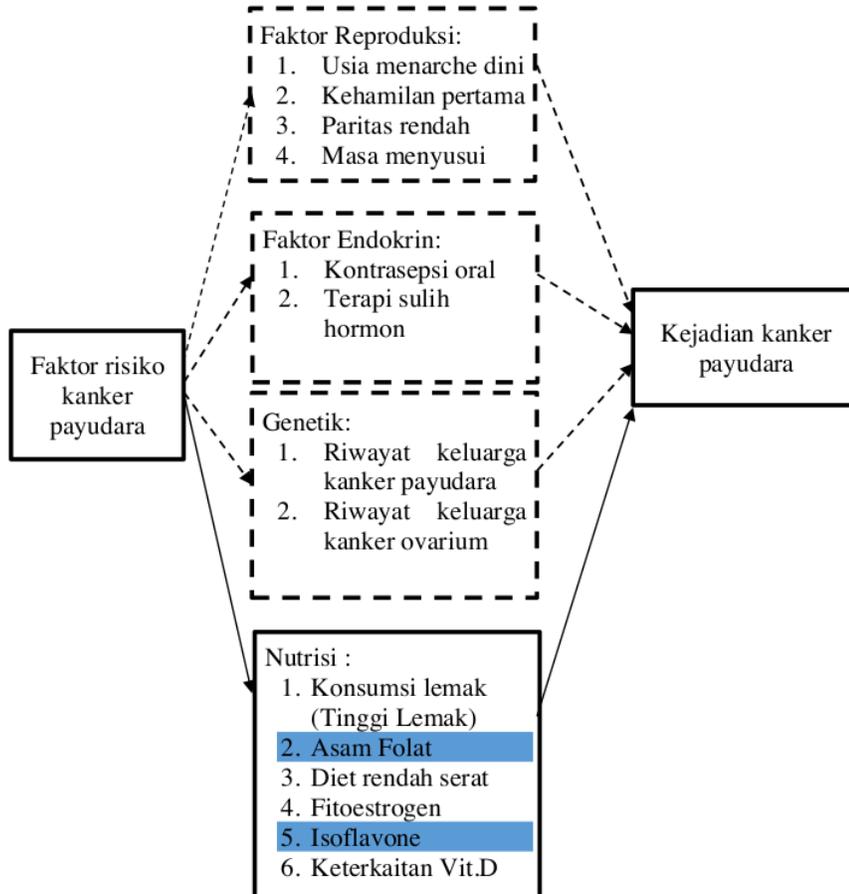
### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Metode Penelitian**

Metode *Literatur review* digunakan dalam penelitian ini. Literatur review adalah penelitian yang menggunakan penelitian terdahulu sebagai acuan untuk menyimpulkan hasil penelitian penelitian sekarang. Keunggulan dari penggunaan metode ini yaitu memudahkan peneliti membuat keputusan yang tidak memiliki banyak waktu mencari berbagai bukti primer yang jumlahnya sangat banyak dan menelitinya satu persatu.

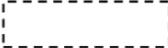
Penelitian ini bertujuan untuk ingin mengetahui apakah ada keterkaitan antara intake asam folat dan isoflavone terhadap kejadian kanker payudara pada wanita. Peneliti mengumpulkan referensi data jurnal penelitian ilmiah mengenai keterkaitan intake antara asam folat dan isoflavone terhadap kejadian kanker payudara pada wanita melalui penelusuran ilmiah pada rentang tahun 2012-2022 jurnal nasional dan internasional.

### 3.2 Kerangka Pendekatan Masalah



Gambar III. 1 Diagram Pendekatan Masalah

Keterangan:

-  : diteliti
-  : tidak diteliti

Berdasarkan kerangka pendekatan masalah diatas, studi literatur ini bertujuan untuk mengetahui tentang ada tidaknya keterkaitan intake antara

asam folat dan isoflavone terhadap kejadian kanker payudara pada wanita tersebut didapatkan dari data sekunder sebagai hasil penelitian berdasarkan penelitian terdahulu.

### **3.3 Metode Pengumpulan Data**

*Literature review* dimulai dari materi hasil penulisan secara sekuensi fokus dari paling relevan, relevan, dan cukup relevan. Penulis secara sistematis melakukan penelusuran jurnal penelitian yang dipublikasikan di internet menggunakan *search engine ProQuest, Google Scholar* dan *PubMed*, dengan menetapkan kata kunci pencarian sebagai berikut:

1. Asam folat
2. Isoflavone
3. Kanker payudara

Selanjutnya membaca abstrak, mengawali dengan memberikan penilaian terhadap masing-masing jurnal, apakah pembahasan masalah sudah sesuai kriteria yang akan dipecahkan. Mencatat beberapa poin penting dan relevansinya terkait permasalahan penelitian. Jika informasi berasal dari ide atau hasil penulisan yang dilakukan oleh orang lain maka untuk menjaga tidak terjebak dalam unsur plagiat, penulis hendaknya juga mencatat sumber informasi dan mencantumkan daftar pustaka. Membuat catatan, kutipan, atau informasi yang sistematis sehingga penulisan dengan mudah dapat mencari kembali jika sewaktu-waktu diperlukan (Munandar dan Wardaningsih, 2018).

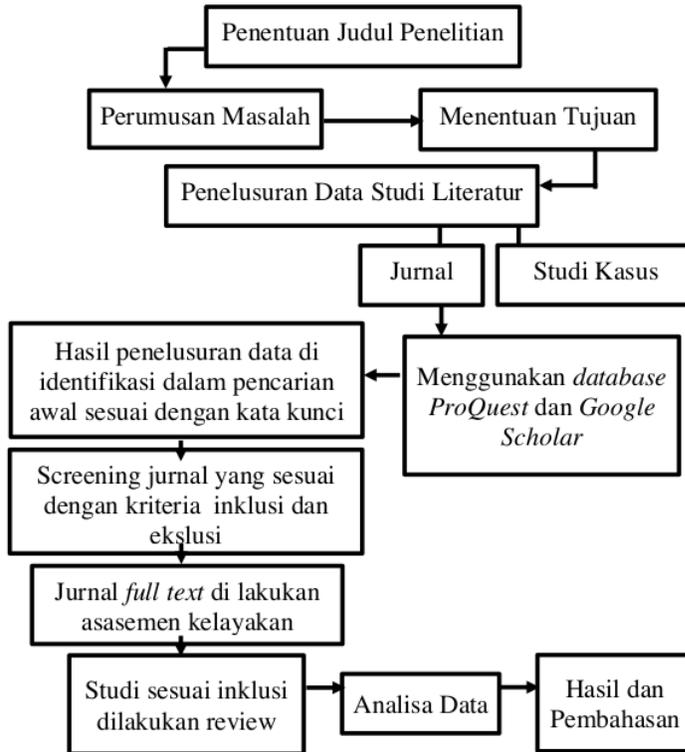
### 3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria *review* jurnal adalah artikel jurnal tanpa batasan bahasa dengan subyek manusia dewasa. Artikel atau jurnal yang dipilih sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi meliputi :

1. Kriteria Inklusi
  - a. Jurnal original research yang melibatkan odds ratio pada jurnal yang meneliti asupan asam folat / isoflavone dengan kejadian kanker payudara pada wanita.
  - b. Tidak membedakan berbagai kiteria subjek penelitian sesuai dengan sesuai dengan isi hasil penelitian jurnal original research
  - c. Jurnal dengan bahasa Inggris dan bahasa Indonesia.
  - d. Jurnal memiliki tahun terbit 10 tahun terakhir.
  - e. Jurnal yang dapat diakses/*download*
2. Kriteria Ekslusi
  - a. Jurnal yang di temukan tetapi bukan studi yang di inginkan.
  - b. Jurnal yang bukan *fulltext*
  - c. Jurnal review

### 3.5 Tahapan Literature review

Dalam pendekatan masalah dapat disusun alur penelitian sebagai berikut.

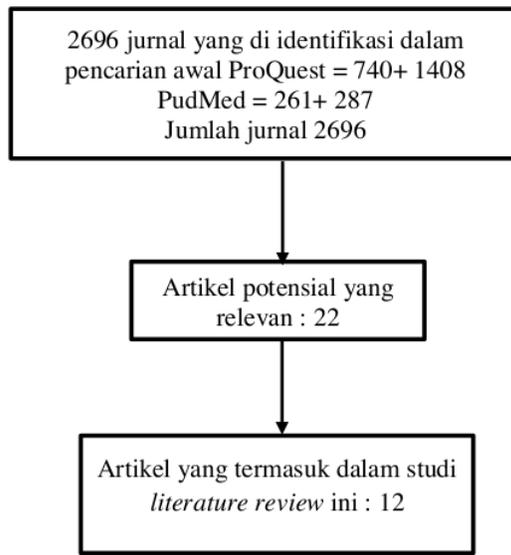


Gambar III. 2 Bagan Alur Pendekatan Masalah keterkaitan antara intake asam folat dan isoflavone terhadap kejadian kanker payudara pada wanita

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil pencarian



**Gambar 4.1 Hasil pencarian dan pemilihan literatur**

Proses pencarian literatur secara keseluruhan, dari 2696 pencarian awal pada *database ProQuest* dan *PubMed* mendapatkan artikel potensial yang relevan 22 lalu difilter menjadi artikel yang termasuk dalam studi *literatur review* ini adalah 12.

