

BAB II

TINJAUAN TEORI

A. Kanker Payudara

1. Pengertian Kanker Payudara

Kanker payudara adalah tumor ganas pada payudara atau salah satu payudara. Kanker payudara juga merupakan benjolan atau massa yang sering terdapat di daerah kuadran atas bagian luar, benjolan ini keras dan bentuknya tidak beraturan dan dapat digerakkan, (Olfah *et al.*, 2019).

2. Jenis Kanker Payudara

Jenis-jenis kanker payudara terbagi sebagai berikut:

a. Karsinoma duktal menginfiltrasi

Kanker payudara jenis ini adalah tipe histologis yang paling umum, kanker ini sangat jelas karena keras saat dipalpasi dan biasanya bermetastasis ke nodus aksila. Prognosisnya lebih buruk di banding dengan tipe kanker lainnya, (Olfah *et al.*, 2019).

b. Karsinoma lobular menginfiltrasi

Kanker ini biasanya terjadi pada suatu area penebalan yang tidak baik pada payudara bila dibandingkan dengan tipe duktal menginfiltrasi, (Olfah *et al.*, 2019).

c. Karsinoma medular

Kanker ini tumbuh dalam kapsul di dalam duktus, tipe tumor ini dapat menjadi besar tetapi meluas dengan lambat, (Olfah *et al.*, 2019).

d. Kanker masinus

Kanker ini menghasilkan lender namun tumbuh dengan lambat, (Olfah *et al.*, 2019).

e. Kanker duktal tubular

Kanker *tubular* jarang terjadi, karena metastasis aksilaris secara histologi tidak lazim, maka prognosisnya sangat baik, (Olfah *et al.*, 2019).

f. Karsinoma inflamatori

Karsinoma inflamatori adalah jenis kanker payudara yang dapat dikatakan jarang terjadi. Gejalanya termasuk nyeri tekan , payudara secara histologi keras dan membesar, kulit di atas tumor merah dan agak hitam, sering terjadi edema dan

retraksi puting susu, dapat menyebar dengan cepat pada bagian tubuh lainnya, (Olfah *et al.*, 2019).

g. *Karsinoma in situ*

Karsinoma in situ merupakan suatu kondisi di mana terdapat sel epitel malignan di dalam pembuluh (duct) dan/atau lobulus (lobule). *Karsinoma in situ* bersifat tidak menyebar melebihi membran dasarnya. Secara umum terdapat 2 jenis *karsinoma in situ* yang dikelompokkan berdasarkan pola pertumbuhannya, yaitu (Krisdianto, 2019):

1) *Ductal carcinoma in situ (DCIS)*

DCIS akan berkembang menyerupai duktal atau pembuluh ketika sudah menginfeksi lobulus. Pada umumnya berupa lesi berukuran kecil (non-palpable atau tidak dapat diraba-rasakan) yang dapat menyebar menginfeksi seluruh pembuluh dan lobulus pada payudara.

2) *Lobular carcinoma in situ (LCIS)*

LCIS merupakan proliferasi sel yang bersifat klonal (terus memperbanyak diri atau berkembang) pada membran dasar di payudara. Akan tetapi, pada LCIS, sel yang berkembang tidak mengubah ruang sekitarnya sehingga struktur lobular yang menjadi dasar pertumbuhan LCIS bersifat stabil.

3. Tahapan Kanker Payudara

Kanker payudara mempunyai tahapan atau stadium yang akan menandai parah tidaknya kanker payudara tersebut. Sistem staging kanker payudara yang dijelaskan oleh Krisdianto (2019) menggambarkan beberapa tahap berikut:

- a. Stadium 0: Kanker tidak atau belum menyebar keluar dari pembuluh atau saluran payudara dan kelenjar-kelenjar (lobula) susu pada payudara. Stadium inilah yang disebut dengan karsinoma duktal in situ atau kanker yang tidak invasif.
- b. Stadium I: Tumor masih sangat kecil dan tidak menyebar serta tidak ada titik pada pembuluh getah bening. Besarnya tumor ≤ 2 - 2,25 cm, dan tidak terdapat penyebaran (metastase) pada kelenjar getah bening aksila.
- c. Stadium IIA: Tidak ada tanda-tanda tumor pada payudara, tetapi ditemukan pada titik-titik di pembuluh getah bening aksila yang memiliki ukuran ≤ 2 cm.

- d. Stadium IIB: Terdapat tumor dengan ukuran 2-5 cm yang telah menyebar pada titik-titik di pembuluh getah bening aksila atau tumor dengan ukuran > 5 cm tanpa penyebaran pada titik-titik di pembuluh getah bening aksila.
- e. Stadium IIIA: Terdapat tumor dengan ukuran < 5 cm atau > 5 cm dan telah menyebar ke titik-titik pada pembuluh getah bening aksila.
- f. Stadium IIIB: Tumor telah menyebar ke dinding dada dan menyebabkan terdapat luka bernanah di payudara atau didiagnosa sebagai *inflammatory breast cancer*. Dapat juga sudah menyebar ke titik-titik pada pembuluh getah bening di ketiak dan lengan atas, tetapi tidak menyebar ke bagian lain dari organ tubuh.
- g. Stadium IIIC: Hampir sama dengan stadium IIIB, tetapi kanker telah menyebar ke titik-titik pada pembuluh getah bening dalam grup N3. Kanker telah menyebar lebih dari 10 titik di saluran getah bening di bawah tulang selangka.
- h. Stadium IV: Ukuran kanker sudah tidak bisa ditentukan lagi dan telah menyebar atau bermetastasis ke lokasi yang jauh, seperti pada tulang, paru-paru, liver, tulang rusuk, atau organ-organ tubuh lainnya.

