

# EPIDEMIOLOGI & BIOMOLEKULER KANKER

**Titiek hidayati**

Bagian Kedokteran Keluarga dan Komunitas FKIK UMY

**Akrom**

Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinis Fakultas Farmasi UAD

Hak cipta dilindungi Undang-undang No. 28 Tahun 2014  
Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian  
atau seluruh isi buku ini tanpa seizin tertulis dari penerbit

The background of the cover is white, overlaid with a complex pattern of organic, cell-like shapes in various shades of pink and red. These shapes vary in size and are interconnected, creating a network-like structure that resembles biological cells or molecular structures. The colors range from light pink to deep red, with some shapes having a slight gradient or shadow effect.

# **EPIDEMIOLOGI & BIOMOLEKULER KANKER**

**Titiek Hidayati**  
(Bagian Kedokteran Keluarga dan Komunitas FKIK UMY)

**Akrom**  
(Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinis Fakultas Farmasi UAD)

# EPIDEMIOLOGI DAN BIOMOLEKULER KANKER

Penulis : Dr.dr. Titiek Hidayati  
Dr.dr. Akrom, M.Kes.  
Cover : Tim Azkiya  
Penata letak : Tim Azkiya  
Sumber cover : [www.freepik.com/photos/medical](http://www.freepik.com/photos/medical)

Penerbit:



Perum Bukit Golf, Arcadia Housing  
Blok E 5 No 21 dan F6 No 10 Leuwinanggung,  
Gunung Putri, Bogor, 16963  
E-mail : [nennyrcho2@yahoo.com](mailto:nennyrcho2@yahoo.com)  
[www.noorhanilaksmi.wordpress.com](http://www.noorhanilaksmi.wordpress.com)

Cetakan:

I. Jakarta, 2021

Katalog dalam terbitan (KDT)  
Dr.dr. Titiek Hidayati dan Dr.dr. Akrom, M.Kes./  
Epidemiologi dan Biomolekuler Kanker  
Kesehatan Primer  
- Cet. 1. - Jakarta: Februari 2021  
iv + 246 hlm.; illus.; 23 cm.  
Bibliografi: 234  
ISBN : 978-623-6744-84-0

# KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbilalamin, puji syukur kehadiran Allah Swt yang telah melimpahkan berkah, rahmat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan buku referensi yang berjudul “Epidemiologi & Biomolekuler Kanker”.

Buku referensi ini ditulis sebagai upaya untuk mengisi kekosongan pustaka tentang epidemiologi dan biomolekuler kanker. Tidak dapat dipungkiri bahwa kanker merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di Indonesia, namun di lain masih sangat terbatas sumber pustaka tentang penyakit kanker.

Buku referensi ini merupakan kumpulan hasil penelitian Penulis dan mahasiswa ditambah dengan berbagai pustaka yang terkait yang dapat diakses.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan buku ini masih banyak kekurangan baik dari tata tulis, ejaan maupun isi, oleh karena itu Penulis akan sangat bersenang hati menerima koreksi dan masukan demi penyempurnaan penerbitan yang selanjutnya.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama penulisan buku ini. Kepada para sejawat di FKIK UMY dan para kolega di Fakultas farmasi UAD, penulis mengucapkan banyak terima kasih atas kerjasamanya

selama ini dan saran serta kritik yang membangun yang telah diberikan kepada penulis. Semoga buku ini memberikan manfaat kepada kita semua.

Yogyakarta, Mei 2021

Penulis

# DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>1</b>
<b>BAB I</b>	
<b>PERMASALAH KANKER DI INDONESIA: PELUANG DAN TANTANGAN AKADEMISI</b>	<b>5</b>
<b>BAB II</b>	
<b>PERANAN FAKULTAS KESEHATAN DAN KEDOKTERAN DALAM PENANGANAN KANKER DI INDONESIA</b>	<b>10</b>
<b>BAB III</b>	
<b>EPIDEMIOLOGI KANKER DI INDONESIA</b>	<b>13</b>
<b>BAB IV</b>	
<b>ETIOLOGI, FAKTOR RISIKO DAN PATOGENESIS KANKER</b>	<b>23</b>
<b>BAB V</b>	
<b>PENCEGAHAN KANKER</b>	<b>34</b>
<b>BAB VI</b>	
<b>KARAKTERISTIK DAN PENATALAKSANAAN PENDERITA KANKER PAYUDARA DI INDONESIA</b>	<b>38</b>

<b>BAB VII</b>	
<b>GAMBARAN DAN FAKTOR BERKAITAN</b>	
<b>DENGAN KUALITAS HIDUP PASIEN KANKER</b>	<b>51</b>
<b>BAB VIII</b>	
<b>PERSEPSI PASIEN TENTANG PENYAKIT</b>	
<b>KANKER DAN PENYEBAB</b>	<b>63</b>
<b>BAB IX</b>	
<b>ROKOK DAN KEJADIAN KANKER</b>	<b>73</b>
<b>BAB X</b>	
<b>KONTRASEPSI DAN KEJADIAN KANKER</b>	<b>86</b>
<b>BAB XI</b>	
<b>KARSINOGEN, KARSINOGENESIS DAN</b>	
<b>KANKER:STUDI KASUS PADA DIMETHYL</b>	
<b>BENZANTHRACENE (DMBA)</b>	<b>91</b>
<b>BAB XII.</b>	
<b>BIOLOGI MOLEKULER KANKER</b>	<b>102</b>
<b>BAB XIII.</b>	
<b>RADIKAL BEBAS, STRES GENOTOKSIK,</b>	
<b>DAN KANKER</b>	<b>110</b>
<b>REFERENSI</b>	<b>117</b>
<b>TENTANG PENULIS</b>	<b>132</b>



# — BAB I —

## PERMASALAH KANKER DI INDONESIA: PELUANG DAN TANTANGAN AKADEMISI

### A. Pendahuluan

Kanker menjadi salah satu masalah utama kesehatan masyarakat di Indonesia dan dunia. Insidensi, prevalensi, morbiditas dan mortalitas kanker meningkat dari tahun ke tahun di Indonesia. Data hasil penelitian dan laporan dari departemen kesehatan menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kuantitas dan kualitas masalah kanker di Indonesia. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian didunia disebabkan oleh kanker. Kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara adalah penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya. Tingginya angka merokok pada masyarakat menjadikan kanker paru sebagai salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia (Amalia Putri et al., n.d.).

Peningkatan angka kesakitan penyakit keganasan, seperti penyakit kanker dapat dilihat dari hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) yang pada 1972 memperlihatkan angka kematian karena kanker masih sekitar 1,01 % menjadi 4,5 % pada 1990. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi kanker di Indonesia mencapai 1.79 per 1000 penduduk, naik dari sebanyak 1.4 per 1000

penduduk pada tahun 2013. Riset ini juga menemukan, prevalensi tertinggi ada di Yogyakarta sebanyak 4.86 per 1000 penduduk, disusul Sumatera Barat 2.47, dan Gorontalo 2.44 (Riskesdas, 2018). Data lainnya, Globocan tahun 2018 menunjukkan kejadian penyakit kanker di Indonesia sebanyak 136.2 per 100.000 penduduk. Angka ini menempatkan Indonesia di urutan kedelapan dengan kasus terbanyak di Asia Tenggara, dan peringkat ke-23 se-Asia. Angka kejadian tertinggi pada laki-laki adalah kanker paru sebesar 19,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 10,9 per 100.000 penduduk. Disusul kanker hati dengan kejadian sebesar 12,4 per 100.000 penduduk, dan rata-rata kematian 7,6 per 100.000 penduduk. Sedangkan pada perempuan, kasus tertinggi adalah kanker payudara sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000. Setelah itu kanker leher rahim sebesar 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 13,9 per 100.000 penduduk (Ng et al., 2011).