**4.1.1 Tabel Penelitian Terdahulu Keterkaitan Intake Asam Folat Terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita**

No	Nama, Tahun, Judul	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1	<p><sup>13</sup>  Dongyan Yang, <i>et al.</i> 2013. <i>Dietary Intake of Folate, B-Vitamins and Methionine and Breast Cancer Risk among Hispanic and Non-Hispanic White Women</i></p>	<p><i>Case-Control Studies</i></p>	<p>Meskipun tidak ada hubungan keseluruhan dengan kanker payudara, kuartil tertinggi asupan folat secara marginal berbanding terbalik dengan kanker payudara ER2 (Odds Ratio (OR) = 0,50, 95%CI 0,25-1,00, p untuk tren = 0,07). Asupan vitamin B12 juga berbanding terbalik dengan kanker payudara (OR = 0,73, 95%CI 0,53-1,00, p untuk tren = 0,06), terutama untuk kuartil tertinggi kanker payudara ER+ (OR = 0,67, 95%CI 0,46-0,99, p untuk tren = 0,06), di antara wanita NHW (OR = 0,49, 95%CI 0,29-0,81, p untuk tren = 0,01) dan kanker payudara invasif (OR = 0,63; 95%CI: 0,42, 0,93, Ptrend = 0,01). Asupan metionin juga berbanding terbalik dengan kanker payudara ER+ (OR untuk kuartil ke4 = 0,83, 95%CI 0,66-1,03, p untuk tren = 0,04), terutama di kalangan wanita Hispanik (OR = 0,71, 95%CI 0,47-1,06, dan P untuk tren = 0,02).</p>
2	<p><sup>11</sup>  Shana J. Kim, <i>et al.</i> 2019. <i>Folic acid supplement use and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study</i></p>	<p><i>Case control</i></p>	<p>Kami memasukkan 129 kasus kanker payudara dan 271 kontrol. Wanita yang menggunakan suplemen yang mengandung asam folat penurunan risiko kanker payudara secara signifikan dibandingkan dengan wanita yang tidak pernah menggunakan suplemen yang mengandung asam folat (OR 0,45; 95%CI 0,25, 0,79; P=0,006). Ini signifikan hanya untuk pembawa mutasi BRCA1. OR untuk asam folat sedang asupan suplemen adalah 0,39; P=0,01, dan asupan tinggi 0,54; P=0,09, dibandingkan dengan tidak pernah menggunakan. Vitamin B12 sedang asupan suplemen dikaitkan dengan penurunan risiko kanker payudara dibandingkan dengan tidak pernah menggunakan (OR 0,48; 95%CI 0,24,</p>

			0,96; P = 0,04). Kesimpulan Dalam penelitian pertama penggunaan suplemen asam folat dan risiko kanker payudara pada pembawa mutasi BRCA, ini temuan menunjukkan bahwa penggunaan suplemen yang mengandung asam folat dan vitamin B12 moderat mungkin melindungi untuk BRCA terkait kanker payudara, khususnya di antara pembawa mutasi BRCA1. Studi masa depan dengan sampel yang lebih besar dan tindak lanjut prospektif dibutuhkan.
3	Karen L. Koenig, <i>et al.</i> 2020, <i>Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate and risk of breast cancer: a nested case-control study</i>	Case-control study	Bentuk sintesis folat yang digunakan dalam suplemen dan makanan yang diperkaya, dapat meningkatkan risiko kanker payudara jika ada dalam bentuk yang tidak termetabolisme (UMFA) dalam sirkulasi. Serum UMFA tidak dikaitkan dengan risiko kanker payudara: persentase wanita dengan tingkat deteksi UMFA serupa pada kasus dan kontrol (masing-masing 18% dan 20%; p=0,46). Dua tag SNP di wilayah promotor gen metabolisme FA juga tidak terkait dengan risiko. Ada hubungan terbalik yang sedikit signifikan antara 5-mTHF terkoreksi dan risiko kanker payudara ( <i>odds ratio</i> (OR) untuk kuintil tertinggi vs terendah = 0,69, CI 95% = 0, 49 hingga 0,97; tren meningkat = 0,08).
4	Wei-Ping Luo, <i>et al.</i> (2016). <i>Joint effects of folate intake and one-carbon-metabolizing genetic polymorphisms on breast cancer risk</i>	Case control	Asupan folat ditemukan berbanding terbalik dengan risiko kanker payudara. Genotipe GG MTRRrs162036 dikaitkan dengan penurunan risiko kanker payudara [d disesuaikan rasio odds (OR) 0,41, interval kepercayaan 95% (CI) 0,20–0,85]. Dibandingkan dengan kelompok tipe liar (MTRRrs162036 AA dengan MTRrs1805087 AA) MTRRrs162036 AA dengan MTRrs1805087 GA+GG adalah dikaitkan dengan penurunan risiko (OR 0,70, 95% CI 0,48–1,03). Dengan gabungan MTHFRrs1801131 Genotipe TT dan MTHFRrs1801133 GG sebagai referensi,

			MTHFRrs1801131 TT dengan MTHFRrs1801133 GA+AA dikaitkan dengan penurunan risiko (OR 0,78, 95% CI 0,57 – 1,08) dan MTHFRrs1801131 GT+GG dengan MTHFRrs1801133 GA+AA dikaitkan dengan peningkatan risiko (OR 1,35, 95% CI 0,88–2,05). Dampak gabungan MTRRs162036 dan MTRrs1805087, MTHFRrs1801131 dan MTHFRrs1801133, folat dan MTHFRrs1801133 dapat berkontribusi terhadap risiko kanker payudara.
5	M. Matejic, <sup>11</sup> <i>et al.</i> 2017. <i>Biomarkers of folate and vitamin B12 and breast cancer risk report from the EPIC cohort</i>	Cohort	Tingkat plasma folat dan vitamin B12 tidak secara signifikan terkait dengan risiko keseluruhan kanker payudara atau dengan status reseptor hormon. Hubungan yang sedikit positif ditemukan antara status vitamin B12 dan risiko kanker payudara pada wanita yang mengonsumsi alkohol di atas tingkat median (OR <sub>Q4-Q1</sub> = 1,26; 95% CI 1,00–1,58; $P_{trend} = 0,05$ ). Status vitamin B12 juga berhubungan positif dengan risiko kanker payudara pada wanita dengan kadar folat plasma di bawah nilai median (OR <sub>Q4-Q1</sub> 5 1,29; 95% CI 1,02–1,62; $P_{trend} = 0,03$ ). Secara keseluruhan, status folat dan vitamin B12 tidak secara jelas dikaitkan dengan risiko kanker payudara dalam studi kohort prospektif ini. Namun, potensi interaksi antara vitamin B12 dan alkohol atau folat pada risiko kanker payudara patut diselidiki lebih lanjut.
6	<sup>12</sup> Zhihong, <i>et al.</i> 2014. <i>Associations of dietary folate, Vitamins B6 and B12 and methionine intake with risk of breast cancer among African American and European American women</i>	Case-Control Studies	Pada wanita AA, asosiasi terbalik diamati untuk asupan folat makanan alami di antara wanita p <sub>4</sub> menopause (kuartil keempat vs. pertama: OR = 0,57, 95% CI, 0,33-1,00; $p$ untuk tren = 0,06) dan untuk tumor ER-positif (keempat vs kuartil pertama: OR = 0,58, 95% CI, 0,36-0,93; $p$ untuk tren = 0,03), sedangkan pada wanita EA, hubungan positif diamati untuk asupan folat sintetis (kuartil keempat vs pertama: OR = 1,53, 95 % CI, 1,06–2,21; $p$

			untuk tren = 0,03). Temuan kami menunjukkan bahwa asupan folat makanan alami berbanding terbalik dengan risiko kanker payudara dan hubungan ini dapat bervariasi menurut ras, status menopause, atau status ER. Temuan peningkatan risiko diamati di antara wanita EA dengan asupan folat sintetis tertinggi dari makanan yang diperkaya menjamin penyelidikan lebih lanjut.
--	--	--	--