4. Patofisiologis Kanker Payudara

Kanker terbentuk karena terjadi perubahan yang disebut dengan mutasi, mutasi ini terjadi pada gen yang mengatur pertumbuhan sel. Mutasi menyebabkan sel membelah diri dan berkembang biak secara tidak terkendali. Sel kanker terbentuk melalui beberapa proses. Berawal dari sel yang normal kemudian selanjutnya mengalami perubahan. Pertama yaitu fase inisiasi, pada fase inisiasi ini akan terjadi perubahan pada bahan genetik sel yang menyebabkan sel menjadi ganas. Perubahan yang terjadi dalam bahan genetik sel ini disebabkan oleh suatu faktor yaitu karsinogen. Tidak semua sel juga dapat terpengaruh oleh karsinogen. Selain itu, bahan gangguan fisik menahunpun bisa membuat sel menjadi lebih peka untuk mengalami suatu keganasan. Selanjutnya tahap kedua yaitu fase promosi. Pada tahap promosi ini sel yang telah mengalami inisiasi akan berubah menjadi ganas. Tetapi sel yang tidak berubah karena fase inisiasi tidak akan terpengaruh oleh fase promosi. Tahap ketiga merupakan fase metastasis. Metastasis adalah Bergeraknya sel kanker dari satu organ atau jaringan ke organ atau jaringan lainnya, (Suryani, 2020).

Kanker payudara adalah suatu keadaan saat sel kanker terbentuk di jaringan payudara. Pada kanker payudara, biasanya sel kanker terbentuk di lobulus atau saluran payudara. Lobulus adalah kelenjar yang menghasilkan susu, sedangkan saluran payudara adalah jalur dari pembawa susu. Sel kanker juga dapat terbentuk pada jaringan lemak atau jaringan fibrosa. Sel-sel kanker yang tidak terkontrol sering menyerang jaringan payudara sehat lainnya. Kelenjar getah bening adalah jalur utama yang membuat sel-sel kanker bergerak ke bagian lain, (Suryani, 2020).

Pada kanker payudara, terdapat tiga gen yang menjadi penyebab munculnya kanker, yaitu *estrogen receptor* (ER), *progesteron receptor* (PR), dan *human epidermal growth factor receptor 2* (HER 2), (Suryani, 2020). Hormon estrogen merangsang pembentukan faktor pertumbuhan sel epitel payudara normal dan oleh sel kanker. Reseptor estrogen dan progesteron yang secara normal terdapat di epitel payudara, kemungkinan bereaksi promoter pertumbuhan, seperti *transferring grow faktor* dan faktor yang dikeluarkan fibroblast yang dikeluarkan sel kanker payudara, untuk menciptakan suatu mekanisme autokrin perkembangan tumor, (Deswita & Ningseh, 2023).

5. Tanda dan Gejala Kanker Payudara

Tanda dan gejala kanker payudara yang perlu diwaspadai menurut Deswita dan Ningseh (2023), meliputi:

- a. Ukuran atau bentuk payudara berubah.
- b. Ada sebuah benjolan atau penebalan pada payudara (daerah yang mungkin termasuk daerah sekitar payudara atau ketiak).
- c. Payudara terasa luar biasa hangat saat disentuh.
- d. Retraksi puting (puting berbalik ke dalam atau cekung ke dalam payudara).
- e. Bentuk puting menjadi tidak teratur.
- f. Ruam pada puting atau areola.
- g. Keluar cairan dari puting.
- h. Kulit payudara mengerut.
- i. Payudara tampak kemerahan, bersisik atau bengkak.
- j. Nyeri pada payudara.

6. Faktor Risiko Kanker Payudara

Sampai saat ini, kanker payudara sendiri belum diketahui penyebab dan bagaimana proses perjalanan penyakitnya secara jelas. Namun, sudah banyak penelitian yang menunjukkan adanya beberapa faktor yang memiliki hubungan dengan peningkatan risiko atau kemungkinan untuk terjadinya kanker payudara, yaitu:

a. Gender

Lahir sebagai wanita merupakan faktor risiko utama kanker payudara. Pria juga bisa menderita kanker payudara, tetapi penyakit ini sekitar 100 kali lebih umum dialami wanita daripada pria. Mungkin penyebabnya karena pria memiliki lebih sedikit hormon estrogen dan progesteron yang menjadi pemicu tumbuhnya sel kanker, (Savitri, 2019).

b. Genetik

Wanita yang memiliki *one degree relatives* (keturunan di atasnya) yang menderita atau pernah menderita kanker payudara atau kanker indung telur memiliki risiko 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. Sekitar 5-10% kasus kanker payudara diturunkan. Ini artinya bibit kanker tersebut merupakan hasil langsung dari kelainan gen (mutasi gen) yang diturunkan dari orang tuanya, (Savitri, 2019).

c. Ras

Secara umum, wanita ras kulit putih (kaukasia) memiliki risiko sedikit lebih tinggi menderita kanker payudara dibandingkan wanita dari ras Afrika, Asia dan Hispan (Amerika Latin). Namun wanita dari ras Afrika, Asia dan Hispanik yang menderita kanker ini memiliki risiko kematian yang lebih tinggi, (Savitri, 2019).

d. Usia

Risiko seorang wanita menderita kanker payudara meningkat seiring dengan pertambahan usia. Lebih dari 80% kanker payudara terjadi pada wanita berusia 50 tahun ke atas dari telah mengalami menopause. Hanya sekitar 1 dari 8

kasus kanker payudara yang menyebar ditemukan pada wanita berusia di bawah 45 tahun, (Savitri, 2019).

e. Usia Menarche

Wanita yang mengalami menstruasi dini (menarche) di usia yang sangat muda memiliki risiko lebih tinggi menderita kanker payudara. Ini karena tubuh lebih lama terpapar hormon estrogen, (Savitri, 2019). Wanita yang memulai periode awal menstruasi sebelum berusia 12 tahun, akan memiliki paparan hormon estrogen dan progesteron yang lebih panjang. Hormon estrogen pada perempuan merupakan hormon yang berkaitan dengan perkembangan kanker payudara. Wanita yang mengalami menstruasi pertama (menarche) pada usia kurang dari 12 tahun memiliki resiko 1,7 hingga 3,4 kali lebih besar daripada waniata menacrhe yang datang pada usia lebih dari 12 tahun, (Olfah *et al.*, 2019).