Data yang dibuat WHO menunjukkan bahwa kanker paru adalah jenis penyakit keganasan yang menjadi penyebab kematian utama pada kelompok kematian akibat keganasan, bukan hanya pada laki-laki tetapi juga pada perempuan (Hansen, n.d.). Tingkat keberhasilan penanganan kanker paru sampai saat ini masih rendah. Perlu strategi baru penanganan penyakit kanker paru di masyarakat yang berorientasi pencegahan dengan memberikan sediaan kemopreventif pada masyarakat berisiko tinggi dan penurunan tingkat kematian dengan memberikan tambahan terapi ajuvan pada pasien dengan kemoterapi. Bensopiren dan dimetilbenantrasen adalah senyawa polisiklik aromatic hidrokarbon dalam asap rokok dan asap kendaraan bermotor. Bensopiren telah dibuktikan sebagai inductor untuk karsinogenesis kanker paru. Radikal reaktif bensopiren dalam tubuh berikatan dengan protein maupun DNA membentuk adduct yang berujung pada adanya mutasi pada jaringan paru (Antonio Kato da Silva et al., 2007).

## **B. Permasalahan Penanganan Kanker di Indonesia**

### **1. Kanker Merupakan salah satu beban kesehatan Masyarakat di Indonesia**

Secara umum kanker saat ini menjadi salah permasalahan nasional di Indonesia. Insidensi dan prevalensi kanker dari tahun ketahun semakin meningkat. Korban akibat kanker setiap hari semakin bertambah, meskipun milyaran atau trilyunan rupiah telah dikeluarkan untuk perawatan dan pengobatan.

#### **a. Keterlambatan diagnosis dan deteksi dini**

Sampai saat ini penanganan utama masalah kanker di Indonesia adalah mengobati penderita atau bersifat kuratif. Upaya kesehatan untuk pencegahan dan promotif belum sebanding dengan upaya pengobatan/kuratif. Salah satu tahapan penting dalam upaya pencegahan dan penghambatan kejadian kanker adalah deteksi dini. Sampai saat upaya deteksi dini belum mendapatkan proporsi yang sesuai sebagai salah satu upaya pencegahan dini. Kurangnya kesadaran masyarakat untuk melakukan skrining dini menjadi salah faktor terhambatnya program ini, sehingga penanganan penderita sering terlambat, berbiaya besar dengan tingkat keberhasilan rendah. Penanganan kanker akan semakin baik apabila dilakukan sejak dini. Sebagian besar penderita kanker dikenali sakitnya setelah stadium lanjut.

#### **b. Efektivitas terapi, masih tingginya angka kematian pada penderita kanker serta masih rendahnya kualitas hidup pasien kanker**

Sampai saat ini efektivitas terapi kanker di Indonesia masih memprihatinkan. Masih tingginya angka kematian pada penderita kanker mengindikasikan bahwa efektivitas terapi pada pasien kanker masih perlu ditingkatkan.

## **2. Faktor lingkungan, Gaya hidup & Perilaku Masyarakat, norma/adat. Kebijakan dan norma hukum di Indonesia**

Kabut asap, asap rokok serta asap kendaraan dan asap pabrik salah satu sumber karsinogen yang melimpah di Indonesia. Tingginya jumlah masyarakat pengguna tembakو masih menjadi masalah serius di Indonesia. Meskipun sudah dilakukan upaya promosi kesehatan tentang bahaya asap rokok namun hasilnya belum optimal. Pada masyarakat pesisir terbiasa mengkonsumsi ikan asiana tau ikan awetan dengan pengasapan. Telah dibuktikan kebiasaan mengkonsumsi ikan laut awetan dengan pengasapan dikaitkan dengan peningkatan kajdian kanker (Hulma et al., 2014).

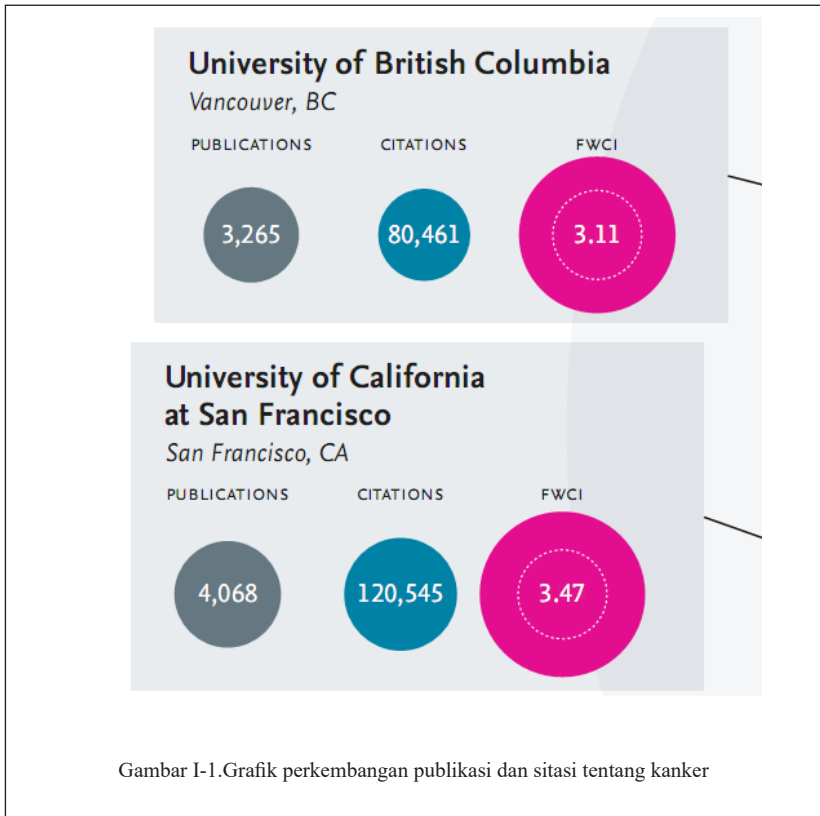
## **3. Dukungan Masyarakat, Lembaga sosial masyarakat non pemerintah dan Akademisi**

Berdasarkan pengalaman di banyak negara, salah satu pilar penanganan masalah kesehatan terutama kanker adalah keterlibatan masyarakat dan akademisi. Lembaga non pemerintah atau lembaga lembaga sosial masyarakat di banyak negara memberikan kontribusi nyata dalam penanganan masalah kanker. Potensi obat alam sebagai pencegahan kanker membutuhkan keterlibatan aktif masyarakat dan lembaga sosial masyarakat non pemerintah sehingga potensi alam tersebut dapat dimanfaatkan secara optimal. Empon – empon dan temua-temuan memiliki kandungan kurkuminoid dan kurkumin yang dapat dikembangkan sebagai agen kemopreventif (Sianipar, 2018).

## **C. Evidence based Medicine dan Publikasi Penelitian kanker di Indonesia**

Pada era evidence based medicine saat ini, jumlah publikasi dari Indonesia dibidang kanker masih terhitung sangat kurang.

Penatalaksanaan penanganan kanker di Indonesia kebanyakan menggunakan evidence bukan berasal dari Indonesia. Saintifikasi obat herbal dan bahan alam asli Indonesia sebagai agen kemopreventif dan antikanker akan mendukung penerapan evidence based medicine baik untuk pencegahan maupun untuk terapi kanker (Khor et al., 2018).



Gambar I-1. Grafik perkembangan publikasi dan sitasi tentang kanker

Kanker merupakan salah satu masalah Kesehatan masyarakat dibidang penyakit degenerative. Penderita kanker Sebagian ditemukan Ketika sudah mengalami stage lanjut sehingga keberhasilan terapi belum memuaskan. Upaya deteksi dini dan upaya pencegahan primer dan sekunder perlu digalakkan.

