

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Payudara

1. Pengertian Kanker Payudara

Kanker payudara adalah tumor ganas yang dimulai pada sel epitel duktal-lobuler payudara dan menyebar melalui sistem limfatik ke nodus limfatik aksila. Penemuan kanker payudara pada limfatik aksila merupakan kemampuan tumor untuk potensi penyebarannya jauh dan tidak hanya pertumbuhan ke bagian sekitar yang berdekatan dengan payudara (Black, Hawks, 2014).

2. Jenis kanker payudara

Jenis-jenis kanker payudara adalah :

a. Karsinoma duktal menginfiltrasi

Tipe histologi yang paling umum terjadi. Kanker ini teraba keras saat di palpasi, sehingga mudah untuk dikenali. Kanker seperti ini bermetastasis ke nodus aksila. Karsinoma duktal biasanya menyebar ke daerah tulang, paru, hepar, atau otak (Smeltzer, Bare, 2002).

b. Karsinoma lobular menginfiltrasi

Kanker ini merupakan kanker yang jarang terjadi. Presentase kejadiannya sekitar 5%-10% kejadian kanker payudara. Tipe ini dapat terjadi penebalan pada salah satu bagian atau kedua payudara (Smeltzer, Bare, 2002)

c. Karsinoma medular

Kanker dengan presentase kejadian 6% dari kanker payudara. Kanker ini tumbuh dengan lambat, sehingga prognosisnya seringkali lebih baik dari lainnya. Kanker medular merupakan tumor yang terbatas tegas, dengan sel-sel berdiferensiasi jelek, tetapi prognosisnya baik, hal yang bertentangan dengan arti grading suatu tumor. Perabaannya lunak, dan pada penampang dapat menonjol di atas permukaan (Smeltzer, Bare, 2002).

d. Kanker musinus

Kanker musinus menempati sekitar 3% dari kanker payudara. Kanker penghasil lendir yang juga tumbuh dengan lambat. Prognosis kanker ini lebih baik dari kanker lainnya (Smeltzer, Bare, 2002).

e. Kanker duktal-tubular

Kanker dengan presentase 2% dari kanker payudara (Smeltzer, Bare, 2002).

f. Karsinoma inflamatori

Karsinoma inflamatori merupakan jenis kanker payudara yang jarang terjadi. Presentase kejadian hanya 1% - 2% dari kanker payudara. Gejala-gejala yang ditimbulkan yaitu terdapat nyeri tekan, payudara membesar dan keras secara abnormal, kulit berwarna merah dan kehitaman, sering terjadi edema dan retraksi puting susu (Smeltzer, Bare, 2002).

g. Karsinoma In situ

Karsinoma in situ payudara dapat dideteksi dengan penggunaan skrining mamaografi. Penyakit ini ditandai oleh proliferasi sel-sel malignan di dalam duktus dan lobulus. Terdapat dua tipe karsinoma in situ antara lain:

1) Karsinoma duktal in situ

Karsinoma duktal in situ adalah prekursor karsinoma infiltratif. Klasifikasi dari duktal in situ yaitu derajat tinggi, sedang, dan rendah menurut pola pertumbuhan sel yang mengisi duktus, sifat inti, aktivitas mitosis, ada nekrosis dan jenis mikrokalsifikasi. Derajat tinggi memiliki prevalensi kedua tertinggi dan cenderung berdekatan secara arsitektur dan berkaitan dengan mikroklasifikasi yang prominen. derajat tinggi juga cenderung memiliki reseptor ekstrogen negatif, menunjukkan peningkatan ekspresi reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia dan memiliki gen supresor tumor P₅₃ yang bermutasi. Derajat rendah cenderung yang paling umum dan secara khas multifokal.

2) Karsinoma lobular in situ

Karsinoma lobular in situ, karsinoma yang menghinggapi duktus intralobulus, yang menunjukkan obliterasi, pelebaran, akibat proliferasi sel tumor di dalamnya, tanpa ada invasi ke dalam stroma. Karsinoma lobular in situ dikarakteristikan dengan proliferasi sel atipikal yang meluas sebagai lobuler. (Black, Hawks, 2014).

3. Tahapan Kanker Payudara

Pertengahan abad ke-20 para klinisi menyadari bahwa tidak semua kanker payudara memiliki prognosis dan membutuhkan tindakan pengobatan yang sama. Pada tahun 1904 seorang ahli berkebangsaan Jerman dr.Steinthat mengusulkan pembagian kanker payudara menjadi tiga tingkatan prognosis yaitu tumor kecil yang terlokalisasi pada jaringan payudara (stadium I), tumor lebih besar yang mulai melibatkan kelenjar aksila (stadium II) dan tumor yang secara jelas mulai menginvasi jaringan sekitar payudara (stadium III). Denoix pada tahun 1942 pertama kali mengembangkan dan mempublikasikan sistem tumor – nodus - metastasis (TNM). Beliau mengklasifikasikan kanker berdasarkan morfologi tumor yang akan menentukan prognosis yaitu ukuran dari tumor primer (T), ada atau tidaknya keterlibatan kelenjar limfe (N), dan adanya metastasis (M). Bagi para klinisi sistem staging ini sangat berguna. Dengan adanya sistem staging dapat diperkirakan prognosinya. Ada hubungan antara stadium kanker dengan angka 10-year relative survival pada pasien kanker payudara. Sebanyak 5-12 % dari pasien stadium I/II meninggal dalam 10 tahun pertama setelah diagnosis ditegakkan, dibandingkan pada pasien stadium III yang lebih dari 60%, dan lebih dari 90% pada pasien stadium IV.

Sistem staging kanker payudara dapat memberikan informasi tentang pilihan terapi yang sesuai berdasarkan stadium.

- a. Stadium 0: tahap ini sel kanker payudara tetap dalam kelenjar payudara, tanpa menginvasi kedalam jaringan payudara normal yang berdekatan.