f. Usia Menopause

Menopause yang terlambat juga turut meningkatkan risiko kanker payudara. Untuk setiap tahun usia menopause yang terlambat akan meningkatkan risiko kanker payudara sebesar 3%, (Rasjidi, 2010).

g. Usia Kehamilan Pertama

Wanita yang memiliki anak pertama diusia 30 tahun keatas memiliki risiko tinggi menderita kanker payudara. Risiko ini meningkat sebanyak 3% setiap kali bertambah usia. Semakin tua usia wanita saat hamil dan melahirkan, semakin tinggi risikonya menderita kanker payudara, (Savitri, 2019).

h. Paritas

Wanita yang tidak pernah mempunyai anak memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara (Savitri, 2019). Dalam sebuah studi meta-analisis, disimpulkan bahwa wanita yang belum pernah melahirkan atau nullipara memiliki risiko 30% lebih tinggi untuk mengembangkan kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang telah melahirkan beberapa kali atau multipara, (Rasjidi, 2010).

i. Paparan Radiasi

Bekerja dengan peralatan sinar X dan sinar Gamma bisa jadi meningkatkan risiko seorang wanita menderita kanker payudara, meskipun sangat kecil kemungkinannya. Selain itu, wanita yang pernah terpapar radiasi di bagian

dada (sebagai salah satu terapi kanker yang dideritanya saat anak-anak atau remaja) juga berisiko menderita kanker payudara. Kondisi ini bervariasi sesuai dengan usia pasien ketika ia mendapatkan radiasi. Jika pasien anak perempuan mendapatkan pengobatan kemoterapi, mungkin tubuhnya berhenti produksi hormon ovarium untuk beberapa waktu sehingga risikonya menurun. Risiko tertinggi kanker payudara terjadi jika radiasi diberikan selama masa remaja, ketika payudara masih berkembang. Pengobatan radiasi setelah usia 40 tidak meningkatkan risiko kanker payudara, (Savitri, 2019).

j. Riwayat Lamanya Menyusui

Wanita yang tidak pernah menyusui memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara. Pasalnya masa menyusui secara aktif menjadi periode bebas kanker dan memperlancar sirkulasi hormonal. Pada masa menyusui, peran hormon estrogen menurun dan didominasi oleh hormon prolaktin. Beberapa studi menunjukkan bahwa menyusui dapat menurunkan risiko terkena kanker payudara, terutama jika menyusui selama 1,5 sampai 2 tahun. Ini mengapa, wanita sangat dianjurkan menyusui hingga bayi berusia dua tahun, (Savitri, 2019).

k. Riwayat Penggunaan KB Hormonal

Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral (pil KB) memiliki risiko 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 oral 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. Akan tetapi, risikonya menurun jika ia berhenti menggunakan KB suntik lebih dari 5 tahun, (Savitri, 2019).

l. Riwayat Keluarga

Risiko kanker payudara lebih tinggi pada wanita yang memiliki kerabat dekat sedarah yang juga menderita penyakit ini. 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 dan atau bibi) meningkatkan risikonya menjadi sekitar tiga kali lipat. Walaupun belum dapat dipastikan dengan tepat, wanita dengan riwayat kanker payudara dari garis ayah atau memiliki saudara pria yang menderita kanker payudara juga memiliki risiko kanker payudara. Secara keseluruhan, hanya 15% wanita penderita kanker payudara memiliki anggota keluarga dengan penyakit ini. Ini berarti bahwa sebagian besar kasus kanker payudara justru diakibatkan oleh faktor risiko lain, (Savitri, 2019).

m. Riwayat Pribadi

Wanita yang pernah menderita kanker payudara cenderung mengalami penyakit ini lagi suatu saat. Seorang wanita dengan kanker pada satu payudara memiliki 3-4 kali lipat peningkatan risiko mengembangkan kanker baru pada payudara sebelahnya atau di bagian lain dari payudara yang sama, (Savitri, 2019).

n. Riwayat Tumor

Wanita yang menderita tumor jinak (*benign*) mungkin memiliki risiko kanker payudara. Beberapa jenis tumor jinak seperti *atypical ductal hyperplasia* atau *lobular carcinoma in situ* cenderung berkembang sebagai kanker payudara suatu hari nanti, (Savitri, 2019).

o. Konsumsi Alkohol

Semakin sering mengonsumsi alkohol maka semakin tinggi risiko menderita kanker payudara. Konsumsi alkohol jelas terkait dengan peningkatan risiko terkeria kanker payudara. Risiko meningkat seiring dengan jumlah alkohol yang dikonsumsi. Dibandingkan dengan yang bukan peminum, wanita yang mengonsumsi satu gelas minuman beralkohol sehari memiliki peningkatan risiko yang sangat kecil. Mereka yang minum 2-5 gelas setiap hari memiliki risiko sekitar 1½ kali dibandingkan wanita yang tidak minum alkohol. Konsumsi alkohol yang berlebihan juga diketahui meningkatkan risiko mengembangkan beberapa jenis kanker lainnya, (Savitri, 2019).

p. Jaringan Payudara Padat

Seseorang dikatakan mempunyai jaringan payudara yang padat ketika memiliki lebih banyak jaringan kelenjar dan fibrosa daripada jaringan lemak. Wanita dengan jaringan payudara padat memiliki risiko kanker payudara dua kali dari wanita dengan kepadatan jaringan payudara rata-rata, (Savitri, 2019).