#### 4.1.2 Jurnal Penelitian Terdahulu Keterkaitan Isoflavone Terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita

No	Nama, Tahun, Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1	Qi Xie, et.al, (2013). <i>Isoflavone consumption and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies</i>	Case-Control And Cohort Studies	Hasil menunjukkan bahwa isoflavon mengurangi risiko kanker payudara (gabungan RR/OR 0,68, 95% CI: 0,52-0,89) pada populasi Asia daripada populasi Barat populasi (gabungan RR/OR 0,98, 95% CI: 0,87, 1,11) untuk kategori dosis tinggi. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa asupan isoflavon pada wanita Asia pascamenopause 0,46 (95% CI: 0,28-0,78) lebih baik daripada premenopause 0,63 (95% CI: 0,50-0,80) tetapi serupa pada wanita Barat pascamenopause 1,00 (95% CI: 0,98-1,02) dan premenopause 0,99 (95% CI: 0,87-1,12). Paparan isoflavon tinggi dapat dikaitkan dengan penurunan risiko kanker payudara pada populasi Asia, terutama pada wanita pascamenopause. Namun, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam studi populasi Barat mungkin karena rendahnya asupan kadar isoflavon
2	I Wayan Dwija Karyasa (2014), Faktor risiko dan asupan isoflavon pada pasien kanker payudara	case control study	Ada perbedaan asupan isoflavon dan riwayat keluarga antara kasus dan kontrol ( $p < 0,05$ ) dan ada hubungan antara asupan isoflavon (OR=2,58; $p=0,007$ ) dan riwayat keluarga (OR=18; $p=0,002$ ) dengan kejadian kanker payudara kanker. Tidak ada hubungan antara

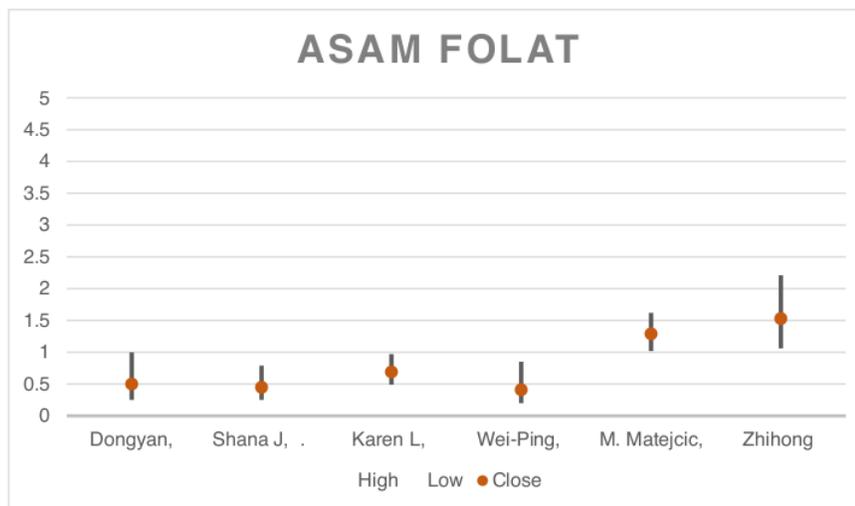
			status obesitas, paritas, dan penggunaan terapi penggantian hormon. Kesimpulan: Ada perbedaan asupan isoflavone pasien kanker payudara dibandingkan dengan orang sehat dan tidak ada perbedaan pada status pasien kanker payudara obesitas dibandingkan dengan individu sehat dan asupan isoflavone kurang 2,85 kali risiko kanker payudara kanker dibandingkan dengan asupan isoflavon yang memadai.
3	Meinan Chen, 2014. <i>Association between Soy Isoflavone Intake and Breast Cancer Risk for Pre- and Post-Menopausal Women: A Meta-Analysis of Epidemiological Studies</i>	<i>case control study</i>	Hasil penelitian menunjukkan bahwa asupan isoflavon kedelai memiliki efek perlindungan terhadap kanker payudara baik sebelum dan sesudah menopause wanita. Namun, mereka dipengaruhi oleh desain studi dan wilayah. Kumpulan OR studi yang dilakukan di negara-negara Asia menyarankan bahwa efek perlindungan isoflavon kedelai ada pada wanita pra dan pasca menopause (OR = 0,59, 95% CI: 0,48–0,69 untuk wanita premenopause; OR = 0,59, 95% CI: 0,44–0,74 untuk wanita pascamenopause). Namun, ada beberapa perbedaan antara hasil yang dikumpulkan dari desain studi yang berbeda untuk wanita di negara-negara Asia (tes konsistensi, P = 0,04). Kumpulan OR dari studi pada wanita pascamenopause di negara-negara Barat menunjukkan bahwa asupan isoflavon kedelai memiliki efek perlindungan yang signifikan secara marjinal (OR = 0,92; 95% CI: 0,83,1,00), tetapi analisis lebih lanjut yang mengelompokkan berdasarkan desain studi menemukan tidak ada asosiasi yang signifikan secara statistik.
4	Masakazu Toi, <i>et al.</i> 2013. <i>Probiotic Beverage with Soy Isoflavone Consumption for Breast Cancer Prevention: A Case-control Study</i>	<i>Case-control Study</i>	Analisis hubungan antara konsumsi kedelai dan kejadian kanker payudara menunjukkan semakin banyak konsumsi isoflavon, semakin rendah kemungkinan terkena kanker payudara. OR yang disesuaikan untuk kanker payudara pada kuartil kedua, ketiga dan keempat konsumsi kedelai terhadap kuartil pertama masing-masing adalah 0,76, 0,53 dan 0,48 (uji tren, p = 0,0002). Interaksi BLS-isoflavon tidak signifikan secara statistik; Namun, interaksi biologis disarankan. Konsumsi rutin BLS dan isoflavon sejak remaja berbanding

			terbalik dengan kejadian kanker payudara pada wanita Jepang.
5	Beatrice A, et al. 2013. <i>Use of Isoflavone supplements is associated with reduced postmenopausal breast cancer risk</i>	<i>case-control</i>	Pengurangan risiko terbatas pada kanker payudara pascamenopause untuk suplemen individu dan kombinasi, dan paling kuat pada yang terakhir di antara pengguna konten tinggi yang pernah mengonsumsi $\geq 3$ suplemen (Age-adjusted Odds Ratio (AOR) = 0,55; 95% CI: 0,38, 0,81; $n_{\text{uesrs}} = 118$ ; $p_{\text{trend}} = 0,04$ ) atau >5 tahun (AOR= 0,47; 95% CI: 0,27, 0,81; $n_{\text{uesrs}} = 60$ ; $p_{\text{trend}} = 0,03$ ). Asosiasi tidak berbeda dengan status reseptor tumor estrogen-progesteron. Sebagai kesimpulan, suplemen isoflavin dikaitkan dengan penurunan risiko kanker payudara pascamenopause. Penelitian lebih lanjut untuk memeriksa temuan baru ini diperlukan, mengingat penggunaan suplemen yang rendah dan potensi keterbatasan hasil kami.
6	Qiong Wang, et al. 2016. <i>Effects of High-Order Interactions among IGFBP-3 Genetic Polymorphisms, Body Mass Index and Soy Isoflavone Intake on Breast Cancer Susceptibility</i>	<i>case-control</i>	Indeks massa tubuh (BMI), dan asupan harian isoflavin kedelai (DISI). Dalam analisis GMDR, interaksi orde tinggi antara BMI, DISI, dan SNP rs2854744 diidentifikasi antara wanita keseluruhan dan pascamenopause. Kami juga menemukan efek dosis yang signifikan pada risiko kanker payudara dengan peningkatan jumlah faktor paparan, yaitu membawa genotipe rs2854744 AA, DISI <9,85 mg/hari, dan IMT 24 kg/m <sup>2</sup> (tren $P < 0,05$ ). Demikian pula, dalam analisis CART, dibandingkan dengan individu yang memiliki BMI < 24 kg/m <sup>2</sup> , DISI < 9,85 mg/hari, dan genotipe rs2854744 CC+CA, risiko kanker payudara meningkat secara signifikan bagi mereka yang membawa genotipe rs2854744 AA, dengan BMI < 24 kg/m <sup>2</sup> dan DISI < 9,85 mg/hari (OR = 1,95, 95% CI: 1,03–3,69), dan juga untuk mereka dengan BMI 24 kg/m <sup>2</sup> dan DISI < 9,85 mg/hari (OR = 2,13, 95% CI: 1,00–4,51). Efek interaksi serupa diamati di antara wanita pascamenopause. Studi ini menunjukkan interaksi urutan tinggi dari genotipe AA IGFBP-3 rs2854744, BMI 24 kg/m <sup>2</sup> , dan DISI < 9,85 mg/hari pada peningkatan risiko kanker payudara, terutama di kalangan wanita pascamenopause.