- b. Stadium I: terdapat tumor dengan ukuran 2 cm atau kurang dan batas yang jelas (kelenjar getah bening normal).
- c. Stadium IIA: sel-sel kanker tidak ditemukan pada payudara, tetapi di temukan di kelenjar getah bening ketiak dengan ukuran 2 cm.
- d. Stadium IIB: tumor dengan ukurannya 2-5 cm. Sel-sel kanker yang telah menyebar ke kelenjar getah bening yang berhubungan dengan ketiak. Atau tumor yang lebih besar dari 5 cm tapi belum menyebar ke kelenjar getah bening ketiak.
- e. Stadium IIIA: tidak ditemukan tumor di payudara. kanker ditemukan di kelenjar getah bening ketiak yang melekat bersama atau dengan struktur lainnya, atau kanker ditemukan di kelenjar getah bening di dekat tulang dada, atau tumor dengan ukuran berapapun yang telah menyebar ke kelenjar getah bening ketiak, terjadi perlekatan dengan struktur lainnya, atau kanker ditemukan di kelenjar getah bening di dekat tulang dada.
- f. Stadium IIIB: tumor dengan ukuran tertentu dan telah menyebar ke dinding dada dan atau kulit payudara dan mungkin telah menyebar ke kelenjar getah bening ketiak yang terjadi perlekatan dengan struktur lainnya atau kanker mungkin telah menyebar ke kelenjar getah bening di dekat tulang dada. Kanker payudara inflamatori (berimflamasi) dipertimbangkan paling tidak pada tahap IIIB.
- g. Stadium IIIC: ada atau tidak kanker di payudara atau mungkin telah menyebar ke dinding dada dan atau kulit payudara dan kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening baik di atas atau di bawah tulang belakang dan

kanker mungkin telah menyebar ke kelenjar getah bening ketiak atau ke kelenjar getah bening di dekat tulang dada.

- h. Stadium IV: kanker telah menyebar atau metastasis ke bagian lain dari tubuh.
(Rasjidi, 2010)

1. Patofisiologis kanker payudara

Perubahan sel kanker disebabkan oleh mutasi gen pengkode protein (protein-encoding genes) yang meregulasi pembelahan sel normal. Gen tersebut antara lain *proto-oncogenes* adalah gen yang memproduksi protein, meningkatkan pembelahan sel atau menghambat proses kematian sel normal. Proto-oncogenes mengalami mutasi yang disebut oncogenes yang mengaktifkan sinyal pengkodean sehingga faktor yang menstimulasi pertumbuhan sel terus diproduksi.

Tumor suppressors adalah gen yang memproduksi protein yang berfungsi menghambat pembelahan sel atau memacu kematian sel. Mutasi pada gen tersebut menyebabkan mekanisme tumor suppressors tidak berfungsi, sehingga terjadi pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan membentuk tumor. *Deoxyribonucleic acid (DNA) repairs genes* adalah gen yang menghambat mutasi yang menyebabkan timbulnya kanker. Gen ini berperan dalam memulihkan DNA dan kromosom yang rusak karena faktor-faktor lingkungan seperti ionizing radiation, sinar UV dan zat-zat kimia yang dapat menyebabkan mutasi. Keganasan berkembang akibat mekanisme replikasi dan fungsi sel berubah secara menyeluruh. (Wong, dkk, 2006 dalam Salam, 2019)

Tumor jinak tumbuh dan berkembang perlahan, biasanya membentuk suatu tepi jaringan berserat terkompresi yang disebut kapsul. Kapsul tersebut yang

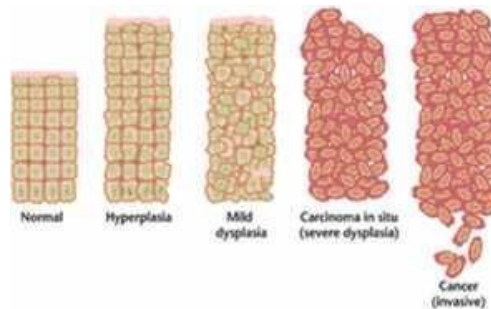
memisahkan tumor dari jaringan induk. Sebagian besar kapsul terdiri dari matriks ekstraselular yang diendapkan oleh sel stroma seperti fibroblas, yang diaktifkan oleh kerusakan akibat hipoksia akibat tekanan dari meluasnya tumor. Enkapitulasi semacam ini tidak mencegah pertumbuhan tumor namun menciptakan rangkaian jaringan yang membuat tumor menjadi diskrit, mudah teraba, mudah bergerak dan mudah di bedah. (Vinay, dkk, 2014 dalam Salam, 2019)

Tumor ganas memiliki batas yang kurang baik dan tidak jelas dari jaringan normal di sekitarnya. Tumor ganas secara perlahan meluas dan struktur normal yang berdekatan akan diinvasi oleh kapsul fibrosa. Masa pseudokapsul ini menunjukkan sel-sel yang mampu menembus margin tumor dan menginvasi area sekitar, pola pertumbuhan seperti *crablike* merupakan tanda khas dari kanker, (Vinay, dkk, 2014 dalam Salam, 2019)

Sel epitel-stroma mengatur laju pertumbuhan tumor dan membantu menentukan derajat invasi dan potensi metastasis. Kekakuan tumor terutama di regulasi oleh interaksi antara sel tumor, sel stroma dan matrix extracellular yang dianggap sebagai awak pembentukan micro-environment. Penelitian menunjukkan bahwa tingkat kekakuan tumor dapat menyebabkan progresifitas tumor. (Shah, dkk, 2014 dalam Salam 2019)

Pola perubahan fibrokistik dibagi menjadi lesi proliferaatif dan nonproliferaatif. Lesi nonproliferaatif ditandai dengan peningkatan stroma fibrosa, dilatasi duktus dan pembentukan kista. Lesi proliferaatif berupa serangkaian hiperplasia epitel duktulus dan adenosis sklerotikans, mencakup lesi proliferaatif dalam duktulus, duktus terminalis dan lobulus payudara. Pada adenosis

sklerotikans, tampak jelas adanya fibrosis intralobularis, poliferasi duktulus kecil dan asinus. Payudara dengan perubahan fibrokistik berupa hiperplasia atipikal, duktulus atau lobulus beresiko 5 kali untuk mengarah pada karsinoma (Kumar, dkk, 2015 dalam Salam, 2019)



Gambar 1. Perubahan epitel payudara normal hingga menjadi kanker

Sumber: Kumar, dkk, 2015 dalam Salam, 2019

2. Tanda dan Gejala Kanker payudara

Tanda dan gejala kanker payudara menurut kementrian kesehatan (2018) adalah sebagai berikut:

- a. Terasa benjolan di payudara dan sering kali tidak berasa nyeri
- b. Terdapat perubahan tekstur kulit payudara, kulit payudara mengeras dengan permukaan seperti kulit jeruk
- c. Perhatikan juga, jika terdapat luka pada bagian payudara yang tidak sembuh
- d. Keluar cairan dari puting
- e. Terdapat cekungan ataupun tarikan di kulit payudara

3. Faktor Risiko Kanker Payudara

Kanker payudara belum dapat diketahui etiologi dan perjalanan penyakitnya secara jelas. Namun, banyak penelitian yang menyebutkan adanya beberapa faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko atau kemungkinan untuk terjadinya kanker payudara.

a. Usia menarche

Menarche adalah haid pertama kali yang dialami seorang perempuan (Prawirohardjo, 2014). Risiko kanker payudara meningkat pada wanita yang mengalami menstruasi sebelum usia 12 tahun. Risiko kanker payudara mengalami penurunan sekitar 10% setiap 2 tahun keterlambatan usia menarche. Butler dkk meneliti hubungan antara usia menarche, siklus ovulasi yang lebih dini dan siklus reproduksi yang pendek terhadap peningkatan risiko kanker payudara dalam 1505 kontrol dan 1647 kasus. Didapatkan bahwa usia menarche yang lebih muda (<12 tahun) terdapat peningkatan risiko kanker payudara. Karakteristik siklus menstruasi juga diteliti dalam hubungannya dengan peningkatan risiko kanker payudara. Dalam suatu studi prospektif, siklus menstruasi yang kurang dari 26 hari atau lebih lama dari 31 hari selama usia 18-22 tahun juga di prediksi mengurangi risiko kanker payudara. Studi lain menunjukkan bahwa siklus menstruasi yang pendek saat usia 30 tahun berhubungan dengan penurunan risiko kanker payudara. (Rasjidi, 2010).

b. Usia kehamilan pertama

Risiko kanker payudara dapat terjadi peningkatan sesuai dengan usia saat kehamilan pertama atau melahirkan anak pertama > 35 tahun. Adanya rangsangan

pematangan dari sel-sel payudara yang diinduksi oleh kehamilan, membuat sel-sel ini lebih peka terhadap transformasi yang bersifat karsinogenik (Rasjidi, 2010). Risiko ini meningkat sebanyak 3% setiap kali bertambah usia. Semakin tua usia wanita saat hamil dan melahirkan, semakin tinggi resikonya menderita kanker payudara (Astrid, 2015)

c. Genetik

Wanita yang memiliki *one degree relatives* (keturunan di atasnya) yang menderita/pernah menderita kanker payudara memiliki resiko kanker payudara yang lebih tinggi. Namun, kanker payudara bukan penyakit turunan seperti diabetes melitus atau hemofilia atau alergi. Walaupun demikian, gen yang dibawa wanita penderita kanker payudara mungkin saja dapat diturunkan dari orangtuanya. Beberapa gen yang dapat bermutasi dan bisa diturunkan adalah :

1) Gen BRCA1 dan BCRA2

Dalam kebanyakan kasus kanker payudara, penyebab paling umum adalah mutasi dalam gen yang disebut BRCA1 dan BRCA2. Pada sel normal, gen ini membantu mencegah kanker dengan cara memproduksi protein yang menjaga agar sel tidak tumbuh abnormal. Jika seseorang mewarisi gen yang bermutasi dari orangtuanya, ia beresiko tinggi menderita kanker payudara sepanjang hidupnya. Wanita yang membawa mutasi gen BRCA1 memiliki resiko kanker payudara sebesar 80%, sedangkan mereka yang mewarisi mutasi gen BRCA2 resikonya lebih rendah yaitu 45%. Kanker payudara yang berhubungan dengan mutasi gen ini lebihh sering terjadi pada wanita muda. Kanker pun umumnya muncul pada kedua payudara, bukan hanya salah satunya seperti yang diakibatkan oleh faktor

lain. Wanita yang mewarisi mutasi gen ini juga memiliki resiko untuk menderita kanker lain, terutama kanker rahim.

2) Gen TP53

Gen ini bertugas memberi intruksi tubuh untuk memproduksi protein yang disebut P53. Protein ini bekerja menghentikan pertumbuhan sel-sel abnormal. Mutasi gen TP53 dapat menyebabkan pembawanya mengidap sindroma Li-Fraumeni. Orang dengan sindroma ini memiliki resiko tinggi menderita kanker payudara, serta beberapa jenis kanker lainnya seperti leukemia, tumor otak dan kanker tulang atau jaringan ikat. Untungnya mutasi gen ini sangat langka terjadi.

3) Gen CHEK2

Sindroma Li-Fraumeni juga dapat disebabkan oleh mutasi gen CHEK2 yang diwariskan dari orang tua. Bahkan jika mutasi gen ini tidak menyebabkan penderitanya mengalami sindroma tersebut, risiko kanker payudara tetap naik sekitar dua kali lipat.

4) Gen PTEN

Gen PTEN bertugas membantu mengatur pertumbuhan sel. Orang yang mewarisi mutasi gen ini mungkin menderita sindroma Cowden. Sindrom ini merupakan gangguan langka, dimana penderitanya berada pada tingkat resiko tinggi terkena tumor payudara jinak dan ganas pada saluran pencernaan, tiroid, uterus, dan ovarium. Kelainan gen ini dapat menyebabkan sindrom lain yang disebut sindrom Bannayan-Riley-Ruvalcaba yang diduga terkait dengan risiko kanker payudara. Sindrom yang disebabkan oleh mutasi gen PTEN disebut juga dengan PTEN Tumor Hamartoma Syndrome.

5) Gen CDH1

Pewaris mutasi gen CDH1 memiliki kemungkinan menderita kanker lambung sejak usia dini. Wanita dengan mutasi gen ini juga memiliki peningkatan resiko kanker payudara Lobular Invasif.

6) Gen STK11

Kelainan pada gen STK11 dapat menyebabkan sindrom Peutz-jeghers. Orang dengan gangguan ini menderita bintik-bintik pigmen pada bibir dan mulut, polip di saluran kemih serta masalah lambung dan pencernaan. Selain itu wanita yang membawa mutasi gen ini memiliki peningkatan risiko berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara.