## — BAB II —

# PERANAN FAKULTAS KESEHATAN DAN KEDOKTERAN DALAM PENANGANAN KANKER DI INDONESIA

### A. Pendahuluan

Tanaman obat merupakan salah satu sumber baku bahan obat. Beberapa senyawa obat berasal dari tanaman. Beberapa hasil penelitian praklinik menunjukkan bahwa konsumsi antioksidan herbal dapat dimanfaatkan untuk menghambat proses karsinogenesis atau pencegahan kejadian kanker. Beberapa tanaman obat yang memiliki kandungan senyawa antioksidan seperti biji jinten hitam (BJH) atau *Nigella sativa*, rosella, kedelai, pegagan (*centela asiatica*), temulawak dan kelor telah dibuktikan secara laboratorik dapat menghambat proses karsinogenesis akibat paparan karsinogen dari asap rokok atau cemaran udara (Yeh & Cellular, 1999). Minyak lemak tak jenuh dari minyak biji jinten hitam (MBJH) yaitu asam lemak linoleat/linolenat dan timokuinon, nigelon serta nigelin terbukti merupakan antioksidan kuat (Mahmoud YK, 2019). Pengusul telah membuktikan bahwa pemberian MBJH sebelum dan selama diinduksi dimetil benzantrasena (DMBA) pada tikus SD dapat menghambat karsinogenesis *ca mammae*, meningkatkan jumlah lekosit serta

kemampuan hidup hewan uji (Darmawan et al., 2019). Hasil uji laboratorik membuktikan bahwa MBJH bersifat menghambat jalur siklooksigenase dan 5-lipooksigenase dalam metabolisme arachidonat pada leukosit peritoneal tikus dan meningkatkan aktifitas fagositosis makrofag (T. Hidayati et al., 2019). Sebagai negara agraris dengan jumlah tanaman obat berlimpah, Indonesia memiliki kesempatan untuk mengembangkan sediaan kemopreventif untuk pencegahan kanker pada kelompok berisiko tinggi, seperti perokok berat atau pekerja tambang batu kapur yang sering terpapar asap.

## **B. Sinergisitas Kampus Kesehatan, Industri obat dan Pemerintah**

Sebagai negara agraris, Indonesia memiliki potensi obat alam yang melimpah. Banyak tanaman obat dan biota laut memiliki kandungan zat aktif sebagai obat. Tanaman obat yang tumbuh di wilayah Indonesia juga beragam, Sebagian dari tanaman obat tersebut memiliki potensi sebagai agen kemopreventif dan antikanker. Tidak bisa dipungkiri bahwa potensi alam yang melimpah tersebut belum dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan status Kesehatan. Jumlah produk fitofarmaka asli Indonesia masih sangat terbatas, apalagi fitofarmaka untuk kanker. Perlu segera diwujudkan kerjasama tri partid antara kampus sebagai pusat-pusat penelitian dan inovasi, dunia industry sebagai pengguna utama hasil riset dan pemerintah sebagai pengatur dan fasilitator untuk mempercepat hilirisasi obat-obat herbal kemopreventif yang sudah diteliti. Dibanyak Negara, terutama Negara-negara maju, ketersediaan obat kanker dan penemuan obat kanker baru senantiasa melibatkan 3 komponen stake holder tersebut. Di Indonesia harmonisasi dan sinergisitas antar 3 komponen stake holder masih jauh dari harapan sehingga masalah ketersediaan obat kanker dan penemuan obat baru masih sangat lemah.

## **C. Penelitian tanaman obat Untuk Kanker di Indonesia**

FKIK UMY memiliki visi sebagai institusi pendidikan dokter dengan menekankan pada kedokteran keluarga dan komunitas yang berorientasi pada kedokteran pencegahan dan pelayanan primer. Memiliki payung penelitian untuk penelitian tentang antiaging dan kedokteran keluarga, penyakit degeneratif dan upaya pencegahannya sebagaimana sudah dituangkan pada rencana strategis penelitian jangka panjang FKIK UMY dan sudah dijadikan salah satu program unggulan penelitian di UMY.

Penelitian antiaging dan kemopreventif herbal untuk penyakit degeneratif sudah dilakukan di FKIK UMY. Salah satu tanaman yang sudah dilakukan penelitian sebagai antiaging adalah biji jinten hitam (BJH). Melalui penelitian skema hibah bersaing telah dilakukan pembuktian bahwa MBJH memiliki efek antioksidan dan imunomodulator yang mampu menekan proses degeneratif dan mencegah reaksi inflamasi kronik yang berlebihan. MBJH dibuktikan meningkatkan aktifitas p53, meningkatkan sekresi NO dan aktifitas iNOS/NOS dari endotel (T. Hidayati et al., 2019).

Penelitian sebelumnya telah berhasil mendapatkan MBJH sebagai antihematotoksik dan imunomodulator. Pemberian MBJH dosis 0,1 s.d. 0,25 ml/kgBB bersifat antihematotoksik pada tikus SD yang diinduksi DMBA . Pemberian MBJH 14 hari sebelum induksi DMBA dapat mencegah penurunan jumlah sel CD4Th maupun CD4CD25Treg. Namun demikian sampai saat ini MBJH belum diuji sebagai kemopreventif untuk kanker paru. Uji aktivitas anti oksidan MBJH secara *in vitro* pada sel kanker maupun jaringan kanker paru serta aktifitas imunomodulator pada tikus SD yang diinduksi bensopiren juga belum dilakukan, sehingga penelitian perlu dilakukan (Akrom & Mustofa, 2017).



## — BAB III —

# EPIDEMIOLOGI KANKER DI INDONESIA

### A. Pendahuluan

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Kanker paru merupakan penyebab utama keganasan di dunia, mencapai hingga 13 persen dari semua diagnosis kanker. Selain itu, kanker paru juga menyebabkan 1/3 dari seluruh kematian akibat kanker pada laki-laki. Di Amerika Serikat, diperkirakan terdapat sekitar 213.380 kasus baru dan 160.390 kematian akibat kanker paru pada tahun 2007. Berdasarkan laporan profil kanker WHO, kanker paru merupakan penyumbang insidens kanker pada laki-laki tertinggi di Indonesia diikuti oleh kanker kolorektal, prostat, hati, dan nasofaring; dan merupakan penyumbang kasus ke-5 terbanyak pada perempuan setelah kanker payudara, serviks-uteri, kolorektal, dan ovarium. Kanker paru merupakan penyebab pertama kematian akibat kanker pada laki-laki (21.8%) dan penyebab kematian kedua akibat kanker pada perempuan (9.1%) setelah kanker payudara (21.4%) (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Hasil penelitian berbasis rumah sakit dari 100 RS di Jakarta menunjukkan bahwa kanker paru merupakan kasus terbanyak pada laki-laki dan nomor 4 terbanyak pada perempuan dan merupakan penyebab kematian utama pada laki-laki dan perempuan. Berdasarkan data hasil pemeriksaan di laboratorium Patologi Anatomi RSUP Persahabatan, lebih dari 50 persen kasus dari semua jenis kanker yang didiagnosa adalah kasus kanker paru. Data registrasi kanker Rumah Sakit Dharmas tahun 2003-2007 menunjukkan bahwa kanker trakea, bronkus dan paru merupakan keganasan terbanyak kedua pada pria (13,4%) setelah kanker nasofaring (13,63%) dan merupakan penyebab kematian akibat kanker terbanyak pada pria (28,94%). Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker. Kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara adalah penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya. Lebih dari 30% dari kematian akibat kanker disebabkan oleh lima faktor risiko perilaku dan pola makan, yaitu: (1) Indeks massa tubuh tinggi, (2) Kurang konsumsi buah dan sayur, (3) Kurang aktivitas fisik, (4) Penggunaan rokok, dan (5) Konsumsi alkohol berlebihan. Merokok merupakan faktor risiko utama kanker yang menyebabkan terjadinya lebih dari 20% kematian akibat kanker di dunia dan sekitar 70% kematian akibat kanker paru di seluruh dunia. Kanker yang menyebabkan infeksi virus seperti virus hepatitis B/hepatitis C dan virus human papilloma berkontribusi terhadap 20% kematian akibat kanker di negara berpendapatan rendah dan menengah. Lebih dari 60% kasus baru dan sekitar 70% kematian akibat kanker di dunia setiap tahunnya terjadi di Afrika, Asia dan Amerika Tengah dan Selatan. Diperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat dari 14 juta pada 2012 menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