q. Tidak Berhubungan Seks

Wanita yang tidak menikah (tidak berhubungan seks) atau wanita menikah yang jarang berhubungan seksual juga berisiko tinggi terkena kanker payudara. Apalagi jika menderita kanker. Tingkat keseringan seorang wanita melakukan hubungan seksual mempengaruhi kelancaran sirkulasi hormonal. Dengan kata lain, semakin sering wanita melakukan hubungan seks, semakin baik sirkulasi hormonalnya dan semakin rendah juga risikonya terhadap penyakit kanker payudara, (Savitri, 2019).

r. Terapi hormon

Terapi penggantian hormon setelah menopause telah digunakan selama bertahun-tahun untuk membantu meringankan gejala menopause dan membantu mencegah osteoporosis (penipisan tulang). Menggunakan terapi hormon, baik hormon estrogen saja maupun hormon kombinasi, setelah menopause dapat meningkatkan risiko terkena kanker payudara dan juga kemungkinan kematian akibat kanker payudara, (Savitri, 2019).

s. Kehamilan

Hamil diusia produktif atau memiliki banyak anak selama usia produktif diketahui dapat menurunkan risiko kanker payudara. Namun, ada beberapa jenis kanker payudara yang tidak terpengaruh dengan kehamilan, yaitu jenis kanker payudara triple-negatif. Kehamilan justru meningkatkan risiko kanker jenis ini, (Savitri, 2019).

7. Penatalaksanaan Kanker Payudara

Penatalaksanaan kanker payudara mencakup berbagai pendekatan terapi baik secara lokal maupun sistemik meliputi, (Tim CancerHelps, 2019):

a. Pembedahan

Secara umum semakin kecil ukuran tumor, biasanya dokter akan menganjurkan untuk melakukan operasi. Berikut beberapa jenis pembedahan yang biasa dilakukan untuk pengobatan kanker payudara.

1) Lumpektomi, yaitu operasi pengangkatan tumor dan jaringan di sekitarnya.

Untuk kasus DCIS (*ductal carcinoma in situ*) dan kanker invasif biasanya akan dilanjutkan dengan terapi radiasi.

2) Mastektomi total, yaitu operasi pengangkatan seluruh payudara, tetapi tidak termasuk kelenjar getah bening di bawah ketiak.

b. Radioterapi (Penyinaran)

Radioterapi adalah penggunaan sinar laser berkekuatan tinggi untuk mengobati kanker. Radioterapi bersifat lokal hanya mematikan sel-sel kanker di daerah target. Radioterapi biasanya diberikan setelah operasi pembedahan lokal dan dapat diberikan setelah mastektomi. Bagi wanita dengan risiko tinggi, dokter dapat menggunakan radioterapi setelah mastektomi untuk membunuh sel-sel kanker yang mungkin tersisa di jaringan sebelah payudara, seperti dinding dada atau kelenjar getah bening di dekatnya.

c. Kemoterapi

Kemoterapi merupakan terapi pengobatan kanker yang melibatkan penggunaan zat kimia ataupun obat-obatan. Kemoterapi bekerja dengan cara menghancurkan struktur atau metabolisme dari sel-sel kanker.

d. Target Terapi

Target terapi menggunakan obat-obatan atau bahan lain yang diarahkan untuk menghambat protein, molekul, atau enzim tertentu yang memiliki peranan penting dalam perkembangan sel-sel kanker. Perbedaan target terapi dengan kemoterapi adalah sifatnya, target terapi bersifat sitostatik (hanya menghambat perkembangbiakan tumor), sedangkan obat-obatan kemoterapi bersifat sitotoksik (membunuh sel tumor).

e. Terapi Hormon

Penggunaan obat pada terapi hormon ditujukan untuk mengganggu aktivitas hormon atau menghentikan produksi hormon. Terapi ini paling sering digunakan untuk membantu mengurangi risiko kekambuhan kanker setelah operasi, tetapi dapat juga digunakan untuk mengobati kanker payudara yang telah menyebar atau kambuh setelah pengobatan.

B. Menstruasi

1. Pengertian Menstruasi

Menstruasi adalah pelepasan dinding rahim (endometrium) yang disertai dengan pendarahan dan terjadi secara berulang-ulang setiap bulan kecuali pada

saat kehamilan. Menstruasi merupakan luruhnya dinding dalam rahim yang banyak mengandung pembuluh darah, (Villasari, 2021).

2. Siklus Menstruasi

Menurut Villasari (2021), pada tiap siklus haid dikenal tiga masa utama, yaitu:

- a. Masa haid selama 2-8 hari. Pada waktu itu endometrium dilepas, sedangkan pengeluaran hormon ovarium paling rendah (minimum).
- b. Masa proliferasi sampai hari ke 14 pada waktu endometrium tumbuh kembali disebut juga endometium mengadakan proliferasi antara hari ke 12 dan ke 14 di mana dapat terjadi pelepasan ovum dari ovarium yang disebut ovulasi.
- c. Masa sekresi pada waktu itu corpus rubrum menjadi corpus luteum yang mengeluarkan progesteron. Di bawah pengaruh progesteron ini, kelenjar endometrium mengandung glikogen dan lemak. Pada akhir masa ini stroma endometrium berubah kearah sel-sel desidua terutama yang berada di seputar pembuluh-pembuluh arterial. Keadaan ini memudahkan adanya nidasi.

3. Hormon yang Mempengaruhi Menstruasi

Sistem hormonal yang memengaruhi siklus menstruasi adalah, (Villasari, 2021):

- a. FSH-RH (*follicle stimulating hormone releasing hormone*) yang dikeluarkan hipotalamus untuk merangsang hipofisis mengeluarkan FSH.
- b. LH-RH (*luteinizing hormone releasing hormone*) yang dikeluarkan hipotalamus untuk merangsang hipofisis mengeluarkan LH.
- c. PIH (*prolactine inhibiting hormone*) yang menghambat hipofisis untuk mengeluarkan prolaktin.