**4.1.3 Hasil Tabel Penelitian Terdahulu Keterkaitan Asam Folat terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita**

No	Author	Tahun	Judul	Hasil Penelitian		
				P Value	OR	95% CI
1	Dongyan Yang, <i>et al.</i>	2013	<i>Dietary Intake of Folate, B-Vitamins and Methionine and Breast Cancer Risk among Hispanic and Non-Hispanic White Women</i>	P Value 0,07	0,50	0,25- 1,00
2	Shana J. Kim, <i>et al.</i>	2019	<i>Folic acid supplement use and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study</i>	P=0,006	0,45	0,25 - 0,79
3	Karen L. Koenig, <i>et al.</i>	2020	<i>Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate and risk of breast cancer: a nested case-control study</i>	P <sub>trend</sub> = 0,08	0,69	0,49– 0,97
4	Wei-Ping Luo, <i>et al.</i>	2016	<i>Joint effects of folate intake and one-carbon-metabolizing genetic polymorphisms on breast cancer risk.</i>		0,41	0,20– 0,85
5	M. Matejcic, <i>et al.</i>	2017	<i>Biomarkers of folate and vitamin B12 and breast</i>	P <sub>trend</sub> = 0,03	1,29	1,02– 1,62;

			<i>cancer risk report from the EPIC cohort</i>			
6	Zhihong , <sup>12</sup> <i>et al.</i>	2014	<i>Associations of dietary folate, Vitamins B6 and B12 and methionine intake with risk of breast cancer among African American and European American women</i>	$P_{\text{trend}} = 0,03$	1,53	1,06–2,21



**Diagram IV. 1** Odds ratio asam folat pada kanker payudara

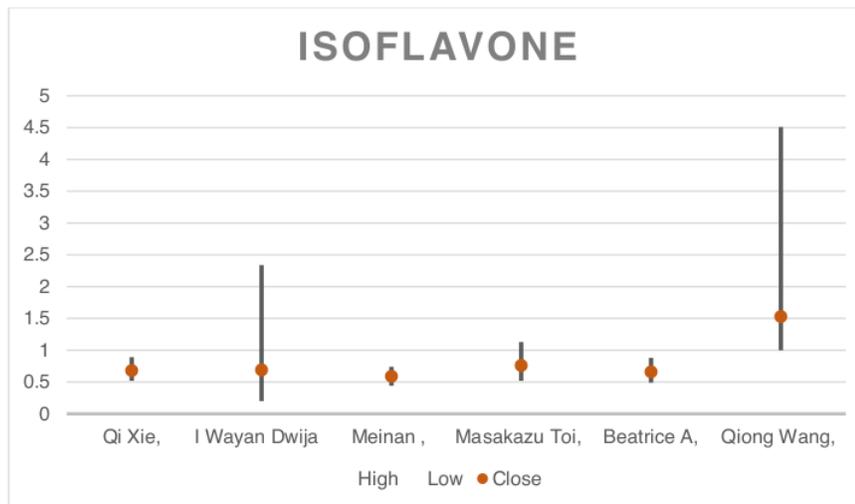
Horizontal : Nama Author hasil penelusuran literatur keterkaitan asam folat dengan kanker payudara

Ventrikal : Odds Ratio dan 95 CI (Confidence interval)

**4.1.4 Hasil Tabel Penelitian Terdahulu Keterkaitan Isoflavone terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita**

No	Author	Tahun	Judul	Hasil Penelitian		
				P Value	OR	95% CI
1	Qi Xie, <i>et al</i>	2013	<i>Isoflavone consumption and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies</i>		0,68	0,52-0,89
2	I Wayan Dwija Karyasa	2014	<i>Faktor risiko dan asupan isoflavan pada pasien kanker payudara</i>		0,69	0,20-2,34
3	Meinan Chen <i>et al.</i>	2014	<i>Association between Soy Isoflavone Intake and Breast Cancer Risk for Pre- and Post-Menopausal Women: A Meta-Analysis of Epidemiological Studies</i>		0,59,	0,44–0,74
4	Masakazu Toi, <i>et al.</i>	2013	<i>Probiotic Beverage with Soy Isoflavone Consumption for Breast Cancer Prevention: A Case-control Study</i>	P= 0,0002	0,76	0,52–1,13
5	Beatrice A, <i>et al.</i>	2013	<i>Use of Isoflavone supplements is associated with reduced</i>		0,66	0,49 - 0,88

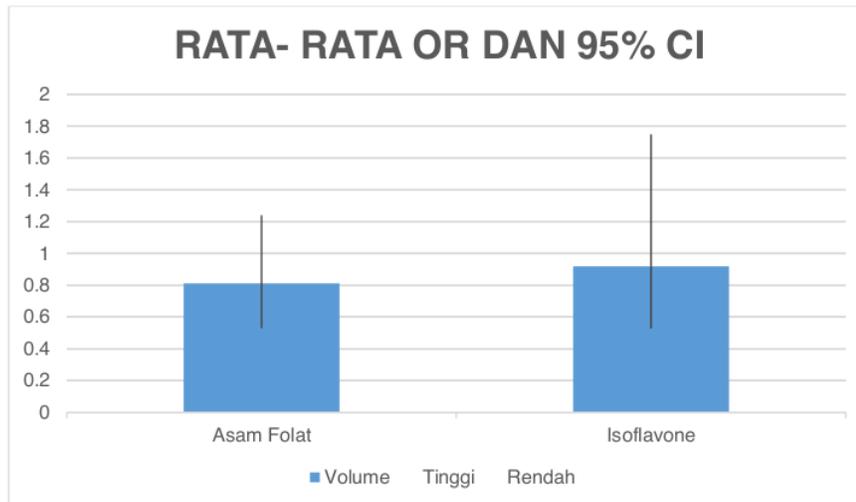
			<i>postmenopausal breast cancer risk</i>			
6	Qiong Wang, et al.	2016	<i>Effects of High-Order Interactions among IGFBP-3 Genetic Polymorphisms, Body Mass Index and Soy Isoflavone Intake on Breast Cancer Susceptibility</i>		2,13	1,00–4,51



**Diagram IV. 2** Odds ratio isoflavone pada kanker payudara

Horizontal : Nama Author hasil penelusuran literatur keterkaitan isoflavone dengan kanker payudara

Ventrikal : Odds Ratio dan 95 CI (Confidence Interval)



**Diagram IV. 3** Rata-rata *odds ratio* dan 95% CI asam folat dan isoflavone pada kanker payudara

Horizontal : Penelusuran Asam Folat dan Isoflavone

Ventrikal : Odds Ratio dan 95 CI (Confidence interval)

## 4.2 PEMBAHASAN

### 4.2.1 Keterkaitan intake asam folat terhadap kejadian kanker payudara pada wanita

Berdasarkan hasil penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Dongyan (2013), menyatakan bahwa Meskipun tidak ada hubungan keseluruhan dengan kanker payudara, kuartil tertinggi asupan folat secara marginal berbanding terbalik dengan kanker payudara Reseptor estrogen (Odds Ratio (OR) = 0,50, 95%CI 0,25-1,00, p

value = 0,07). Namun, folat tampaknya secara signifikan menangkalkan peningkatan risiko kanker payudara yang terkait dengan konsumsi alkohol tingkat sedang atau tinggi. Sangat penting untuk mengklarifikasi tingkat asupan folat harian yang optimal sehubungan dengan populasi umum, karena tingkat ini belum ditentukan secara pasti. Selain itu, masih ada pertanyaan tambahan yang belum terjawab, termasuk apakah asosiasi berbeda menurut durasi tindak lanjut, dan asupan alkohol.

Menurut (Shana, 2019), Wanita yang menggunakan suplemen yang mengandung asam folat penurunan <sup>3</sup> risiko kanker payudara secara signifikan dibandingkan dengan wanita yang tidak pernah menggunakan suplemen yang mengandung asam folat (OR 0,45; 95%CI 0,25, 0,79; P=0,006). Kesimpulannya, tidak ada bukti signifikan yang diamati beredar folat dan kanker kolorektal, payudara, leher rahim, dan paru-paru. Menyelidiki status folat adalah proses yang panjang dan kompleks, dengan interaksi banyak faktor, karena banyak bahan kimianya bentuk, polimorfisme dalam enzim terkait folat, dosis dan waktu FA, asupan folat, dan karsinogenesis studi prospektif dan studi intervensi diperlukan untuk evaluasi lebih lanjut dari efek folat dalam proses kanker.