## **B. Epidemiologi**

Epidemiologi adalah pengetahuan tentang distribusi dan menentukan penyakit dalam populasi manusia (Arnett & Claas, 2017). Subjeknya mengetahui mengapa populasi atau grup yang berbeda mempunyai risiko berbeda dengan penyakit yang berbeda, dimana pada gilirannya dapat mendukung kesimpulan pada tingkat individu seperti mengapa perkembangan penyakit pada waktu yang tertentu (Kleinbaum et al., 2007). Epidemiologi memperbesar penelitian dasar dan klinis melalui gambaran distribusi kanker dan identifikasi suatu penderita dengan risiko berbeda dari perkembangan kanker (Ambarsari & Nurcholis, 2017).

## **C. Pengertian kanker dan Tumor**

Neoplasma merupakan sekumpulan sel yang mengalami perubahan secara berlebihan dengan proliferasi yang tidak berguna dan tidak mempunyai respon terhadap mekanisme kontrol yang normal serta memberi pengaruh yang buruk terhadap jaringan sekitarnya. Untuk mempelajari penyebab yang merugikan penderita, metoda penelitian khusus telah berkembang secara ilmiah, sesuai etika, dan biaya yang efektif.

Ada dua jenis kanker yaitu kanker ganas (maligna) dengan proliferasi sel-sel kanker yang tidak terkontrol yang merugikan fungsi organ tertentu dan dapat invasi jaringan sekitarnya serta dapat metastase ketempat yang jauh. Kanker jinak (benigna) terdiri dari sel-sel yang normal yang tidak mengadakan invasi atau metastase ke tempat lain (Hang et al., 2020).

Kanker adalah penyakit yang timbul akibat pertumbuhan tidak normal sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker, sedangkan tumor adalah kondisi dimana pertumbuhan sel tidak normal sehingga membentuk suatu lesi atau dalam banyak kasus,

benjolan di tubuh. Tumor terbagi menjadi dua, yaitu tumor jinak dan tumor ganas. Tumor jinak memiliki ciri-ciri, yaitu tumbuh secara terbatas, memiliki selubung, tidak menyebar dan bila dioperasi dapat dikeluarkan secara utuh sehingga dapat sembuh sempurna, sedangkan tumor ganas memiliki ciri-ciri, yaitu dapat menyusup ke jaringan sekitarnya, dan sel kanker dapat ditemukan pada pertumbuhan tumor tersebut (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Ada beberapa pendapat mengenai pengertian kanker payudara yang ditemukan oleh para ahli. Kanker payudara merupakan neoplasma spesifik perempuan yang merupakan penyebab utama kematian perempuan akibat kanker. Kanker payudara adalah sekelompok sel yang tidak normal pada payudara yang terus-menerus tumbuh berlipat ganda. Sel-sel tersebut membentuk benjolan pada payudara. Penyebab kanker payudara sangat beragam, tetapi ada sejumlah faktor risiko yang dihubungkan dengan perkembangan penyakit kanker payudara yaitu asap rokok, konsumsi alkohol, umur pada saat menstruasi pertama, umur saat melahirkan pertama, lemak pada makanan dan riwayat keluarga tentang ada tidaknya anggota keluarga yang menderita penyakit. Hormon juga memegang peranan penting dalam terjadinya kanker payudara. Estradiol dan atau progesteron dalam daur normal menstruasi meningkatkan risiko kanker payudara. Hal ini terjadi pada kanker payudara yang memiliki reseptor estrogen, dimana 50 % kasus kanker payudara merupakan kanker yang tergantung estrogen (Shimizu & Sone, 1997).

#### **D. Kajian Kanker**

Salah satu rencana strategis program penelitian bidang kesehatan di UMY adalah pengembangan antioksidan untuk penanganan penyakit degenerative di masyarakat. Area penelitian yang peneliti tekuni merupakan terjemahan dari rencana strategis penelitian bidang

kesehatan yang ditugaskan pada bagian Ilmu kedokteran Keluarga dan Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, dan Ilmu Kesehatan, UMY. Peneliti memandang bahwa asap rokok mengandung banyak senyawa toksik dan radikal reaktif yang sangat berbahaya bagi kesehatan. Tahun 2004-2008 Peneliti telah meneliti hubungan paparan asap rokok terhadap kejadian gagal ginjal, kejadian hipertensi dan penurunan fisiologi paru. Tahun 2010-2012 peneliti juga terlibat dalam penelitian yang mengkaji hubungan DMBA dengan penurunan respon imun dan karsinogenesis.

Masyarakat yang berisiko tinggi terkena paparan asap rokok atau radikal reaktif sudah seharusnya diberikan agen antioksidan untuk mencegah atau menekan efek negatifnya. Sebagai perintis pendirian Muhammadiyah Tobacco Controlled Center (MTCC) peneliti selalu berusaha melakukan kampanye bahaya asap rokok dan berusaha untuk mencari pemecahan permasalahan bahaya dari asap rokok.

Penelitian pengembangan MBJH sebagai sediaan kemopreventif untuk kanker paru merupakan tindak lanjut dari penelitian tentang agen antioksidatif dan imunomodulator yang sudah dilakukan tim peneliti. Sebagai mana amanah pada bagian ilmu kedokteran komunitas dan kedokteran keluarga dalam penanganan penyakit degenerative dan keganasan, minyak biji jinten hitam telah dipilih oleh pengusul sebagai salah satu focus penelitian untuk dikembangkan sebagai agen antioksidan dan imunomodulator herbal untuk pencegah kejadian penyakit degenerative kardiovaskuler dan keganasan. Tim peneliti sebelumnya telah melakukan penelitian tentang aktifitas antioksidan dan imunomodulator MBJH. Aktifitas dan mekanisme imunomodulator MBJH dan ekstrak BJH secara *in vitro* maupun secara *in vivo* telah dilakukan penelitian sejak tahun 2008. Melalui skim hibah bersaing pendanaan penelitian dari kemeristek dikti tahun 2013-2015, penelitian terbaru yang dilakukan tim peneliti adalah meneliti

aktifitas antiaging dan imunomodulator MBJH pada sel dan jaringan endotel serta makrofag dan sel limfosit pada hewan uji yang dipapar radikal reaktif DMBA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa MBJH memiliki aktifitas sebagai antioksidan melalui peningkatan aktifitas enzim antioksidan endogen maupun sebagai imunomodulator melalui peningkatan aktifitas fagositosis makrofag dan aktifitas limfosit Th dan CTL (Mahmoud & Abdelrazek, 2019).

Tumor paru terbagi atas tumor jinak (5 %) (adenoma & hamartoma) dan tumor ganas (90%) yaitu karsinoma bronkogenik. Karsinoma bronkogenik adalah tumor ganas paru primer yang berasal dari saluran napas. Menurut Susan Wilson dan June Thompson kanker paru adalah suatu pertumbuhan yang tidak terkontrol dari sel anaplastik dalam paru. Seperti kanker pada umumnya, etiologi yang pasti dari kanker paru masih belum diketahui, namun diperkirakan bahwa inhalasi jangka panjang dari bahan – bahan karsiogenik merupakan faktor utama, tanpa mengesampingkan kemungkinan peranan predisposisi hubungan keluarga ataupun suku bangsa atau ras serta status imunologis. Faktor – faktor yang diduga berhubungan dengan kejadian kanker paru adalah rokok, paparan asap industry, adanya penyakit lain atau predisposisi oleh karena adanya penyakit lain dan pengaruh genetik dan status imunologis (Kemenkes RI, 2019).