Hormon estrogen dihasilkan di ovarium, kelenjar suprarenal, fet perifer dengan jalan aromatisasi androgen. Hormon estrogen sebelum menarche berfungsi meningkatkan kematangan alat seks sekunder (pembesaran mammae depositas lemak sesuai pola wanita, pertumbuhan bulu, tumbuh-kembang uterus dan endometrium). Pada masa reproduksi hormon estrogen melanjutkan tumbuh kembang seks sekunder, karena menstruasi anovulatoir dan mengatur menstruasi dengan feedback loop menuju hipotalamus dan hipofisis, (Villasari, 2021).

Setiap siklus menstruasi, FSH yang dikeluarkan oleh hipofisis merangsang perkembangan folikel-folikel di dalam ovarium (indung telur). Pada umumnya hanya 1 folikel yang terangsang, tetapi dapat perkembangan dapat menjadi lebih dari 1, dan folikel tersebut berkembang menjadi folikel degraaf yang membuat estrogen. Estrogen ini menekan produksi FSH, sehingga hipofisis mengeluarkan hormon yang kedua yaitu LH. Produksi hormon LH maupun FSH berada di bawah pengaruh releasing hormone yang disalurkan hipotalamus ke hipofisis. Penyaluran RH dipengaruhi oleh mekanisme umpan balik estrogen terhadap hipotalamus. Produksi hormon gonadotropin (FSH dan LH) yang baik akan menyebabkan pematangan dari folikel de graaf yang mengandung estrogen. Estrogen memengaruhi pertumbuhan dari endometrium. Di bawah pengaruh LH, folikel degraaf menjadi matang sampai terjadi ovulasi. Setelah ovulasi terjadi, dibentuklah korpus rubrum yang akan menjadi korpus luteum, di bawah pengaruh hormon LH dan LTH (*luteotrophic hormones, suatu hormon gonadotropik*). Korpus luteum menghasilkan progesteron yang dapat memengaruhi pertumbuhan kelenjar endometrium. Bila tidak ada pembuahan maka korpus luteum berdegenerasi dan mengakibatkan penurunan kadar estrogen dan progesteron. Penurunan kadar hormon ini menyebabkan degenerasi, perdarahan, dan pelepasan dari endometrium, (Villasari, 2021).

4. Gejala Sebelum Menstruasi

Beberapa saat sebelum menstruasi atau hari-hari menstruasi wanita akan mengalami rasa tidak nyaman atau tidak enak merasakan gejala seperti, (Villasari, 2021):

- a. Nyeri payudara
- b. Rasa penuh atau kembung di perut bagian bawah
- c. Merasa sangat lelah
- d. Nyeri otot, terutama di punggung bagian bawah dan perut
- e. Perubahan kebasahan wanita
- f. Wajah tumbuh jerawat
- g. Gangguan emosi, seperti mudah tersinggung, gelisah, sukar tidur, sakit kepala.

5. Kelainan Menstruasi

Menurut Villasari (2021) kelainan menstruasi yang dapat dijumpai berupa kelainan siklus atau kelainan dari jumlah darah yang dikeluarkan dan lamanya perdarahan, yaitu:

- a. Amenorrhea : Tidak haid selama 3 bulan atau lebih. Amenorrhea primer bila wanita belum pernah mendapat menstruasi sampai umur 18 tahun. Amenorrhea sekunder bila wanita pernah mendapat menstruasi tetapi tidak mendapat menstruasi lagi.
- b. Psedoamenorrhe : Ada haid tetapi darah haid tidak dapat keluar karena tertutupnya cervik, vagina atau hymen.
- c. Menstruasi Praecox : Timbulnya haid yang terjadi pada umur yang sangat muda 8- 10 tahun.
- d. Hypomenorrhea : Haid teratur tetapi jumlah darahnya sedikit.
- e. Oligomenorrhea : Haid yang jarang karena siklusnya panjang lebih dari 35 hari.
- f. Polymenorrhea : Haid sering datang, siklusnya pendek, kurang dari 25 hari.
- g. Metroragia : Perdarahan rahim diluar waktu haid.
- h. Dysmenorhea : Nyeri sewaktu haid, nyeri terasa pada perut bagian bawah, nyeri terasa sebelum haid, sesudah haid, selama haid dan bersifat kolik atau terus menerus.

6. Pengertian Menarche

Menarche merupakan menstruasi yang pertama kali dialami wanita, dimana secara fisik ditandai dengan keluarnya darah dari vagina akibat peluruhan lapisan endometrium. Menarche terjadi pada periode pertengahan pubertas atau yang biasa terjadi 6 bulan setelah mencapai puncak percepatan pertumbuhan. Hormone yang berpengaruh terhadap usia terjadinya menarche adalah estrogen dan progesterone. Estrogen berfungsi mengatur siklus haid, sedangkan progesterone berpengaruh pada uterus yaitu dapat mengurangi kontraksi selama siklus haid. Usia menarche dapat dikatakan normal apabila terjadi pada usia 12-14 tahun, (Marlina & Yulianti, 2019).

7. Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya Menarche

Menurut Kusumawaty (2022), faktor yang mempengaruhi terjadinya menarche, yaitu:

a. Usia

Usia saat seorang anak perempuan mulai mendapat menarche sangat bervariasi. Usia untuk mencapai fase terjadinya menarche dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain faktor suku, genetik, gizi, sosial, ekonomi, dan lain-lain. Anak perempuan yang menderita kelainan tertentu selama dalam kandungan mendapatkan menarche pada usia lebih muda dari usia rata-rata, sebaliknya anak perempuan yang menderita cacat mental akan mendapat menarche pada usia yang lebih lambat.

b. Aspek Psikologi

Aspek psikologi yang menyatakan bahwa menarche merupakan bagian dari masa pubertas.