7) Gen PALB2

Gen PALB2 membuat protein yang berinteraksi dengan protein yang dibuat oleh gen BRCA2. Mutasi pada gen ini dapat menyebabkan peningkatan resiko kanker payudara. dicurigai bahwa mutasi gen PALB2 juga meningkatkan resiko kanker ovarium dan kanker payudara pria. (Astrid, 2015)

d. Ras dan Etnis

Secara umum, warna ras kulit putih (Kaukasia) memiliki resiko sedikit lebih tinggi menderita kanker payudara dibandingkan wanita dari ras Afrika, Asia dan Hispanik (Amerika Latin). Namun, wanita dari ras Afrika, Asia, dan Hispanik yang menderita kanker ini memiliki risiko kematian yang lebih tinggi (Astrid, 2015).

e. Paritas

Efek dari jumlah paritas terhadap risiko kanker payudara telah lama diteliti. Dalam suatu studi meta-analisis, melaporkan bahwa pada wanita nulipara atau belum pernah melahirkan mempunyai risiko 30% untuk berkembang menjadi kanker dibandingkan dengan wanita yang multipara (Rasjidi, 2010).

f. Riwayat Lamanya Menyusui

Menyusui merupakan hal yang sangat penting bagi pertumbuhan dan perkembangan bayi. Byers dkk melaporkan adanya efek yang bersifat protektif dari menyusui terhadap kanker payudara. sementara itu, Lipworth dkk menemukan bahwa waktu menyusui yang lebih lama mempunyai efek yang lebih kuat dalam menurunkan risiko kanker payudara. Sebab dari efek protektif menyusui ini dikarenakan adanya penurunan level estrogen dan sekresi bahan-bahan karsinogenik selama menyusui (Rasjidi, 2010). Hasil penelitian Anggorowati, wanita yang tidak menyusui akan lebih besar terserang kanker. Kondisi ini dipengaruhi oleh mekanisme hormonal. Wanita yang menyusui akan mengeluarkan hormon prolaktin, didalam tubuh hormon prolaktin akan menekan paparan hormon estrogen dalam jumlah banyak dan waktu yang lama yang dapat memicu terjadinya kanker payudara (Anggorowati, 2013).

g. Riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal

Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral (pil KB) memiliki resiko sedikit lebih besar terkena kanker payudara dibandingkan wanita yang tidak pernah menggunakannya. Risiko ini tampaknya dapat menurun kembali setelah penggunaan pil dihentikan. Wanita yang berhenti menggunakan kontrasepsi orak

lebih dari 10 tahun cenderung tidak memiliki peningkatan risiko kanker payudara. Selain pil Kb, kontrasepsi hormonal lainnya seperti Kb suntik yang diberikan setiap 3 bulan juga diketahui memberikan efek terhadap risiko kanker payudara. Wanita yang menggunakan kb suntik cenderung memiliki peningkatan risiko kanker payudara (Astrid, 2015).

h. Riwayat keluarga

Riwayat keluarga adalah risiko kanker payudara yang diketahui. Kanker payudara yang disebabkan pewarisan mutasi jalur germinal spesifik dari keluarga maternal maupun paternal sangat jarang sekali terjadi. Faktanya, gen yang rentan terhadap kanker payudara BRCA1 dan BRCA2 dan gen penekan tumor P₅₃ telah diidentifikasi pada kurang dari 10% perempuan dengan kanker payudara (Black, Hawks, 2014). Risiko kanker payudara lebih tinggi pada wanita yang memiliki kerabat dekat sedarah yang juga menderita kanker payudara. Memiliki hubungan darah satu tingkat pertama (ibu, saudara wanita, atau anak wanita) yang menderita kanker payudara, meningkatkan risiko sekitar dua kali lipat. Memiliki hubungan darah dua tingkat pertama (nenek atau bibi) meningkatkan risikonya menjadi tiga kali lipat. Walaupun belum dapat dipastikan dengan tepat, wanita dengan kanker payudara dari garis ayah atau memiliki saudara pria yang menderita kanker payudara juga memiliki risiko kanker payudara (Astrid, 2015).

i. Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol pada dasarnya jarang mendatangkan efek yang menguntungkan, lebih banyak terjadi adalah efek yang merugikan salah satunya adalah faktor pencetus kanker payudara. Alkohol dapat menyebabkan

hiperinsulinemia yang akan merangsang faktor pertumbuhan pada jaringan payudara (Rasjidi, 2010). Semakin sering seorang wanita mengkonsumsi alkohol semakin tinggi resiko ia menderita kanker payudara. Konsumsi alkohol jelas terkait dengan peningkatan risiko terkena kanker payudara. Risiko meningkat seiring dengan jumlah alkohol yang dikonsumsi. Dibandingkan dengan yang bukan peminum, wanita yang mengkonsumsi satu gelas minuman beralkohol sehari memiliki peningkatan risiko yang sangat kecil. Mereka yang minum 2-5 gelas setiap hari memiliki resiko sekitar 1,5 kali dibandingkan wanita yang tidak minum alkohol (Astrid, 2015).

j. Obesitas

Pola makan yang berlebihan akan mengakibatkan timbulnya obesitas. Obesitas beresiko tinggi mengakibatkan kanker payudara. Wanita yang kelebihan berat badan cenderung memiliki kadar insulin yang lebih tinggi juga telah dikaitkan dengan beberapa jenis kanker, termasuk kanker payudara (Astrid, 2015). Obesitas berhubungan dengan penurunan risiko kanker pada pramenopause dan peningkatan risiko kanker payudara selama masa pascamenopause. Mezzetti dkk, melaporkan bahwa wanita ypasca menopause dengan BMI > 26,6 kg/m² memiliki resiko terjadinya kanker payudara lebih besar (OR=1,22). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan berat badan wanita selama masa pascamenopause meningkatkan risiko terkena kanker payudara. Setelah menopause, ketika ovarium berhenti memproduksi hormon estrogen, jaringan lemak merupakan tempat utama dalam produksi estrogen dan endogen. Oleh karena itu, wanita dengan berat badan berlebih dan BMI yang tinggi, mempunyai level estrogen yang tinggi (Rasjidi,

2010). Hal ini disebabkan karena sel-sel lemak memproduksi ekstrogen di dalam tubuh sehingga ekstrogen dapat memicu timbulnya sel kanker (Maria, 2017).

k. Asap rokok

Asap rokok dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Bahan kimia yang terkandung dalam asap rokok dalam konsentrasi tinggi dapat menyebabkan kanker payudara. Bahan kimia dalam asap rokok mencapai jaringan payudara dan ditemukan dalam ASI. Asap rokok juga dapat memiliki efek yang berbeda terhadap risiko kanker payudara pada perokok dan mereka yang hanya terpapar asap rokok. Pada tahun 2005 sebuah laporan dari California Environmental Protection Agency, sebuah institut kesehatan di Amerika menyimpulkan bahwa bukti tentang asap rokok dan kanker payudara sangat jelas terjadi pada wanita muda, terutama mereka yang berada pada rentang usia premenopause (Astrid, 2015).