Kanker paru bervariasi sesuai tipe sel, daerah asal, dan kecepatan pertumbuhan. Empat tipe sel primer pada kanker paru adalah karsinoma epidermoid (sel skuamosa), karsinoma sel kecil (sel oat), karsinoma sel besar (tak terdeferensiasi) dan adenokarsinoma. Sel skuamosa dan karsinoma sel kecil umumnya terbentuk di jalan napas utama bronkial. Karsinoma sel besar dan adenokarsinoma umumnya tumbuh di cabang bronkus perifer dan alveoli. Karsinoma sel besar dan karsinoma sel oat tumbuh sangat cepat sehingga mempunyai prognosis buruk. Sedangkan pada sel skuamosa dan adenokarsinoma

prognosis baik karena sel ini pertumbuhan lambat (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Gejala klinis. Pada waktu masih dini gejala sangat tidak jelas utama seperti batuk lama dan infeksi saluran pernapasan. Oleh karena itu pada pasien dengan batuk lama 2 minggu sampai 1 bulan harus dibuatkan foto X dengan gejala lain dyspnea, hemoptoe, febris, berat badan menurun, dan anemia. Pada keadaan yang sudah berlanjut akan ada gejala ekstrapulmoner seperti nyeri tulang, stagnasi (vena cava superior syndroma). Rata – rata lama hidup pasien dengan kanker paru mulai dari diagnosis awal 2 – 5 tahun. Alasannya adalah pada saat kanker paru terdiagnosa, sudah metastase ke daerah limfatik dan lainnya. Pada pasien lansia dan pasien dengan kondisi penyakit lain, lama hidup mungkin lebih pendek. Klasifikasi/Pentahapan Klinik (Clinical staging) kanker paru umumnya didasarkan metode TNM : Tumor, Nodul, dan Metastase. Manajemen medis kanker paru meliputi manajemen umum : terapi radiasi, pembedahan : lobektomi, pneumonektomi, dan reseksi serta terapi obat : kemoterapi (Sukahor & Arisandi, 2016).

## **E. Situasi Kanker di Indonesia**

Tidak dapat dipungkiri bahwa kanker merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di Indonesia dan dunia. Secara nasional prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,4‰ atau diperkirakan sekitar 347.792 orang. Provinsi D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi tertinggi untuk penyakit kanker, yaitu sebesar 4,1‰. Berdasarkan estimasi jumlah penderita kanker Provinsi Jawa Tengah dan Provinsi Jawa Timur merupakan provinsi dengan estimasi penderita kanker terbanyak, yaitu sekitar 68.638 dan 61.230 orang. Penyakit kanker serviks dan payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi di

Indonesia pada tahun 2013, yaitu kanker serviks sebesar 0,8% dan kanker payudara sebesar 0,5%. Provinsi Kepulauan Riau, Provinsi Maluku Utara, dan Provinsi D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi kanker serviks tertinggi yaitu sebesar 1,5%, sedangkan prevalensi kanker payudara tertinggi terdapat pada Provinsi D.I. Yogyakarta, yaitu sebesar 2,4%. Berdasarkan estimasi jumlah penderita kanker serviks dan kanker payudara terbanyak terdapat pada Provinsi Jawa Timur dan Provinsi Jawa Tengah. Prevalensi kanker prostat di Indonesia tahun 2013 adalah sebesar 0,2% atau diperkirakan sebanyak 25.012 penderita. Provinsi yang memiliki prevalensi kanker prostat tertinggi adalah D.I. Yogyakarta, Bali, Sulawesi Utara, dan Sulawesi Selatan yaitu sebesar 0,5%, sedangkan berdasarkan estimasi jumlah penderita penyakit kanker prostat terbanyak berada pada Provinsi Jawa Timur dan Provinsi Jawa Tengah (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Penyakit kanker terbanyak di RS Kanker Dharmais selama 4 tahun berturut-turut adalah kanker payudara, serviks, paru, ovarium, rektum, tiroid, usus besar, hepatoma, dan nasofaring. Kanker limfoma non-hodgkin berada pada urutan ke-10 penyakit kanker terbanyak pada tahun 2010 dan 2011, namun pada tahun 2012 dan 2013 urutan ke-10 penyakit kanker terbanyak adalah kanker jaringan lunak. Selama tahun 2010-2013, kanker payudara, kanker serviks dan kanker paru merupakan tiga penyakit terbanyak di RS Kanker Dharmais, dan jumlah kasus baru serta jumlah kematian akibat kanker tersebut terus meningkat. Faktor perilaku dan pola makan memiliki peran penting terhadap timbulnya kanker. Kelompok umur 25-34 tahun, 35-44 tahun, dan 45-54 tahun merupakan kelompok umur dengan prevalensi kanker yang cukup tinggi. Kelompok umur tersebut lebih berisiko terhadap kanker karena faktor perilaku dan pola makan yang tidak sehat. Kurangnya konsumsi sayur dan buah merupakan faktor risiko tertinggi pada semua kelompok umur. Proporsi penduduk yang



merokok, obesitas, dan sering mengonsumsi makanan berlemak tertinggi pada kelompok umur 25-34 tahun, 35-44 tahun, dan 45-54 tahun.

Sementara itu, kebiasaan mengonsumsi makanan dibakar/dipanggang dan mengonsumsi makanan hewani berpengawet cenderung lebih tinggi pada kelompok umur yang lebih muda. Oleh karena itu, karena terdapat perbedaan perilaku dan pola makan pada tiap kelompok umur, maka diperlukan upaya pencegahan dan promosi kesehatan yang tepat (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

## **F. Epidemiologi Kanker**

Di negara maju maupun di negara berkembang, kanker payudara merupakan kanker terbanyak pada kaum wanita. Kanker payudara diperkirakan mencakup 23% dari seluruh kasus kanker dan menduduki urutan kedua kanker terbanyak di dunia setelah kanker paru. Insidensi kanker payudara di berbagai negara berkembang mengalami peningkatan 3–4 % tiap tahun. Mulai tahun 2000 insidensi kanker payudara lebih dari satu juta per tahun, pada 2010 diperkirakan menjadi 1,5 juta per tahun dan menduduki urutan kedua dari semua insidensi kanker. Menurut data GLOBOCAN (IARC) tahun 2012 diketahui bahwa kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru (setelah dikontrol oleh umur) tertinggi, yaitu sebesar 43,3%, dan persentase kematian (setelah dikontrol oleh umur) akibat kanker payudara sebesar 12,9%. Kanker paru tidak hanya merupakan jenis kanker dengan kasus baru tertinggi dan penyebab utama kematian akibat kanker pada penduduk laki-laki, namun kanker paru juga memiliki persentase kasus baru cukup tinggi pada penduduk perempuan, yaitu sebesar 13,6% dan kematian akibat kanker paru sebesar 11,1%. Data GLOBOCAN tersebut menunjukkan bahwa kasus baru dan kematian akibat kanker hati pada penduduk

laki-laki maupun perempuan memiliki persentase yang hampir berimbang, sedangkan kanker payudara dan kanker prostat memiliki persentase kematian yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan persentase kasus baru, sehingga jika penyakit kanker tersebut dapat dideteksi dan ditangani sejak dini maka kemungkinan sembuh akan lebih tinggi. Sampai saat ini data resmi tentang insidensi dan prevalensi kanker payudara di Indonesia belum ada. Berdasarkan data kejadian kanker di rumah sakit pendidikan di Indonesia diperkirakan insidensi kanker di Indonesia sebesar 170-190 kasus baru tiap 100.000 penduduk pertahun. Di Indonesia kejadian kanker payudara merupakan terbesar kedua setelah kanker servik (Bosch et al., 2012). Menurut Jemal et al. (2010) insidensi kanker payudara di Indonesia sebesar 38.2 tiap 100.000 penduduk wanita. Besarnya insidensi kanker payudara di Indonesia menempati urutan kedua setelah insidensi kanker leher rahim dimana 11, 8% penderita kanker di Indonesia adalah penderita kanker payudara. Angka kematian kanker payudara di Indonesia 18.6 tiap 100.000 penduduk (Ng et al., 2011).