c. Kesuburan

Pada sebagian besar wanita, menarche bukanlah sebagai tanda terjadinya ovulasi. Sebuah penelitian di Amerika menyatakan bahwa interval rata-rata antara menarche dan ovulasi terjadi beberapa bulan. Secara tidak teratur menstruasi terjadi selama 1-2 tahun sebelum terjadi ovulasi yang teratur. Adanya ovulasi yang teratur menandakan interval konsisten dari lamanya menstruasi dan perkiraan waktu datangnya kembali untuk mengukur tingkat kesuburan seorang wanita.

d. Lingkungan sosial

Lingkungan sosial berpengaruh terhadap waktu terjadinya menarche. Salah satunya yaitu lingkungan keluarga. Lingkungan keluarga yang harmonis dan adanya keluarga besar yang baik dapat memperlambat terjadinya menarche dini sedangkan anak yang tinggal ditengah-tengah keluarga yang tidak harmonis dapat mengakibatkan terjadinya menarche dini. Adanya tindak kekerasan seksual pada anak dan adanya konflik dalam keluarga merupakan faktor yang berperan penting pada terjadinya menarche dini.

e. Status sosial ekonomi

Menarche terlambat terjadi pada kelompok sosial ekonomi sedang sampai tinggi yang memiliki selisih sekitar 12 bulan. Berdasarkan pendapatan perkapita,

orang yang berasal dari kelompok keluarga yang biasa mengalami menarche lebih dini.

f. Ras

Perbedaan dalam tinggi dan berat badan menunjukkan bahwa anak perempuan kulit hitam lebih dahulu mencapai tahap lanjut perkembangan rangka tubuh daripada anak perempuan kulit putih, tetapi saat dibandingkan, anak perempuan kulit hitam dan kulit putih pada usia yang sama, berat dan tinggi badan yang sama, didapatkan anak perempuan kulit hitam masih lebih dini mengalami menarche daripada anak perempuan kulit putih.

g. Basal Metabolik Indek (BMI)

BMI merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya menarche. Menarche merupakan tanda berfungsinya organ reproduksi dan sistem endokrin yang akan bermanifestasi pada polistik ovarium sindrom dan resiko kanker payudara. Berat badan sewaktu lahir dan berat badan yang overweight dapat menentukan usia terjadinya menarche.

h. Rangsangan audio visual

Faktor penyebab menarche dini juga dapat terjadi karena adanya rangsangan audio visual, baik berasal dari percakapan maupun tontonan dari film-film yang atau internet berlabel dewasa, vulgar, atau mengumbar sensualitas. Rangsangan dari telinga dan mata tersebut kemudian merangsang sistem reproduksi dan genital untuk lebih cepat. matang. Rangsangan audio visual merupakan factor utama penyebab menarche dini.

8. Patofisiologis

Usia menarche yang lebih awal berhubungan dengan lamanya paparan hormon estrogen dan progesteron pada wanita yang berpengaruh terhadap proses proliferasi jaringan termasuk jaringan payudara, (Deswita & Ningseh, 2023). Wanita yang memulai periode awal menstruasi sebelum berusia 12 tahun, akan memiliki paparan hormon estrogen dan progesteron yang lebih panjang. Hormon estrogen pada perempuan merupakan hormon yang berkaitan dengan perkembangan kanker payudara. Hormon tersebut dihasilkan oleh indung telur. Hormon ini mulai aktif saat pertama kali perempuan mengalami menstruasi atau menarche, kadar hormon estrogen dan menarche dini dapat dipengaruhi beberapa

hal, seperti makanan tinggi lemak, rendah serat, berat badan berlebih, aktivitas fisik yang kurang dan gaya hidup sehat, (Olfah *et al.*, 2019).

Menarche pada usia dini dikaitkan dengan peningkatan risiko karsinoma payudara yang memiliki reseptor hormon positif (HR+), risiko ini paling tinggi pada mereka yang mengalami menstruasi sebelum usia 12 tahun. Terdapat keterkaitan antara menstruasi pada usia muda dengan tumor histologis yang mengekspresikan protein reseptor 2 epidermal manusia (HER2+). pemicu terjadinya kanker payudara, (Ningrum & Rahayu, 2021).

9. Hubungan Usia Menarche dengan Kanker Payudara

Menarche <12 tahun mengakibatkan kanker payudara karena paparan hormon estrogen yang lebih cepat mampu mengakibatkan rangsangan pada reseptor estrogen sehingga mengakibatkan sel kanker untuk membelah terus menerus. Analisis menunjukkan riwayat usia pertama menarche ≤ 12 tahun berhubungan dengan kanker payudara pada wanita usia subur. Wanita yang mengalami riwayat usia pertama menarche ≤ 12 tahun berisiko 4,015 kali untuk terkena kanker payudara dibandingkan yang usia menarche >12 tahun, (Ariana *et al.*, 2020). Hal ini sejalan dengan penelitian Iqmy *et al.*, (2021), hasil uji statistik didapatkan $p\text{ value} = 0,000$ yang berarti bahwa ada hubungan usia menarche dengan kejadian kanker payudara. Kemudian didapatkan OR = 5,163 yang berarti bahwa responden dengan usia menarche dini mempunyai risiko sebanyak 5,163 kali mengalami kanker payudara bila dibandingkan dengan responden yang usia menarchenya normal.

Berdasarkan penelitian Sofa *et al.*, (2024), menunjukkan bahwa responden yang mengalami menarche sebelum usia 12 tahun mempunyai risiko 3,4 kali lebih tinggi bagi menderita kanker payudara (OR 3,4) untuk $p\text{ value} 0.042$ menunjukkan tingkat signifikansi yang memadai.

C. Paritas

1. Pengertian Paritas

Paritas adalah keadaan wanita yang berkaitan dengan jumlah anak yang dilahirkan. Paritas adalah jumlah kehamilan yang telah mencapai batas viabilitas dan telah dilahirkan, tanpa melihat jumlah anak yang terlibat. Kelahiran kembar

tiga hanya dihitung satu paritas, (Posner, 2013). Paritas adalah banyaknya kelahiran hidup yang dipunyai oleh seorang perempuan, (Ariani, 2015).