Menurut Karen (2020), OR untuk kanker payudara menurut konsentrasi unmetabolized form (UMFA). Kami tidak mengamati asosiasi, baik sebelum atau sesudah penyesuaian untuk kemungkinan perancu. Odds Ratio yang disesuaikan untuk wanita dengan konsentrasi >2,01 nmol/L, dibandingkan dengan kadar di bawah 0,3 nmol/L (LOD), adalah 0,90 (95% CI = 0,62–1,32; ptrend = 0,69) OR untuk kanker payudara dengan tingkat sirkulasi 5-mTHF Kecenderungan penurunan risiko yang signifikan dengan peningkatan konsentrasi 5-mTHF yang

dikoreksi diamati dalam analisis yang tidak disesuaikan ( $p_{\text{trend}} = 0,03$ ), meskipun kecenderungan tersebut tampaknya didorong sebagian besar oleh kuartil teratas ( $OR = 0,65$ ,  $95\% CI = 0,47, 0,92$ ). Setelah disesuaikan untuk faktor risiko kanker payudara, hubungan tersebut sedikit dilemahkan dan signifikansi batas ( $OR$  untuk kuintil tertinggi vs. terendah =  $0,69$ ,  $CI 95\% = 0,49-0,97$ ;  $p_{\text{trend}} = 0,08$ ).

Menurut Wei (2016), menjelaskan bahwa Asupan folat ditemukan berbanding terbalik dengan risiko kanker payudara. Itu Genotipe GG MTRRs162036 dikaitkan dengan penurunan risiko kanker payudara [d disesuaikan rasio odds ( $OR$ )  $0,41$ , interval kepercayaan  $95\%$  ( $CI$ )  $0,20-0,85$ ]. Folat dalam jalur metabolisme satu karbon dapat mempengaruhi sintesis, perbaikan, dan metilasi DNA yang berperan penting dalam karsinogenesis. Polimorfisme dalam enzim kritis yang terlibat dalam metabolisme satu karbon bisa juga mempengaruhi risiko kanker dalam hubungannya dengan konsumsi folat.

Menurut Matejic (2017) perkiraan risiko multivariabel tidak banyak berubah setelah penyesuaian lebih lanjut dengan konsentrasi folat plasma. Interaksi yang signifikan secara statistik antara konsentrasi plasma folat dan vitamin B12 pada risiko kanker payudara ( $P_{\text{interaction}} 0,04$ ). Untuk lebih mengeksplorasi interaksi ini, dilakukan analisis stratifikasi dengan tingkat rata-rata folat plasma. Sedikit peningkatan risiko kanker payudara terkait dengan peningkatan konsentrasi plasma vitamin B12 ditemukan pada wanita dengan kadar folat plasma di bawah  $13,56$  nmol/l ( $OR_{Q4-Q1} = 1,29$ ;  $95\% CI 1,02-1,62$ ;  $P_{\text{trend}} = 0,03$ ), sementara tidak signifikan asosiasi terjadi pada wanita dengan kadar folat plasma yang lebih tinggi ( $P_{\text{trend}} = 0,68$ ). Heterogenitas batas yang signifikan dengan kadar folat plasma juga

ditemukan ( $P_{\text{heterogenitas}} = 0,05$ ). Hubungan yang sedikit positif ditemukan antara status vitamin B12 dan Risiko kanker payudara pada wanita yang mengonsumsi alkohol ( $OR_{Q4-Q1} = 1,26$ ; 95% CI 1,00-1,58;  $P_{\text{trend}} = 0,05$ ). Asupan alkohol tidak ada hubungan yang signifikan antara asupan alkohol dan konsentrasi folat plasma terhadap resiko kanker payudara dikarenakan perilaku konsumsi alkohol lebih cenderung berubah dan alkohol sendiri dapat mengganggu penyerapan asupan folat makanan.

Menurut Zhihong (2014) Asosiasi nutrisi ini dengan risiko kanker payudara secara keseluruhan, dengan status menopause atau estrogen receptor (ER), pada wanita European American (EA). Ada kecenderungan terbalik yang lemah antara asupan folat alami yang lebih besar dan payudara risiko kanker pada wanita pascamenopause ( $p_{\text{trend}} = 0,05$ ), meskipun penurunan risiko yang tidak signifikan diamati hanya pada wanita dengan tingkat asupan tertinggi ( $OR = 0,65$ , 95% CI, 0,33–1,26). Sedangkan asupan folat sintetik berhubungan positif dengan risiko kanker payudara pada wanita EA secara keseluruhan ( $p_{\text{trend}} = 0,03$ ), dengan peningkatan risiko terbatas pada wanita dengan asupan kuartil tertinggi ( $OR = 1,53$ , 95% CI, 1,06–2,21), yang juga tampak serupa pada wanita pra dan pascamenopause.

Penelitian yang dilakukan oleh Dongyan *et al* (2013), Shana *et al* (2019), Karen *et al* (2020) dan Wei *et al* (2016) menjelaskan tidak ada keterkaitan asam folat dengan resiko terjadi kanker payudara sedangkan menurut Matejcic *et al* (2017) risiko kanker payudara meningkat ketika konsentrasi kadar asam folat lebih sedikit dibandingkan B12 dengan ( $OR_{Q4-Q1} = 1,29$ ; 95% CI 1,02–1,62;  $P_{\text{trend}} = 0,03$ )

dan menurut Zhihong *et al* (2014) dengan menggunakan folat sintetik menyebabkan peningkatan risiko kanker payudara (OR = 1,53, 95% CI, 1,06–2,21). Terkait penggunaan asam folat terhadap kejadian kanker payudara pada wanita memiliki rata-rata <sup>4</sup> *odds ratio* OR=0,811667 95% CI 0,53-1,24. Hal ini berarti konsumsi asam folat dapat menurunkan resiko terjadi kanker payudara. Namun pada penggunaan asam folat sintetik dapat meningkatkan resiko kejadian kanker payudara (OR=1,53, 95% CI, 1,06–2,21)

Asupan folat yang tidak memadai dapat mempengaruhi individu terhadap kanker melalui penyimpangan dalam proses ini. Bahkan, studi epidemiologi menunjukkan bahwa asupan atau status folat yang rendah dapat meningkatkan risiko kanker tertentu, dan bukti yang paling meyakinkan untuk kanker gastrointestinal (Larsson, 2008).

#### **4.2.2 Keterkaitan intake Isoflavone terhadap kejadian kanker payudara pada wanita**

Berdasarkan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Xie *et al* (2013), Hasil menunjukkan bahwa isoflavon mengurangi risiko kanker payudara (gabungan RR/OR 0,68, 95% CI: 0,52-0,89) pada populasi Asia daripada populasi Barat populasi (gabungan RR/OR 0,98, 95% CI: 0,87, 1,11) untuk kategori dosis tinggi. <sup>14</sup> Jika tubuh mengkonsumsi isoflavon, secara *in situ* dibuktikan bahwa isoflavon mengadakan aksi inhibisi tirosin kinase yakni menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel sehingga dapat digunakan sebagai pencegahan penyakit kanker <sup>14</sup> (Koswara, 2006). Mekanisme yang banyak diketahui sebagai anti kanker dari

isoflavon adalah aktifitas anti estrogen, menghambat aktifitas enzim penyebab kanker, aktifitas anti oksidan dan meningkatkan fungsi kekebalan tubuh (Koswara, 2006).

Menurut I Wayan (2018) <sup>1</sup> Terdapat perbedaan asupan isoflavon dan riwayat keluarga antara kasus dan kontrol ( $p < 0,05$ ). Terdapat hubungan antara asupan isoflavon ( $OR = 2,85$ ;  $p = 0,007$ ) dan riwayat keluarga ( $OR = 18$ ;  $p = 0,002$ ) dengan kejadian kanker payudara. Tidak terdapat perbedaan status obesitas, paritas, dan penggunaan terapi sulih hormon. Terdapat perbedaan asupan isoflavon pasien kanker payudara dibandingkan dengan orang sehat. Orang dengan asupan isoflavon yang kurang, berisiko 2,85 kali terkena kanker payudara. Paritas nulipara tidak <sup>1</sup> berpengaruh terhadap terjadinya kanker payudara ( $OR = 0,69$ ;  $CI\ 95\%: 0,20-2,34$ ). Artinya, orang yang tidak pernah melahirkan memiliki risiko lebih rendah untuk terkena kanker payudara dibandingkan dengan orang yang pernah melahirkan dan <sup>1</sup> tidak ada perbedaan status obesitas pasien kanker payudara dibandingkan dengan orang sehat.