## — BAB IV —

# ETIOLOGI, FAKTOR RISIKO DAN PATOGENESIS KANKER

### **A. Pendahuluan**

Kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan yang tidak terkendali dan penyebaran sel-sel abnormal (Altmann, 2009). Jika penyebaran tidak terkontrol, itu bisa mengakibatkan kematian. Meskipun alasan mengapa penyakit ini berkembang masih belum diketahui untuk banyak kanker, terutama yang terjadi selama masa kanak-kanak, ada banyak penyebab kanker yang diketahui, termasuk faktor gaya hidup, seperti penggunaan tembakau dan kelebihan berat badan, dan faktor-faktor yang tidak dapat dimodifikasi, seperti genetik bawaan, mutasi, hormon, dan kondisi kekebalan tubuh. Faktor-faktor risiko ini dapat bertindak secara bersamaan atau berurutan untuk memulai dan / atau mendorong pertumbuhan kanker (Iqbal et al., 2019).

### **B. Etiologi dan Faktor Risiko Kanker**

Sampai saat ini penyebab utama kanker belum dapat diidentifikasi dengan pasti. Mengetahui secara pasti penyebab mengapa seseorang

mengalami kanker dan yang lainnya tidak sampai saat ini masih kesulitan. Tetapi penelitian telah menunjukkan bahwa faktor-faktor risiko tertentu dapat meningkatkan peluang seseorang terkena kanker. Ada juga faktor yang terkait dengan risiko kanker yang lebih rendah. Ini kadang-kadang disebut faktor risiko pelindung (Santibáñez-Andrade et al., 2017).

Teori mutasi genetik karsinogenesis telah berusaha menjelaskan tentang kejadian kanker paru. Teori genetik karsinogenesis mengasumsikan bahwa paparan karsinogen menginduksi perubahan genetik yang menghasilkan fenotip ganas. Karsinogen ini atau metabolitnya dapat secara langsung menyebabkan kerusakan genetik dalam sel epitel atau mereka dapat menginduksi respons inflamasi yang pada akhirnya mengarah pada perubahan epigenetik atau genetik pada epitel dan sel-sel hormon. Beberapa individu secara pribadi meningkat, rentan terhadap kerentanan untuk memperoleh mutasi genetik ini, mungkin karena variasi genetik dalam enzim bawaan. Akumulasi mutasi genetik oleh sel epitel bronkial menghasilkan aktivasi protooncogenes dan inaktivasi gen penekan tumor. Hilangnya daerah spesifik kromosom 9p (melibatkan p16) dan 3p telah diakui sebagai kejadian awal pada lesi paru premalignan dan normal (Abou Assi et al., 2017).

Tahun 1775 Persival Pott, seorang ahli bedah dari Inggris menemukan bahwa kanker scrotum banyak dijumpai pada orang yang bekerja di pabrik yang memakai cerobong asap. Setelah dipelajari, ternyata hidrocarbon yang berhasil diisolasi dari batubara merupakan carcinogenic agent. Sejak itu zat kimia yang menyebabkan kanker pada hewan percobaan disebut karsinogen. Terdapat beberapa klasifikasi FR kanker.

Faktor risiko kanker berdasarkan objeknya antara lain paparan bahan kimia atau zat lain, serta perilaku tertentu. Klasifikasi FR

lainnya adalah FR tidak dapat dikontrol orang, seperti usia, jenis kelamin dan sejarah keluarga dan FR dapat dikontrol, seperti merokok, alkohol dan kebiasaan hidup lainnya.

Riwayat keluarga dengan kanker tertentu dapat menjadi tanda kemungkinan sindrom kanker yang diturunkan. Sebagian besar faktor risiko kanker (dan protektif) pada awalnya diidentifikasi dalam studi epidemiologi. Studi epidemiologi ini, para ilmuwan melihat kelompok besar orang yang mengalami kanker dan membandingkannya dengan mereka yang tidak. Studi-studi ini mungkin menunjukkan bahwa orang-orang yang mengalami kanker lebih cenderung berperilaku dengan cara-cara tertentu atau terpapar zat-zat tertentu daripada mereka yang tidak mengalami kanker. Studi semacam itu, sendiri, tidak dapat membuktikan bahwa suatu perilaku atau zat menyebabkan kanker. Misalnya, temuan itu bisa merupakan hasil kebetulan, atau faktor risiko sebenarnya bisa menjadi sesuatu selain faktor risiko yang dicurigai. Tetapi temuan jenis ini terkadang mendapat perhatian di media, dan ini bisa mengarah pada ide yang salah tentang bagaimana kanker mulai dan menyebar. Ketika banyak penelitian menunjukkan hubungan yang serupa antara faktor risiko potensial dan peningkatan risiko kanker, dan ketika ada mekanisme yang mungkin yang bisa menjelaskan bagaimana faktor risiko sebenarnya dapat menyebabkan kanker, para ilmuwan dapat lebih percaya diri tentang hubungan antara keduanya. Daftar di tabel 1 mencakup faktor-faktor risiko kanker yang paling banyak diketahui atau dicurigai diteliti. Meskipun beberapa faktor risiko ini dapat dihindari, yang lain — seperti bertambah tua — tidak bisa dihindarkan. Membatasi paparan Anda pada faktor risiko yang dapat dihindari dapat menurunkan risiko terkena kanker tertentu, misalnya mengurangi paparan asap (Mendelsohn et al., 2014).

Tabel IV-1. Faktor risiko kanker (Ades et al., 2014)

No	Jenis faktor risiko kanker
1	Umur
2	Alkohol
3	Senyawa karsinogen: DMBA, bensopiren
4	Inflamasi kronik
5	Diet
6	Hormon
7	Imunosupresan
8	Infeksi
9	Obesitas
10	Radiasi
11	Sinar matahari
12	Tembakau
13	Genetik

Tabel IV-1 diatas merupakan tabel beberapa faktor risiko kanker. Salah satu faktor risiko kanker adalah faktor Genetik. Kanker adalah penyakit genetik, yaitu penyakit kanker disebabkan oleh perubahan tertentu pada gen yang mengendalikan cara sel kita berfungsi, terutama bagaimana mereka tumbuh dan membelah. Gen membawa instruksi untuk membuat protein, yang melakukan banyak pekerjaan di sel kita.

Perubahan gen tertentu dapat menyebabkan sel untuk menghindari kontrol pertumbuhan normal dan menjadi kanker. Sebagai contoh, beberapa perubahan gen yang menyebabkan kanker meningkatkan produksi protein yang membuat sel tumbuh. Lainnya menghasilkan produksi cacat, dan karenanya tidak berfungsi, bentuk protein yang biasanya memperbaiki kerusakan sel. Perubahan genetik yang mendorong kanker dapat diwariskan dari orang tua kita jika perubahannya ada dalam sel kuman, yang merupakan sel reproduksi tubuh (telur dan

sperma). Perubahan seperti itu, yang disebut perubahan germline, ditemukan di setiap sel keturunannya.

Perubahan genetik penyebab kanker juga dapat diperoleh selama masa hidup seseorang, sebagai hasil dari kesalahan yang terjadi ketika sel membelah atau dari paparan zat karsinogenik yang merusak DNA, seperti bahan kimia tertentu dalam asap tembakau, dan radiasi, seperti sinar ultraviolet dari matahari. Perubahan genetik yang terjadi setelah konsepsi disebut perubahan somatik (atau didapat)(Santibáñez-Andrade et al., 2017).