2. Kriteria

- a. Nullipara, yaitu wanita belum pernah melahirkan sama sekali.
- b. Primipara, yaitu wanita yang telah melahirkan satu kali kehamilan dan melahirkan anak tersebut sampai usia hidup, tanpa memandang anak tersebut masih hidup atau sudah meninggal pada saat dilahirkan
- c. Multipara, yaitu seorang wanita yang sudah menjalankan atau mengalami kehamilan lebih dari dua dan menghasilkan janin sampai terjadinya persalinan.
- d. Grandemultipara, yaitu wanita yang sudah banyak mengalami kehamilan dan memiliki anak 4 atau lebih, (Posner, 2013).

3. Faktor yang Mempengaruhi Paritas

Beberapa faktor yang memengaruhi paritas telah dikemukakan oleh Wahyuningrum & Ghofur (2025), meliputi:

a. Pendidikan

Pendidikan, terutama pendidikan wanita, sering kali berkorelasi negatif dengan tingkat kelahiran. Wanita dengan pendidikan lebih tinggi cenderung memiliki anak lebih sedikit dan lebih terlambat. Pendidikan tinggi akan lebih berfikir rasional dalam menentukan jumlah anak.

b. Pendapatan dan Kesejahteraan

Keluarga dengan pendapatan lebih tinggi sering kali memiliki lebih sedikit anak karena biaya pengasuhan anak yang tinggi dan lebih banyak akses ke kontrasepsi.

c. Norma Sosial dan Budaya

Norma budaya tentang ukuran keluarga dan peran gender dapat mempengaruhi keputusan tentang jumlah anak. Beberapa masyarakat mungkin lebih cenderung memiliki keluarga besar sebagai bagian dari tradisi.

4. Patofisiologis

Paritas yang nulipara dan primipara akan meningkatkan terjadinya kanker payudara dibandingkan wanita yang multipara. Kadar hormon estrogen yang tinggi selama masa reproduktif wanita, terutama jika tidak diselingi oleh

perubahan hormonal pada kehamilan tampaknya akan meningkatkan tumbuhnya sel-sel yang secara genetik telah mengalami kerusakan dan menyebabkan kanker. Hal ini disebabkan juga karena wanita nulipara tidak pernah menyusui, wanita yang menyusui kadar estrogen dan progesteron akan tetap rendah selama menyusui sehingga mengurangi pengaruh hormon tersebut terhadap proliferasi jaringan termasuk jaringan payudara. Wanita yang tidak menyusui kelenjar payudaranya tidak pernah dirangsang untuk mengeluarkan air susu, yang menyebabkan menetapnya hormon estrogen dalam jaringan payudara terus menerus yang merangsang faktor pertumbuhan (*transforming growth factor α*) dari kelenjar mammae sehingga dapat menimbulkan pertumbuhan kelenjar payudara yang berlebihan, (Rahayu & Arania, 2018).

Hormon estrogen memiliki peranan merangsang faktor pertumbuhan oleh sel epitel payudara normal dan oleh sel kanker. Hipotesis saat ini diduga reseptor estrogen dan progesteron yang secara normal terdapat di epitel payudara, mungkin berinteraksi dengan promotor pertumbuhan, seperti *transforming growth factor α* (berkaitan dengan faktor pertumbuhan epitel), *platelet-derived factor*, dan faktor pertumbuhan *fibroblast* yang dikeluarkan oleh sel kanker payudara, untuk menciptakan suatu mekanisme autokrin perkembangan tumor, (Kartini, *et al.*, 2023).

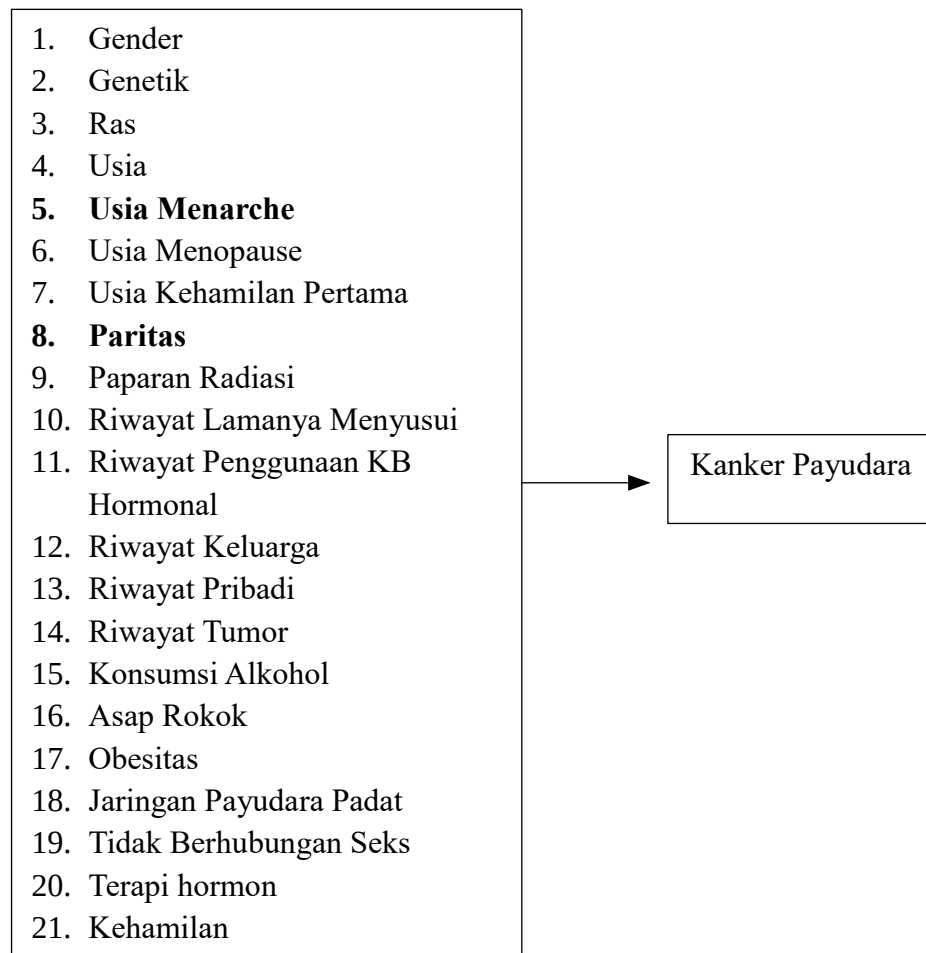
5. Hubungan Paritas dengan Kanker Payudara