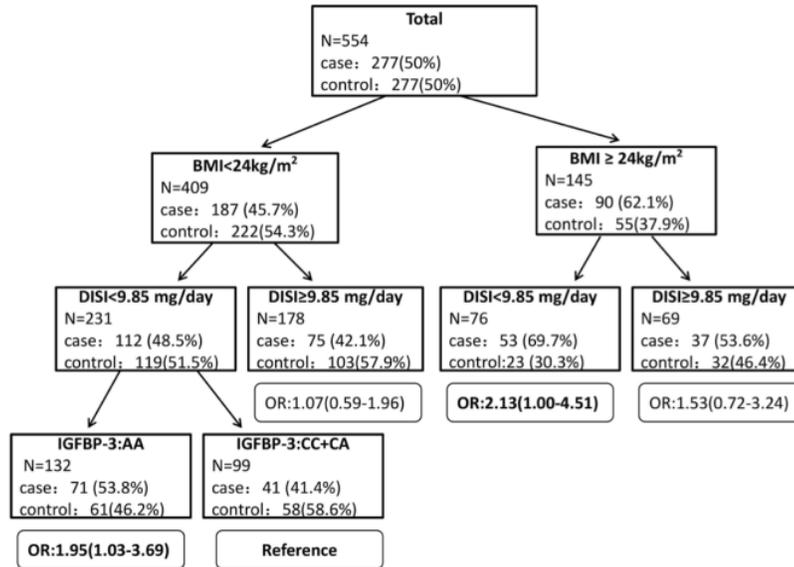
Menurut Chen (2013), Berdasarkan kumpulan OR studi yang dilakukan di negara-negara Asia menyarankan bahwa efek perlindungan isoflavon kedelai ada pada wanita pra dan pasca menopause ( $OR = 0,59$ ,  $95\% CI: 0,48-0,69$  untuk wanita premenopause;  $OR = 0,59$ ,  $95\% CI: 0,44-0,74$  untuk wanita pascamenopause). <sup>10</sup> Genistein merupakan metabolit sekunder bagian dari isoflavon, yang memiliki aktivitas biologis pleiotropik sehingga besar kemungkinan untuk aplikasi dalam terapi dan pencegahan pada kanker. Meskipun genistein dan turunan sintesis isoflavon belum dilakukan uji klinis akan tetapi studi ini telah menunjukkan bahwa

genistein dapat menghambat pertumbuhan berbagai sel kanker dan memblokir atau membalikkan karsinogenesis pada level *in vitro* dan *in vivo*. Sebuah studi secara *in vivo* menunjukkan bahwa Genistein memiliki aktivitas antikanker untuk kanker leukemia, limfoma, prostat, payudara dan leher. Genistein memiliki aktivitas penghambat protein tirosin kinase dan sebagai fitoestrogen yang mampu mengikat reseptor estrogen.

Menurut Masakazu Toi, *et al.* (2013) Analisis hubungan antara konsumsi kedelai dan kejadian kanker payudara menunjukkan semakin banyak konsumsi isoflavon, semakin rendah kemungkinan terkena kanker payudara. OR yang disesuaikan untuk kanker payudara pada kuartil kedua, ketiga dan keempat konsumsi kedelai terhadap kuartil pertama masing-masing adalah 0,74 (95% CI, 0,49–1,10), 0,58 (0,38–0,88) dan 0,52 (0,34–0,79), masing-masing secara aktif. (Uji tren,  $p = 0,0012$ ) OR yang disesuaikan adalah 0,76 (0,52–1,13), 0,53 (0,35–0,81) dan 0,48 (0,31–0,73), masing-masing (uji tren,  $p = 0,0002$ ). Interaksi BLS-isoflavon tidak signifikan secara statistik; Namun, interaksi biologis disarankan. Konsumsi rutin BLS dan isoflavon sejak remaja berbanding terbalik dengan kejadian kanker payudara pada wanita Jepang.

Menurut Beatrice (2013) Ketika penggunaan suplemen gabungan dikelompokkan berdasarkan status menopause, temuan signifikan tetap hanya untuk risiko kanker payudara pascamenopause. Selain itu, risiko kanker payudara pascamenopause secara konsisten berkurang di antara wanita yang menggunakan  $\geq 3$  suplemen (misalnya, AOR= 0,61; 95% CI: 0,46 - 0,82;  $n_{\text{uesrs}} = 216$ ;  $p_{\text{trend}} = 0,0008$ ) atau  $>5$  tahun (misalnya, AOR = 0,66 ; 95% CI: 0.51- 0.86;  $n_{\text{uesrs}} = 246$ ;  $p_{\text{trend}} = 0.0005$ ) untuk suplemen isoflavon secara umum dan yang memiliki

kandungan tinggi. Pengurangan risiko paling kuat di antara pengguna suplemen kandungan tinggi yang mengonsumsi  $\geq 3$  suplemen (AOR = 0,55; 95% CI: 0,38-0,81;  $n_{\text{users}} = 118$ ;  $p_{\text{trend}} = 0,04$ ) atau  $>5$  tahun (AOR = 0,47; 95% CI: 0,27 - 0,81;  $n_{\text{users}} = 60$ ;  $p_{\text{trend}} = 0,03$ ), tetapi juga diamati di antara pengguna kandungan tinggi secara keseluruhan (AOR = 0,66; 95% CI: 0,49 - 0,88;  $n_{\text{users}} = 204$ ). Penggunaan hanya suplemen kandungan rendah tidak bermakna dikaitkan dengan risiko kanker payudara.



Gambar 4.2 Analisis CART polimorfisme genetik IGF-1 dan IGFBP-3 dan faktorlingkungan di antara wanita pascamenopause.

Menurut Qiong Wang *et al* (2016) struktur pohon di atas adanya pemisahan awal pada BMI, yang menegaskan bahwa BMI adalah faktor risiko paling penting untuk kanker payudara di antara faktor-faktor yang dipertimbangkan. Subgrup dengan DISI < 9,85

mg/hari atau dengan BMI<24kg/m<sup>2</sup> / orang kurus diperlakukan sebagai referensi. Dibandingkan dengan subkelompok referensi, risiko kanker payudara secara signifikan lebih tinggi pada mereka yang memiliki BMI<24 kg/m<sup>2</sup> atau orang kurus, dan DISI<9,85 mg/hari dengan (OR = 1,95, 95%CI: 1,03–3,69), dan untuk mereka dengan BMI>24 kg/m<sup>2</sup> atau orang gendut, DISI<9,85 mg/hari dengan (OR = 2,13, 95%CI: 1,00– 4,51). BMI dan asupan harian isoflavon kedelai (DISI) adanya pemisahan awal pada BMI, yang menegaskan bahwa BMI adalah faktor risiko paling penting untuk kanker payudara di antara faktor-faktor yang dipertimbangkan tetapi kami tidak mengamati interaksi gen-lingkungan yang signifikan di antara variabel yang dipertimbangkan pada wanita premenopause.

Penelitian yang dilakukan Xie *et al* (2013) dan Masakazu Toi *et al* (2013) tidak ada keterkaitan antara isoflavone dengan risiko kanker payudara tetapi dapat menghambat pertumbuhan berbagai sel kanker dan pencegahan sel kanker menurut Chen *et al* (2013). Menurut Boucher (2013) ketika memiliki kandungan isoflavone tinggi dapat pengurangan risiko dengan mengonsumsi  $\geq 3$  suplemen (AOR = 0,55; 95% CI: 0,38, 0,81;  $n_{\text{users}} = 118$ ;  $p_{\text{trend}} = 0,04$ ). Sedangkan menurut Qiong Wang *et al* (2016) BMI dan asupan harian isoflavon kedelai (DISI) adanya pemisahan awal pada BMI, yang menegaskan bahwa BMI adalah faktor risiko paling penting untuk kanker payudara di antara faktor-faktor yang dipertimbangkan. Subkelompok BMI<24 kg/m<sup>2</sup>, dan DISI<9,85 mg/hari (OR = 1,95, 95%CI: 1,03–3,69), dan untuk mereka dengan BMI  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>, DISI<9,85 mg/hari dengan (OR = 2,13, 95%CI: 1,00– 4,51). Terkait penggunaan Isoflavone terhadap kejadian kanker payudara pada wanita memiliki rata-rata nilai odds ratio OR= 0,91833 95% CI 0,528-1,74833. Hal ini tetap perlu menjadi kewaspadaan mengingat nilai odds ratio

meningkat seiring dengan peningkatan BMI

<sup>1</sup> Isoflavon yang terdapat dalam kedelai terbukti dapat meniru peranan dari hormon estrogen pada wanita yang berikatan dengan reseptor estrogen sebagai bagian dari aktivitas hormonal, menyebabkan serangkaian reaksi yang menguntungkan tubuh. Jika tubuh mengonsumsi isoflavon, secara in situ dibuktikan bahwa isoflavon mengadakan aksi inhibisi tirosin kinase yaitu menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel sehingga dapat digunakan sebagai pencegahan penyakit kanker (Koswara, 2006).