4. Penatalaksanaan Kanker Payudara

Penatalaksanaan kanker payudara secara lokal berupa mastektomi dengan atau tanpa rekonstruksi dan bedah penyelamatan payudara yang dikombinasikan dengan terapi radiasi. Adapun pengobatan sistemik pada penderita kanker payudara yaitu dengan kemoterapi, terapi hormonal, dan transplantasi sumsum tulang.

a. Mastektomi

Sasaran pengobatan adalah untuk mempertahankan atau memulihkan fungsi normal tangan, lengan, soket bahu pada tempat yang sakit setelah pembedahan. Flap kulit dan jaringan ditangani dengan sangat hati-hati untuk

memastikan viabilitas, hemostasis dan drainase yang sesuai. Paska tindakan dilakukan, pasien dapat mengalami baik efek fisik maupun psikologis. Infeksi atau suatu pengumpulan cairan dan darah dapat terjadi di tempat insisi. Trauma saraf dengan dapat terjadi selama masa pemulihan. Kerusakan mobilitas lengan dan bahu serta kekakuan dinding dada dapat terjadi akibat terganggunya aliran limfatik dan venosa. Secara psikologis, kehilangan payudara dapat mengakibatkan perubahan emosional yaitu rasa takut akan kekambuhan dan dampak kanker payudara pada keluarga.

b. Terapi radiasi

Terapi penyinaran radiasi dilakukan untuk mengurangi kecenderungan kambuh dan untuk menyingkirkan kanker residual. Umumnya, terapi radiasi memiliki efek samping terdiri reaksi kulit dari ringan sampai sedang dan kelelahan.

c. Kemoterapi

Program kemoterapi untuk kanker payudara menggabungkan beberapa preparat untuk meningkatkan penghancuran sel tumor dan untuk meminimalkan resistensi medikasi. Efek samping yang terjadi adalah mual, muntah, perubahan rasa kecap, rambut rontok, mukositis, dermatitis, kelelahan, penambahan berat badan, dan amenore permanen yang mengarah pada sterilitas.

d. Terapi hormonal

Terapi hormonal dapat mencakup pembedahan untuk mengangkat kelenjar endokrin dengan tujuan untuk menekan sekresi hormon. Ooforektomi adalah

pengangkatan ovarium yang menjadi salah satu pengobatan pilihan bagi wanita pramenstrual dengan tumor.

e. Transplantasi sumsum tulang

Prosedurnya mencakup pengangkatan sumsum tulang dari pasien dan memberikan kemoterapi dosis tinggi. Sumsum tulang yang dipisahkan dari efek kemoterapi kemudian di infuskan kembali secara intravena. (Smeltzer, Bare, 2002)

5. Efek Samping kanker

Pasien yang mengalami sakit kanker akan menimbulkan beberapa efek samping. Efek samping berupa:

a. Gangguan fungsi organ

Fungsi fisiologis dapat mengalami gangguan akibat obstruksi atau penekanan. Misalnya, tumor besar di dalam usus dapat menghentikan motilitas usus sehingga mengakibatkan obstruksi usus.

b. Perubahan hematologi

Perubahan hematologi dapat mengganggu fungsi normal sel darah. Misalnya, pada leukemia, penyakit proliferasi maligna pada sistem hematopoetik (penghasil sel darah), leukosit imatur yang tidak dapat melakukan fungsi fagositik protektif normal dan imunitas menjadi terganggu.

c. Infeksi

Ketika tumor tumbuh di dekat permukaan tubuh, tumor dapat mengikis melalui permukaan, memecah pertahanan alami kulit yang utuh dan membran mukosa serta memberikan bagian untuk pintu masuk mikroorganisme. Setiap

keterlibatan maligna dari organ atau jaringan imunitas seperti hati, sumsum tulang, bercak peyer dalam usus halus, limpa atau nodus limfe dapat dengan serius merusak respon imun, memungkinkan terjadinya infeksi dalam jaringan yang mudah diserang.

d. Hemoragi

Erosi tumor melalui pembuluh darah dapat menyebabkan perdarahan yang berlebihan, meningkat pada anemia berat. Hemoragi dapat menjadi cukup serius menyebabkan syok hipovolemik yang mengancam jiwa.

e. Sindrom anoreksia

Sindrom ini spesifik pada kanker, karena efek sel kanker pada metabolisme pejamu. Sel neoplastik mengalihkan nutrisi untuk digunakan sendiri ketika menyebabkan perubahan yang mengurangi nafsu makan pasien. Pada tahap awal penyakit ini, perubahan metabolisme glukosa menyebabkan peningkatan kadar glukosa serum, yang menghasilkan umpan balik negatif dan mengakibatkan anoreksia.

f. Sindrom paraneoplastik

Sindrom paraneoplastik yang paling sering terjadi adalah endokrin, terjadi ketika kanker membangun bagian ektopik produksi hormon dan neurologik, terjadi ketika kanker merusak sistem saraf.

g. Nyeri

Nyeri adalah masalah layanan kesehatan utama bagi pasien yang mengalami kanker. Meskipun terjadi kemajuan besar dalam pemahaman nyeri

secara ilmiah, lebih dari 60% pasien yang menderita kanker mengalami nyeri sedang hingga berat pada beberapa waktu selama rentang penyakit.

h. Stres fisik dan Stres psikologis

Ketika sistem imun menemukan neoplasma, sistem imun berusaha untuk menghancurkannya dengan menggunakan sumber daya yang ada di dalam tubuh. Tubuh menyusun serangan yang maksimal terhadap penyerang asing, yang meminta banyak sumber daya, termasuk mediator kimia, hormon dan enzim, sel darah, antibody, protein dan respon inflamasi serta imun. Individu yang berhadapan dengan diagnosis kanker menunjukkan beragam respon psikologis dan emosional. (Lemone, dkk, 2018).