Paritas yang nulipara dan primipara akan meningkatkan terjadinya kanker payudara dibandingkan wanita yang multipara. Kadar hormon estrogen yang tinggi selama masa reproduktif wanita, terutama jika tidak diselingi oleh perubahan hormonal pada kehamilan tampaknya akan meningkatkan tumbuhnya sel-sel yang secara genetik telah mengalami kerusakan dan menyebabkan kanker. Hasil uji statistik *chi square* diperoleh nilai *p value* = 0,042, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara paritas dengan kejadian kanker payudara. Kemudian didapatkan nilai OR 4,958 berarti pasien dengan jumlah kelahiran beresiko yaitu nulipara dan primipara memiliki resiko 4,9 kali terkena kanker payudara dibandingkan dengan pasien dengan jumlah kelahiran tidak beresiko (multipara dan grandemultipara), (Rahayu & Arania, 2018).

Hal ini sejalan dengan penelitian Ningrum & Rahayu (2021) yang menjelaskan bahwa terdapat hubungan paritas dengan kejadian kanker payudara, hasil uji statistik dengan uji *chi square* menunjukkan ada hubungan antara paritas dengan kejadian kanker payudara di Indonesia, nilai OR sebesar 1,7 dengan 95% CI 1,56-1,90, nilai probabilitas (*p value*) = 0,03 ≤ 0,05.

D. Kerangka Teori

Kerangka teori adalah landasan atau dasar yang digunakan untuk mengembangkan atau mengidentifikasi variabel-variabel yang akan diteliti dalam suatu penelitian, (Notoatmodjo, 2018). Kerangka teori penelitian ini dapat dilihat pada gambar 1 sebagai berikut:

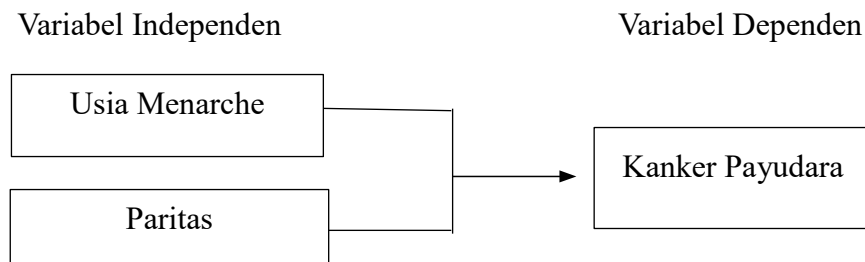


Gambar 1. Kerangka Teori

Sumber: (Savitri, 2019), (Rasjidi, 2010), dan (Olfah *et al.*, 2019)

E. Kerangka Konsep

Kerangka konsep adalah uraian dan visualisasi yang menggambarkan hubungan atau kaitan antara konsep-konsep atau variabel-variabel yang akan diamati dalam suatu penelitian, (Notoatmodjo, 2018). Kerangka konsep penelitian ini dapat dilihat pada gambar 2 sebagai berikut:



Gambar 2. Kerangka Konsep

F. Variabel Penelitian

Variabel adalah segala sesuatu yang dapat diukur, diamati, atau dibedakan yang ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari sehingga diperoleh informasi dan kemudian ditarik kesimpulan, (Sugiyono, 2022). Variabel dalam penelitian ini dibedakan atas variabel dependen adalah kanker payudara sedangkan variabel independen adalah usia menarche dan paritas.

G. Hipotesis

Hipotesis adalah jawaban sementara, patokan duga, atau dalil sementara yang kebenarannya akan dibuktikan dalam penelitian. Biasanya, hipotesis menyatakan hubungan antara dua variabel atau lebih dalam suatu penelitian, (Notoatmodjo, 2018). Berdasarkan kerangka konsep, hipotesis penelitian ini adalah:

- a. Ada hubungan usia menarche dengan kejadian kanker payudara di Ruang Bedah Onkologi RSUD Jenderal Ahmad Yani Kota Metro.
- b. Ada hubungan paritas dengan kejadian kanker payudara di Ruang Bedah Onkologi RSUD Jenderal Ahmad Yani Kota Metro.

H. Definisi Operasional

Definisi operasional adalah spesifikasi atau penjelasan yang menggambarkan cara atau langkah konkret untuk mengukur atau mengamati variabel yang diteliti (Notoatmodjo, 2018). Definisi operasional penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1 sebagai berikut:

Tabel 1. Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Kanker payudara	Tumor ganas yang menyerang pada payudara wanita berdasarkan diagnosis dokter	Wawancara dan Dokumen	Kuesioner dan Rekam medik	0 : Kanker payudara 1 : Tidak kanker payudara	Nominal
2.	Usia Menarche	Umur responden saat mendapatkan menstruasi pertama kali	Wawancara	Kuesioner	0 : Beresiko (< 12 tahun) 1 : Tidak beresiko (≥ 12 tahun)	Ordinal
3.	Paritas	Jumlah kelahiran yang telah mencapai batas viabilitas atau batas mampu hidup diluar kandungan	Wawancara	Kuesioner	0 : Beresiko (≤ 1) 1 : Tidak beresiko (>1)	Ordinal