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dari studi penelusuran jurnal dan dilakukan review sejauh mana keterkaitan intake asam folat dan isoflavone terhadap kejadian kanker payudara pada wanita berdasarkan studi literature lalu diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

- a. Analisa yang didapat dari 6 artikel terkait penggunaan asam folat terhadap kejadian kanker payudara pada wanita memiliki rata-rata *odds ratio*  $OR=0,811667$  95% CI 0,53-1,24. Hal ini berarti konsumsi asam folat dapat menurunkan resiko terjadi kanker payudara. Namun pada penggunaan asam folat sintetik dapat meningkatkan resiko kejadian kanker payudara ( $OR=1,53$ , 95% CI, 1,06–2,21)
- b. Analisa yang didapat dari 6 artikel terkait penggunaan Isoflavone terhadap kejadian kanker payudara pada wanita memiliki rata-rata nilai *odds ratio*  $OR= 0,91833$  95% CI 0,528-1,74833. Hal ini tetap perlu menjadi kewaspadaan mengingat nilai *odds ratio* meningkat seiring dengan peningkatan BMI

#### 5.2 SARAN

Berdasarkan penelusuran jurnal dari hasil penelitian *literature review* yang dilakukan. Maka saran yang diperoleh antara lain sebagai berikut :

### **5.2.1 Bagi Masyarakat**

- a. Bagi masyarakat khususnya <sup>3</sup> wanita yang memiliki riwayat keluarga menderita kanker payudara sebaiknya dapat menghindari pemicu faktor risiko kanker payudara diantaranya obesitas, minum alcohol dan merokok. Sehingga konsumsi asam folat dan isoflavone dapat berefek positif yaitu menurunkan resiko kejadian kanker payudara.
- b. Bagi masyarakat diharapkan dapat memperoleh pengetahuan dan wawasan mengenai faktor-faktor risiko kejadian kanker payudara.
- c. Bagi masyarakat hendaknya selalu menjaga kesehatan dan berperilaku hidup sehat dengan menjauhi kebiasaan merokok, olahraga teratur, menjaga berat badan seimbang/ideal, diet tinggi serat sehingga mencegah kejadian kanker payudara.
- d. Bagi masyarakat diharapkan melakukan pemeriksaan payudara sendiri (SADARI) atau Mammografi secara rutin.

### **5.2.2 Bagi Peneliti**

- a. Dapat digunakan sebagai pengembangan teori atau tambahan ilmu bagi peneliti tentang pentingnya faktor resiko terjadinya kanker payudara. Serta dapat mengaplikasikannya di masyarakat

- b. Melakukan penelitian dengan menggunakan variabel yang berbeda atau lebih bervariasi yang mampu menggambarkan faktor resiko kanker payudara dengan jelas.
- c. Melakukan penelitian lebih lanjut terkait nutrisi yang lainnya yang berhubungan dengan resiko terjadinya kanker payudara.

### 5.2.3 Bagi Institusi

- a. Menambah ilmu kepada institusi dalam bidang kesehatan tentang asam folat dan isoflavone terhadap risiko kanker payudara.
- b. Penelitian ini menyarankan kepada dinas kesehatan dan tenaga kesehatan untuk melakukan pemantauan dan deteksi dini terhadap wanita berisiko mengenai tanda-tanda kejadian kanker payudara.
- c. Peneliti juga menyarankan untuk melakukan penyuluhan kepada para masyarakat untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian kanker payudara

**DAFTAR PUSTAKA**

- Ahsani, R. F., dan Machmud, P. B. 2019. Hubungan Riwayat Reproduksi dengan Tumor Payudara pada Perempuan Usia Muda di Indonesia (Analisis Riset PTM 2016). *Jurnal MKMI*. 15 (3): 237-244.
- 7 Al-Bahlani SA, Al-Rashdi RM, Kumar S, Al-Sinawi, SS, Al-Bahri MA, Shalaby AA. Calpain-1 expression in triple-negative breast cancer: a potential prognostic factor independent of the proliferative/apoptotic index. *BioMed Research International*. 2017:1-10.
- 16 Arafah, A. B. R., dan Notobroto, H. B. 2017. Faktor Yang Berhubungan Dengan Perilaku Ibu Rumah Tangga Melakukan Pemeriksaan Payudara Sendiri (Sadari). *The Indonesian Journal Of Public Health*, 12(2), 143-153
- Anggraini, T. Y. A., dan Ekawati. 2016. Faktor Risiko Reproduksi Pada Penderita Kanker Payudara. *Jurnal Kesehatan Madani Medika*. 7(1): 50-58.
- Anggarini, D. W. 2018. Hubungan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal Dengan Kejadian Kanker Payudara Di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Skripsi. Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan. Yogyakarta.
- Ariani dan Sofi. 2015. *Stop! Kanker*. Yogyakarta. Istana Media.
- Ariani, N. G. P. R., dan Wibawa, I. B. T. 2018. Faktor Risiko Paparan Hormon Reproduksi Wanita Pada Penderita Kanker Payudara Di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar. *E-Jurnal Medika*. 7(8): 1-8.
- Atlanta. 2019. Breast Cancer Facts and Figures 2019-2020. *American Cancer Society*, 3. Retrieved From <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>
- 5 Aziza, R., dan Wiriatarina, J. 2016. Asuhan Keperawatan Pada Ibu A. Yang Mengalami Ca. Mammae Metastase Di Ruang Cempaka RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda
- Bakara, S. M., dan Fikawati, S. 2018. *Perceived Insufficient Milk (Pim) Among Mothers Of 0-6 Months Infants In Cipayung Health Centre, Depok Indonesia: A Qualitative Study. Paper Presented At The Proceedings Of The International Conference On Applied Science And Health*
- Balasubramaniam SM., et al. 2013. Risk Factors of Female Breast Carcinoma: A case Control Study at Puducherry. *Indian Journal of Cancer*. 50(1)

- Bilal, I., Chowdhury, A., Davidson, J., dan Whitehead, S. 2014. Phytoestrogens and prevention of breast cancer: The contentious debate. *World J Clin Oncol*. 5(4): 705–712.
- Beatrice A, et al. 2013. *Use of Isoflavone supplements is associated with reduced postmenopausal breast cancer risk*
- Cahyariani, M. P., dan Adi, A. C. 2016. Gambaran Tindakan Diet Survivor Kanker Payudara Di Luar Dan Di Dalam Rumah Singgah YKI Jawa Timur. *Media Gizi Indonesia*. 11(1): 17-23.
- Cancerhelps, T. 2010. *Stop Kanker: Panduan Deteksi Dini dan Pengobatan Menyeluruh Berbagai Jenis Kanker: Agromedia*.
- Chen, P., et al. 2014. Higher dietary folate intake reduces the breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 110, 2327–2338
- Dashner, R. A. 2012. *Clinical Anatomy Of The Breast. Advanced Anatomical Series*.
- Dongyan Yang, et al. 2013. *Dietary Intake of Folate, B-Vitamins and Methionine and Breast Cancer Risk among Hispanic and Non-Hispanic White Women*
- 7 Edwards BJ. 2015. Anticancer effects of vitamin. *The American journal of hematology/oncology*. 2015;11(10): 26-36.
- Eismann, J., et al. 2019. Interdisciplinary management of transgender individuals at risk for breast cancer: case reports and review of the literature. *Clinical Breast Cancer*, 19(1), e12–e19.
- Fagundes, C. P., Glaser, R., Malarkey, W. B., dan Kiecolt-Glaser, J. K. 2013. Childhood Adversity And Herpesvirus Latency In Breast Cancer Survivors. *Health Psychology*, 32(3), 337.
- Fitriyaningsih, E., Nurliana, N., dan Balqis, U. 2016. Hubungan Pola Makan Dengan Resiko Kanker Payudara (Studi Kasus pada Rumah Sakit dan Klinik Onkologi di Banda Aceh). *Jurnal pendidikan kimia*. 6(3): 36-42.
- 1 I Wayan Dwija Karyasa, Johan Kurnianda, Herni Astuti., 2014. Faktor risiko dan asupan isoflavin pada pasien kanker payudara. *Jurnal Gizi klinik Indonesia*. Halaman 218-225 Volume 10.
- 18 Karen L. Koenig, et al. 2020, *Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate and risk of breast cancer: a nested case-control study*