Ada banyak jenis perubahan DNA. Beberapa perubahan hanya mempengaruhi satu unit DNA, yang disebut nukleotida. Satu nukleotida dapat digantikan oleh yang lain, atau mungkin hilang seluruhnya. Perubahan lain melibatkan bentangan DNA yang lebih besar dan mungkin termasuk penyusunan ulang, penghapusan, atau duplikasi bentangan panjang DNA. Terkadang perubahan tidak dalam urutan DNA yang sebenarnya. Misalnya, penambahan atau penghilangan tanda kimia, yang disebut modifikasi epigenetik, pada DNA dapat memengaruhi apakah gen "diekspresikan" —yaitu, apakah dan berapa banyak messenger RNA yang diproduksi. (Messenger RNA pada gilirannya diterjemahkan untuk menghasilkan protein yang dikodekan oleh DNA.). Secara umum, sel kanker memiliki lebih banyak perubahan genetik daripada sel normal. Tetapi kanker setiap orang memiliki kombinasi unik dari perubahan genetik. Beberapa perubahan ini mungkin akibat kanker, bukan penyebabnya. Ketika kanker terus tumbuh, perubahan tambahan akan terjadi. Bahkan dalam tumor yang sama, sel-sel kanker mungkin memiliki perubahan genetik yang berbeda (Liu et al., 2020).

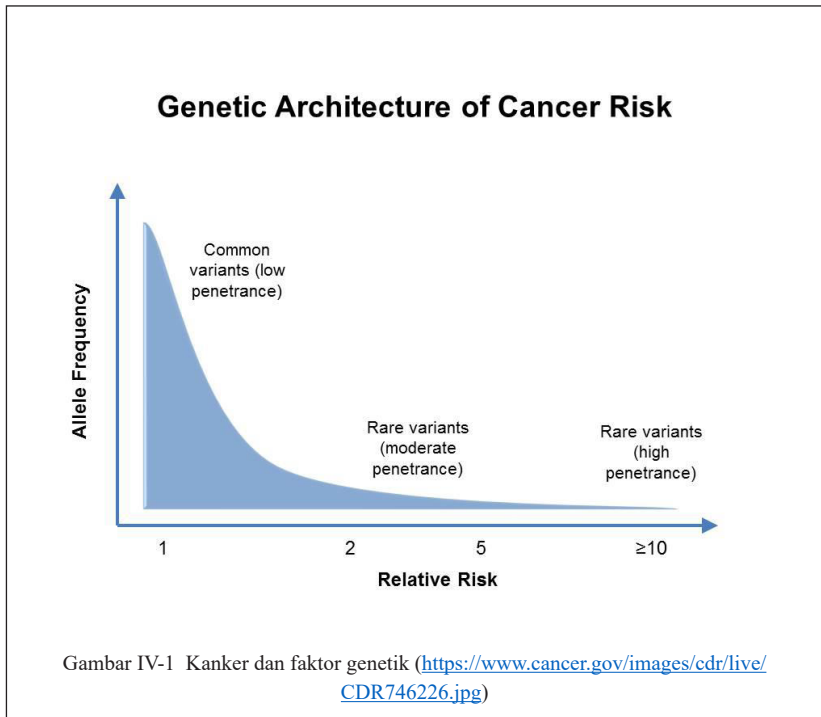
## 1. Sindrom Kanker Turunan

Mutasi genetik yang diwariskan memainkan peran utama dalam sekitar 5 hingga 10 persen dari semua kanker. Para peneliti telah menghubungkan mutasi pada gen tertentu dengan lebih dari 50 sindrom kanker herediter, yang merupakan kelainan yang dapat mempengaruhi individu untuk mengembangkan kanker tertentu. Tes genetik untuk sindrom kanker herediter dapat mengetahui apakah seseorang dari keluarga yang menunjukkan tanda-tanda sindrom seperti itu memiliki salah satu dari mutasi ini. Tes-tes ini juga dapat menunjukkan apakah anggota keluarga tanpa penyakit yang jelas telah mewarisi mutasi yang sama dengan anggota keluarga yang membawa mutasi terkait kanker (Off & Here, 2020).

Banyak ahli merekomendasikan bahwa pengujian genetik untuk risiko kanker dipertimbangkan ketika seseorang memiliki riwayat pribadi atau keluarga yang menunjukkan kondisi risiko kanker yang diwariskan, selama hasil tes dapat ditafsirkan secara memadai (yaitu, mereka dapat dengan jelas mengetahui apakah suatu perubahan genetik tertentu ada atau tidak ada) dan ketika hasilnya memberikan informasi yang akan membantu memandu perawatan medis seseorang di masa depan. Kanker yang tidak disebabkan oleh mutasi genetik yang diwariskan kadang-kadang dapat tampak “berjalan dalam keluarga.” Misalnya, lingkungan atau gaya hidup bersama, seperti penggunaan tembakau, dapat menyebabkan kanker yang serupa untuk berkembang di antara anggota keluarga. Namun, pola-pola tertentu dalam keluarga — seperti jenis kanker yang berkembang, kondisi non-kanker lain yang terlihat, dan usia di mana kanker berkembang — mungkin menunjukkan adanya sindrom kanker herediter. Sekalipun mutasi yang merupakan predisposisi kanker hadir dalam keluarga, tidak semua orang yang mewarisi mutasi akan mengalami kanker. Berikut adalah



contoh gen yang dapat berperan dalam sindrom kanker herediter(Goode, 2005).



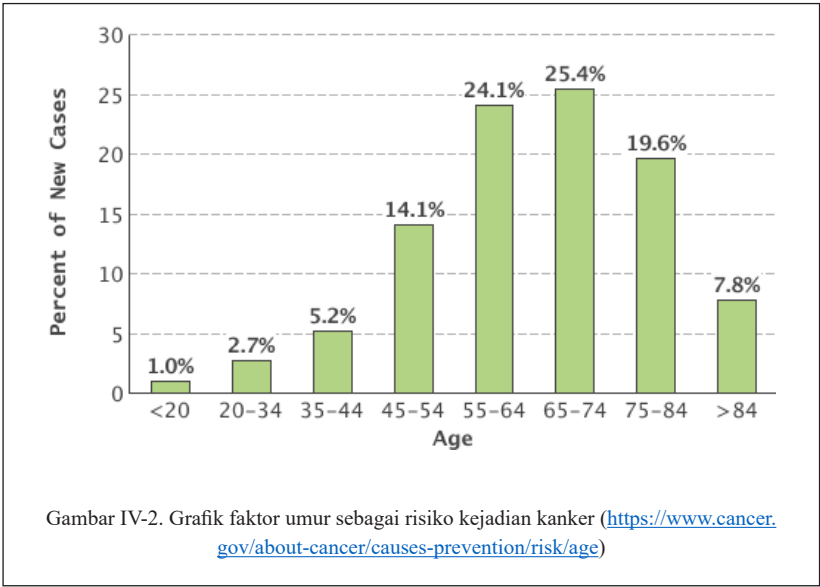
Gen yang paling sering bermutasi pada semua kanker adalah TP53, yang menghasilkan protein yang menekan pertumbuhan tumor. Selain itu, mutasi germline pada gen ini dapat menyebabkan sindrom Li-Fraumeni, kelainan bawaan langka yang mengarah pada risiko lebih tinggi terkena kanker tertentu (Choukrallah et al., 2018).