B. Usia Menarche

1. Pengertian Usia Menarche

Menarche adalah haid pertama kali yang dialami seorang perempuan (Prawirohardjo, 2014). Usia menarche yang lebih awal pada perempuan akan berdampak pada meningkatnya risiko terjadinya kanker payudara.

2. Gangguan Menarche

Gangguan - gangguan yang dapat terjadi pada usia menarche adalah :

a. Menarche dini

Menarche dini adalah haid yang terjadi sebelum usia 12 tahun (Rosenthal, 2009). Pada menarche dini hormon gonadotropin diproduksi sebelum anak usia 8 tahun. Hormon ini merangsang ovarium sehingga ciri-ciri kelamin sekunder, menarche dan kemampuan reproduksi timbul sebelum waktunya (Prawirohardjo, 2014).

b. Menarche tarda

Menarche tarda adalah haid yang terjadi diatas usia 14 tahun. Penyebab dari menarche tarda antara lain faktor herediter, penyakit kronis, kurang gizi anoreksia/bulimia, pernah operasi/ kemoterapi, dan kelainan kongenital (Prawirohardjo, 2014).

3. Hubungan Usia Menarche dengan Kanker Payudara

Resiko kanker payudara meningkat pada wanita yang mengalami menstruasi sebelum usia 12 tahun (Rasjidi, 2010). Jika menarche terjadi di atas usia 13 tahun, resiko kanker turun dengan 35% dibandingkan dengan anak perempuan yang menarche di usia < 12 tahun. Usia menstruasi yang lebih awal berhubungan dengan lamanya paparan hormon estrogen dan progesteron pada wanita. Hal ini berpengaruh terhadap proses proliferasi jaringan termasuk jaringan payudara. Menurut Almutlaq (2017) dalam Sulung dkk menarche awal akan menyebabkan banyaknya jumlah siklus haid dan penutupan estrogen yang berulang-ulang mempunyai efek rangsangan terhadap epitel payudara sehingga meningkatkan kemungkinan abnormalitas jaringan payudara (Almutlaq dalam Sulung, dkk, 2018).

Riwayat menstruasi dapat mempengaruhi risiko terkena kanker payudara. Wanita yang mengalami haid pertama pada umur kurang dari 14 tahun maka durasi eksposur ekstrogen makin panjang dan resiko terkena kanker payudara sedikit lebih tinggi. Pada saat wanita mengalami haid pertama, maka dimulailah fungsi siklus ovarium yang menghasilkan ekstrogen. Jumlah eksposur estrogen dan progesteron pada seorang wanita selama masa hidupnya dipercaya merupakan

faktor risiko. Lebih lama seorang wanita terekspos, maka resiko untuk terkena kanker payudara lebih tinggi. Hal ini berpengaruh juga pada keteraturan siklus menstruasi. Semakin cepat seorang wanita mengalami haid teratur sejak haid pertamanya, maka wanita tersebut mendapatkan eksposur yang lebih tinggi dibandingkan wanita yang keteraturan haidnya lambat atau memiliki siklus menstruasi yang panjang. (Suryani; Subandriyo & Yanti, 2014)

C. Riwayat Lamanya Menyusui

1. Pengertian Menyusui

Menyusui adalah suatu cara dalam pemberian makanan ASI yang ideal bagi pertumbuhan dan perkembangan bayi yang sehat serta mempunyai pengaruh biologis dan kejiwaan yang unik terhadap kesehatan ibu dan bayi (Anggraini, 2010). Menurut WHO menyusui adalah cara untuk menyediakan nutrisi yang dibutuhkan bayi untuk pertumbuhan dan perkembangan yang sehat. Menyusui secara eksklusif direkomendasikan hingga usia 6 bulan, dengan pemberian ASI berkelanjutan bersama dengan makanan pendamping yang sesuai hingga usia dua tahun atau lebih (WHO, 2019).

2. Manfaat pemberian ASI

Menurut Anggraini (2010), manfaat pemberian ASI adalah :

- a. Menyusui dapat terjalin kasih sayang antara ibu dan bayi.
- b. Membuat kontraksi rahim lebih cepat dan memperlambat perdarahan.

- c. Ibu yang menyusui kecil kemungkinan menjadi hamil 6 bulan pertama sesudah melahirkan (kadar prolaktin yang tinggi menekan hormon FSH dan ovulasi).
- d. Mengurangi resiko penyakit jantung, diabetes dan kanker.

3. Hubungan Riwayat Lamanya Menyusui dengan Kejadian Kanker Payudara

Menyusui merupakan salah satu cara untuk mengurangi resiko terjadinya kanker payudara. Wanita yang menyusui risiko terkena kanker payudara lebih kecil dibandingkan dengan wanita yang tidak menyusui. Kondisi ini dipengaruhi oleh mekanisme hormonal. Wanita yang menyusui akan mengeluarkan hormon prolaktin. Di dalam tubuh, hormon prolaktin akan menekan paparan hormon estrogen dalam jumlah banyak dan waktu yang lama yang dapat memicu terjadinya kanker payudara (Anggorowati, 2013). Setelah seorang ibu melahirkan dan terlepasnya plasenta fungsi korpus luteum berkurang maka estrogen dan progesteronpun berkurang. Selain itu hisapan bayi pada puting susu dan areola akan merangsang ujung-ujung saraf sensorik, rangsangan ini dilanjutkan ke hipotalamus, hipotalamus akan menekan pengeluaran faktor-faktor yang menghambat sekresi prolaktin (estrogen dan progesteron) dan hormon estrogen tetap rendah untuk beberapa bulan selama tetap menyusui (Prasetyowati dan Katharina, 2014). Selama menyusui, sel payudara pada wanita menjadi lebih matang (matur). Dengan menyusui, menstruasi seseorang akan mengalami penundaan sehingga mengurangi siklus menstruasi. Hal ini juga berpengaruh terhadap paparan hormon estrogen terhadap tubuh sehingga menurunkan resiko

kanker payudara. (Handayani, dkk, 2012). Wanita yang menyusui mengurangi resiko terkena kanker payudara sebanyak 25%. Pengurangan risiko kanker terjadi proporsional dengan durasi menyusui kumulatif seumur hidup. Artinya, semakin lama ibu menyusui semakin rendah resiko terkena kanker payudara. (Sari, dkk, 2012).