- Kumie, G., et al. 2020. The association of serum lipid levels with breast cancer risks among women with breast cancer at felege hiwot comprehensive specialized hospital, northwest ethiopia. *Breast cancer: targets and therapy*, 12 : 279-287
- M. Matejic, <sup>11</sup> et al. 2017. *Biomarkers of folate and vitamin B12 and breast cancer risk report from the EPIC cohort*
- Maria, I. L., et al. 2017. Risiko Gaya Hidup Terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita. *JURNAL MKMI*. 13(2): 157-166.
- Masakazu Toi, et al. 2013. *Probiotic Beverage with Soy Isoflavone Consumption for Breast Cancer Prevention: A Case-control Study*
- Michael B, et al. 2018. <sup>7</sup> *Vitamin D levels in swiss breast cancer survivors. Swiss Med Wkly*. 2018;148(w14576):1-12.
- Mohite VR, et al. Dietary Factors and Breast cancer: A Case Control Study from Rural India. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2014;6(1).
- Munandar, A., dan Wardaningsih, S. 2018. Nursing Provision In Psychological Aspect Management Of Natural Disaster. *Jurnal Keperawatan*, 9(2), 72-81
- Meinan Chen, 2014. *Association between Soy Isoflavone Intake and Breast Cancer Risk for Pre- and Post-Menopausal Women: A Meta-Analysis of Epidemiological Studies*
- Mørch, L. S., et al. (2017). <sup>9</sup> *Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. New England Journal of Medicine*. pp. 2228–2239. Doi: 10.1056/NEJMoal700732
- Nahak, A. J. K., Berek, P. A., dan Fouk, M. F. W. 2019. Gambaran Tingkat Pengetahuan Mahasiswa Tentang Pemeriksaan Payudara Sendiri Di Atambua. *Jurnal Sahabat Keperawatan*, 1(02), 1-15.
- <sup>9</sup> 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 Nomor 2. pp. 39-47. ISSN : 1907 – 3887
- Nindya, L. A., dan Indrayanti. 2015. Pengaruh Riwayat Keluarga Terhadap Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita. Naskah Publikasi. Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

- P Chen, C Li, X Li, J Li, R Chu and H Wang., 2014. Higher dietary folate intake reduces the breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer* 110, 2327–2338
- Palu, M. B., dan Nurdin, A. A. 2014. Potensi Yang Hilang Berdasarkan Health Related Quality Of Life Pada Penderita Kanker Payudara Di Makassar Sulawesi Selatan. *Medula*, 2(1): 1-8.
- Pane, A. R. S. 2019. Gambaran Karakteristik Penderita Kanker Di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Prof. Dr.W.Z. Johannes Kupang Tahun 2015-2018.
- <sup>3</sup> Priyatin, C. 2013. Faktor Risiko yang Berpengaruh terhadap Kejadian Kanker Payudara di RSUD DR. Kariadi Semarang. *Jurnal Kebidanan Vol 2 Nomor 5*. ISSN 20897669.
- Price, S. A., dan Wilson, L. M. 2006. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Jakarta: Egc, 4(2), 1127-1128.
- Purnomo, H. 2009. *Penyakit Yang Paling Mematikan (Hipertensi)*. Buana Pustaka. Jakarta
- Qi Xie MM., *et al.* 2013. Isoflavone consumption and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22 (1):118-127
- Qiong Wang, *et al.* 2016. *Effects of High-Order Interactions among IGFBP-3 Genetic Polymorphisms, Body Mass Index and Soy Isoflavone Intake on Breast Cancer Susceptibility*
- Rahayu, A. P. 2016. *Panduan Praktikum Keperawatan Maternitas*: Deepublish
- Ruiz, R. B., dan Hernandez, P. S. 2014. Diet and cancer: risk factors and epidemiological evidence. *Maturitas*. 77(3):202-8.
- Samira Ziaei dan Reginald., 2017. Dietary Isoflavones and Breast Cancer Risk. *Medicines*.
- Setiowati, D., Eddy, H., dan Roostantia, I. 2016. Hubungan Antara Pemakaian Kb Hormonal Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Poli Onkologi Satu Atap RSUD Dr. Soetomo, Februari–April 2015. *Indonesian Journal Of Cancer*, 10(1), 11.
- Shana, J.Kim., *et al.*, (2018). Folic acid supplement use and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case–control study. *Breast Cancer Research and Treatment* (2019) 174:741–748.

- Shaidah Deghan Manshadi., *et al.*2014. Folic Acid Supplementation Promotes Mammary Tumor Progression in a Rat Model. PLOS ONE Volume 9
- Siegel, R., Miller, K., dan Jemal, A. (2016). *American Cancer Society: Cancer Facts And Figures 2016*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2016. July, 11
- Sukmayenti dan Sari, N. 2018. Hubungan Faktor Reproduksi Dengan Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita Di RSUP DR. M. Djamil Padang. Jurnal Riset Hesti Medan. 3(2): 58-63.
- Suparman, E. 2014. Peran Estrogen Dan Progesteron Terhadap Kanker Payudara. Jurnal Biomedik (JBM). 6(3): 141-148.
- Tabaga, K. D., Durry, M. F., dan Kairupan, C. (2015). Efek Seduhan Teh Hijau (*Camellia Sinensis*) Terhadap Gambaran Histopatologi Payudara Mencit Yang Diinduksi Benzo (A) Pyrene. *Ebiomedik*, 3(2).
- Tana, L., Delima, Siswanto, H., dan Syarif, A. K. 2019. Hubungan antara Faktor Reproduksi dengan Tumor Payudara Berdasarkan Pemeriksaan Sadanis, Riset Penyakit Tidak Menular 2016. Buletin Penelitian Kesehatan. 47(4): 227-236.
- Utami, V. W., Anggraini, A., dan Anisa, M. (2019). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Rsud. Dr. H. Abdul Moeleok Bandar Lampung Tahun 2015. Jurnal Kebidanan Malahayati, 5(3), 205-210.
- <sup>17</sup> Wei-Ping Luo, *et al.* (2016). *Joint effects of folate intake and one-carbon-metabolizing genetic polymorphisms on breast cancer risk*
- <sup>12</sup> Zhihong , *et al.* 2014. *Associations of dietary folate, Vitamins B6 and B12 and methionine intake with risk of breast cancer among African American and European American women*
- Zurazika, I., Hidayati, R. W., dan Utami, I. (2019). Pengaruh Penyuluhan Dengan Video Dan Leaflet Terhadap Pengetahuan Tentang Deteksi Dini Kanker Payudara Pada Siswi Kelas X Smk N 2 Sewon Bantul.

## ORIGINALITY REPORT

19%

SIMILARITY INDEX

21%

INTERNET SOURCES

11%

PUBLICATIONS

6%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://journal.ugm.ac.id">journal.ugm.ac.id</a> Internet Source	3%
2	<a href="http://erepository.uwks.ac.id">erepository.uwks.ac.id</a> Internet Source	2%
3	<a href="http://repository.poltekkes-tjk.ac.id">repository.poltekkes-tjk.ac.id</a> Internet Source	2%
4	<a href="http://xn--c1atere.xn--p1ai">xn--c1atere.xn--p1ai</a> Internet Source	1%
5	<a href="http://dspace.umkt.ac.id">dspace.umkt.ac.id</a> Internet Source	1%
6	<a href="http://journals.plos.org">journals.plos.org</a> Internet Source	1%
7	<a href="http://jurnal.fk.unand.ac.id">jurnal.fk.unand.ac.id</a> Internet Source	1%
8	<a href="http://repository.helvetia.ac.id">repository.helvetia.ac.id</a> Internet Source	1%
9	<a href="http://akper-sandikarsa.e-journal.id">akper-sandikarsa.e-journal.id</a> Internet Source	1%

10	<a href="http://juke.kedokteran.unila.ac.id">juke.kedokteran.unila.ac.id</a> Internet Source	1 %
11	<a href="http://med-expert.com.ua">med-expert.com.ua</a> Internet Source	1 %
12	<a href="http://publish.kne-publishing.com">publish.kne-publishing.com</a> Internet Source	1 %
13	Submitted to Central Queensland University Student Paper	1 %
14	<a href="http://docplayer.info">docplayer.info</a> Internet Source	1 %
15	<a href="http://formation.e-cancer.fr">formation.e-cancer.fr</a> Internet Source	1 %
16	<a href="http://jurnal.untan.ac.id">jurnal.untan.ac.id</a> Internet Source	1 %
17	Submitted to University of Southern California Student Paper	1 %
18	<a href="http://fac.umc.edu.dz">fac.umc.edu.dz</a> Internet Source	1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography Off