D. Riwayat Keluarga

1. Hubungan Riwayat Keluarga dengan Kejadian Kanker Payudara

Riwayat keluarga adalah risiko kanker payudara yang diketahui. Kanker payudara yang disebabkan pewarisan mutasi jalur germinal spesifik dari keluarga maternal maupun paternal sangat jarang sekali terjadi. Risiko kanker payudara lebih tinggi pada wanita yang memiliki hubungan darah dekat memiliki penyakit ini. Memiliki satu tingkat pertama relatif (nenek, ibu, saudara perempuan, atau anak perempuan) dengan kanker payudara sekitardua kali lipat resiko seorang wanita. Memiliki dua tingkat pertama kerabat meningkatkan resiko dekita tiga kali lipat. Sekitar 5%-10% dari kasus kanker payudara dianggap turun temurun, yang berarti bahwa mereka berakibat langsung dari mutasi gen yang diwarisi orangtua (Prabandari, Fajarsari, 2016). Faktanya, gen yang rentan terhadap kanker payudara BRCA1 dan BRCA2 dan gen penekan tumor P53 telah diidentifikasi pada kurang dari 10% perempuan dengan kanker payudara (Black, Hawks, 2014).

E. Paparan Asap Rokok

1. Pengertian Paparan Asap Rokok

Menurut KBBI (2016) paparan adalah sesuatu yang dialami dan bersentuhan terhadap kondisi lingkungan yang memiliki efek merugikan atau menguntungkan. Seseorang dikatakan terpapar asap rokok yaitu sebagian besar orang yang menghirup asap rokok di tempat kerja maupun asap rokok dari orang lain (perokok pasif).

2. Klasifikasi paparan asap rokok

Paparan asap rokok dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

a. Second hand smoke

Paparan asap rokok pada perokok pasif berupa sidestream smoke dan mainstream smoke. *Sidestream smoke* adalah asap rokok yang berasal dari hasil pembakaran rokok itu sendiri. *Mainstream smoke* adalah asap rokok yang berasal dari asap rokok yang dihembuskan ke udara oleh perokok aktif. (Pieraccini, dkk, 2008 dalam Trisiyah dan Umbul, 2018)

b. Third hand smoke

Asap rokok mengandung zat-zat residu rokok yang dapat terhirup langsung oleh orang lain dan tersebar di lingkungan hingga jarak 10 meter. Asap rokok dapat menempel di baju maupun benda lain seperti gorden, sprai dan lainnya. Zat-zat residu rokok merupakan zat yang berbahaya bagi tubuh. Zat tersebut bersifat karsinogen yang apabila terpapar dalam dosis tinggi dapat menyebabkan kanker. (Matt dkk, 2011 dalam Trisiyah dan Umbul, 2018)

Zat sisa rokok akan bertahan dalam waktu yang lama hingga puluhan tahun dan jumlah kadar racun yang tersimpan akan terus bertambah. Cara menghilangkan zat sisa asap rokok di dalam rumah diperlukan pembersihan seluruh sudut rumah, barang-barang dan furnitur, hingga mengecat ulang dinding rumah untuk meminimalisir kadar racun yang melekat di dinding. (Kementrian Kesehatan, 2018)

3. Kandungan Asap Rokok

Kandungan rokok maupun asap rokok dapat memicu terjadinya kanker payudara. Asap rokok mengandung suatu zat karsinogen yang berbahaya bagi tubuh yaitu Hidrokarbon Aromatik Polisiklik (*polycyclic aromatic hydrocarbon*), amina aromatik, N-nitrosamin yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara (Verde, et.al, 2016).

4. Mekanisme Asap Rokok

Mekanisme asap rokok menyebabkan penurunan fungsi paru yang dapat menyebabkan kanker payudara. Keberadaan asap rokok yang terdiri dari campuran kompleks lebih dari 4.000 jenis bahan kimia, termasuk radikal bebas dan oksidan dalam konsentrasi tinggi. Karbon monoksida, amoniak dan tar saat masuk/terhirup melalui saluran pernafasan dan masuk ke aliran darah. Ketika asap rokok masuk ke saluran pernafasan akan menimbulkan beban oksidan yang bertambah dalam paru akibat pelepasan *Reactive Oxygen Species (ROS)* dari makrofag dan neutrofil. Disamping itu asap rokok juga mengurangi kapasitas antioksidan di plasma yang berkaitan dengan penurunan protein

sulphydryl/glutathione (GSH). Penurunan GSH ini dapat menyebabkan peningkatan lipid peroksidase dan transkrip gen sitokin proinflamasi yang menimbulkan obstruksi paru. (Sunarti, dkk, 2017). Asap rokok yang sudah masuk ke aliran darah dapat diangkut ke payudara oleh lipoprotein plasma. Sehingga paparan asap rokok seseorang dapat berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara (Verde, et.al, 2016).

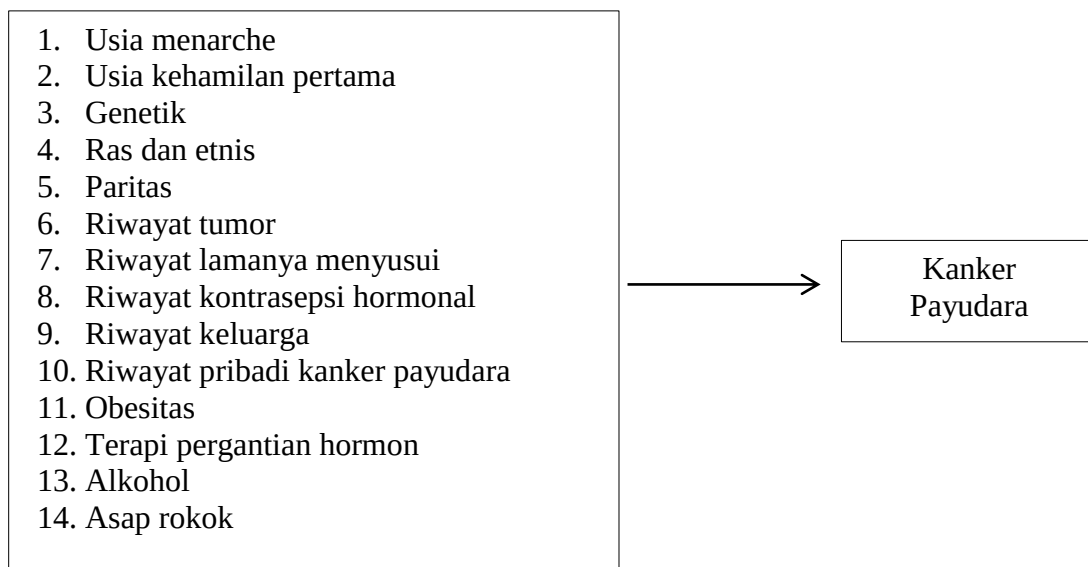
5. Hubungan paparan asap rokok dengan kejadian kanker payudara

Paparan asap rokok sangatlah berbahaya untuk kesehatan, dimana asap yang dihembuskan oleh perokok aktif mengandung banyak zat dan partikel yang merugikan tubuh. Sebagian besar studi mempresentasikan hasil yang membandingkan wanita yang terpapar atau tidak terpapar dengan sumber yang menarik. Beberapa studi memerlukan tingkat paparan minimum untuk dihitung sebagai terpapar. Menurut studi penelitian yang dilakukan oleh Alexandra, wanita yang tidak pernah merokok dan terpapar asap rokok sepanjang masa kecilnya memiliki resiko kanker payudara 17% lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak pernah terpapar (Alexandra, et.al, 2017). Perempuan yang menjadi perokok pasif (yang tinggal bersama keluarga yang mempunyai kebiasaan merokok) akan meningkat resikonya 1,4 kali dibandingkan perempuan yang tidak terpapar asap rokok (Permenkes RI No. 34 tahun 2015). Paparan asap rokok didapat di rumah dan tempat kerja dimana terkena paparan asap rokok dengan rata-rata > 1 jam.hari (Permenkes RI No. 43 tahun 2015).

F. Kerangka teori

Kerangka teori adalah suatu dasar untuk mengembangkan atau mengidentifikasi variabel-variabel yang akan diteliti (Notoatmodjo, 2018).

Kerangka teori pada penelitian ini sebagai berikut:

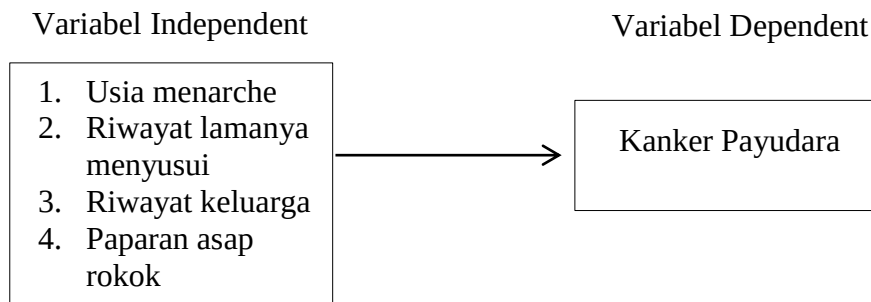


Sumber : Rasjidi, (2010); Astrid, (2015)

Gambar 2. Kerangka teori

G. Kerangka konsep

Kerangka konsep adalah suatu uraian dan visualisasi hubungan atau kaitan antara konsep satu terhadap konsep lainnya, atau anatar variabel yang satu dengan variabel lainnya (Notoatmodjo, 2018:100). Kerangka konsep pada penelitian ini terdiri dari variabel independent berupa usia menarche ibu, riwayat lamanya menyusui, riwayat keluarga ibu menderita kanker payudara dan paparan asap rokok.



Gambar 3 Kerangka konsep penelitian

H. Variabel Penelitian

Variabel adalah objek segala sesuatu yang berbentuk apa saja yang ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari sehingga diperoleh informasi tentang hal tersebut, kemudian ditarik kesimpulan (Sugiyono, 2018). Variabel dalam penelitian ini dibedakan atas variabel dependen adalah kanker payudara sedangkan variabel independen adalah usia menarche, riwayat lamanya menyusui, riwayat keluarga, paparan asap rokok.

I. Definisi Operasional Penelitian

Definisi operasional berguna untuk membatasi ruang lingkup atau pengertian variabel-variabel yang diamati atau diteliti. Definisi operasional juga bermanfaat untuk mengarahkan kepada pengukuran atau pengamatan terhadap variabel-variabel yang bersangkutan serta pengembangan instrumen atau alat ukur (Notoatmodjo, 2018). Definisi operasional pada penelitian ini adalah:

1. Kanker payudara adalah tumor ganas yang menyerang payudara pada wanita berdasarkan diagnosis dokter dengan melakukan pencarian sumber studi literatur berdasarkan google scholar.

2. Usia menarche adalah usia pertama kali menstruasi yang dialami oleh responden. Dikatakan seseorang terkena kanker payudara apabila usia menarche < 12 tahun. Pencarian sumber studi literatur berdasarkan google scholar.
3. Riwayat lamanya menyusui adalah lamanya pemberian ASI ibu kepada bayinya hingga usia ≥ 2 tahun dikatakan seseorang terkena kanker payudara apabila riwayat lama menyusui < 2 tahun. Pencarian sumber studi literatur berdasarkan google scholar.
4. Riwayat keluarga kanker payudara adalah anggota keluarga meliputi nenek, ibu dan saudara kandung perempuan yang pernah menderita kanker payudara sebelum responden menderita kanker payudara dengan melakukan pencarian sumber studi literatur berdasarkan google scholar.
5. Paparan asap rokok adalah asap rokok yang terhirup responden dalam suatu lingkungan atau keluarga yang merokok secara aktif dengan jarak minimal 10 meter dan telah terpapar ≥ 1 jam/hari dan minimal selama 1 tahun dengan melakukan pencarian sumber studi literatur berdasarkan google scholar dan *PubMed*.