Mutasi yang diwariskan pada gen BRCA1 dan BRCA2 dikaitkan dengan sindrom kanker payudara dan ovarium herediter, yang merupakan kelainan yang ditandai dengan peningkatan risiko kanker payudara dan ovarium seumur hidup pada wanita. Beberapa kanker lain telah dikaitkan dengan sindrom ini, termasuk kanker pankreas dan prostat, serta kanker payudara pria. Gen lain yang menghasilkan protein yang menekan pertumbuhan tumor adalah PTEN. Mutasi pada

gen ini dikaitkan dengan sindrom Cowden, kelainan bawaan yang meningkatkan risiko payudara, tiroid, endometrium, dan jenis kanker lainnya. Untuk lebih banyak gen yang dapat berperan dalam sindrom kanker herediter, lihat Pengujian Genetik untuk Sindrom Kerentanan Kanker yang diwarisi (Todorova et al., 2006).

## 2. Usia Lanjut Sebagai Faktor risiko Kanker

Usia lanjut adalah faktor risiko paling penting untuk kanker secara keseluruhan, dan untuk banyak jenis kanker individu. Menurut data statistik terbaru dari program Surveilans, Epidemiologi, dan hasil akhir NCI, usia rata-rata diagnosis kanker adalah 66 tahun. Ini berarti bahwa setengah dari kasus kanker terjadi pada orang di bawah usia ini dan setengah pada orang di atas usia ini. Seperempat dari kasus kanker baru didiagnosis pada orang berusia 65 hingga 74 tahun.



Pola serupa terlihat untuk banyak jenis kanker umum. Misalnya, usia rata-rata saat diagnosis adalah 61 tahun untuk kanker payudara, 68 tahun untuk kanker kolorektal, 70 tahun untuk kanker paru-paru,

dan 66 tahun untuk kanker prostat. Tetapi penyakit ini bisa terjadi pada usia berapa pun. Misalnya, kanker tulang paling sering didiagnosis di antara orang di bawah usia 20 tahun, dengan lebih dari seperempat kasus terjadi pada kelompok usia ini. Dan 10 persen leukemia didiagnosis pada anak-anak dan remaja di bawah usia 20 tahun, sedangkan hanya 1% kanker secara keseluruhan didiagnosis pada kelompok usia itu. Beberapa jenis kanker, seperti neuroblastoma, lebih sering terjadi pada anak-anak atau remaja daripada pada orang dewasa. Faktor risiko lainnya adalah kelompok karsinogen, di antaranya yaitu zat kimia, radiasi, virus, hormon, dan iritasi kronis. Faktor Perilaku/Gaya Hidup, diantaranya yaitu merokok, pola makan yang tidak sehat, konsumsi alkohol, dan kurang aktivitas fisik(Carter et al., 2015).

### **C. Faktor Risiko Kanker Payudara**

Peningkatan kejadian kanker payudara dipengaruhi oleh berbagai macam faktor baik yang berasal dari dalam tubuh maupun dari lingkungan. Beberapa faktor yang sudah diidentifikasi sebagai faktor risiko kanker payudara antara lain faktor genetic dan biologis (obesitas, over ekspresi reseptor estrogen, polimorfisme gen/mutasi protoonkogen dan gen supresor, status imunitas), cara hidup (merokok, konsumsi alkohol, olah raga), pola makan (diet tinggi antioksidan), paparan karsinogen (asap rokok, asap kendaraan, tempat kerja) dan faktor risiko berhubungan dengan reproduksi (KB hormonal)(Ramli, 2017).

Penelitian epidemiologi biomolekuler sudah banyak digunakan sebagai salah satu cara untuk mengetahui pengaruh faktor genetik maupun lingkungan terhadap kejadian kanker payudara di masyarakat. Beberapa gen yang termasuk dalam protoonkogen (*Ras*, *Bcl2*) dan tumor supresor gen (*p53*) terlibat dalam proses karsinogenesis. Gen-gen yang terlibat dalam pengaturan dan proses metabolisme (estrogen,

senobiotik), pengaturan proliferasi sel dan respons kerusakan DNA dan pengaturan respon imun diduga kuat berhubungan dengan etiologi, perkembangan dan prognosis kanker payudara. Gen-gen yang diduga berhubungan dengan kejadian kanker payudara di masyarakat antara lain gen *BCRA1*, *ACE*, *p53*, *CYP*, *Bcl2*, *Ras*, dan *GST*. Mutasi gen *p53*, *Bcl2* dan *Ras* berhubungan dengan inisiasi dan perkembangan suatu neoplasma menjadi kanker mammae akibat hilangnya mekanisme reparasi gen dan hilangnya mekanisme keseimbangan aktivitas proliferasi dan apoptosis yang diselenggarakan oleh protoonkogen dan tumor supresor gen. Secara epidemiologi penderita kanker mammae dengan mutasi pada gen *p53* terbukti berhubungan dengan derajat keganasan tumor, kemampuan metastasis ke nodus limfatikus aksilaris dan penurunan respon imun hospes sehingga memiliki prognosis jelek. Kanker dengan reseptor estrogen negatif dan HER2 positif juga memiliki prognosis yang lebih jelek. Mutasi pada gen *CYP*, *GST*, *COX-2* dan *FOXp3* berhubungan dengan penurunan kapasitas detoksikasi dan antioksidan endogen, respon inflamasi yang berlebihan & penurunan respon imun seluler dan jeleknya prognosis keganasan serta tingginya tingkat kematian hospes (Majdalawieh & Fayyad, 2015).

Beberapa faktor yang terbukti dapat menurunkan risiko kanker payudara antara lain aktivitas fisik, mengonsumsi bahan makanan mengandung antioksidan dari sayur-sayuran dan buah-buahan serta memiliki anak pada usia produktif. Telah dibuktikan bahwa konsumsi teh hijau yang banyak mengandung katekin dapat menurunkan risiko kejadian kanker payudara pada kaum wanita Amerika ras Asia yang memiliki alela *COMT* aktivitas rendah. Penelitian pada wanita Cina Singapura menunjukkan bahwa kebiasaan mengonsumsi teh dapat menurunkan kejadian kanker payudara pada kelompok yang memiliki genotipe *ACE* aktivitas tinggi, tetapi tidak demikian pada kelompok

wanita Cina Singapura dengan genotip *ACE* aktivitas rendah. Sejalan dengan kebiasaan mengkonsumsi teh adalah kebiasaan mengkonsumsi sayur-sayuran serta buah-buahan yang mengandung flavonoid atau fitoestrogen serta kebiasaan berolah raga, dapat menurunkan risiko kejadian kanker payudara. Sementara itu kebiasaan merokok dan mengkonsumsi alkohol akan meningkatkan risiko kejadian kanker payudara. Stres oksidatif juga berhubungan dengan kejadian kanker payudara pada wanita Cina Singapura dengan polimorfisme pada *cyclin D1* (Liao et al., 2012).

Kebiasaan merokok, mengkonsumsi alkohol dan paparan *polycyclic aromatic hydrocarbone* (PAH) meningkatkan risiko kejadian kanker payudara. Salah satu senyawa PAH, DMBA bersifat genotoksik, merupakan karsinogen yang banyak terdapat pada asap rokok. Penelitian epidemiologi akhir-akhir ini menunjukkan adanya hubungan antara kebiasaan merokok dengan kejadian kanker payudara. Merokok terbukti meningkatkan prevalensi mutasi gen *p53* pada jaringan tumor. Disamping paparan DMBA atau senyawa radikal aktif lainnya, status imunitas dan kondisi inflamasi kronik juga berhubungan dengan peningkatan kejadian kanker payudara. Penelitian epidemiologi di Singapura menunjukkan bahwa kejadian kanker payudara pada wanita Cina Singapura berhubungan dengan tingkat stres oksidatif (Gao et al., 2008).

## — BAB V —

# PENCEGAHAN KANKER

### A. Pengantar

Pencegahan kanker adalah tindakan yang diambil untuk menurunkan kemungkinan terkena kanker. Pada 2019, lebih dari 1,7 juta orang akan didiagnosis menderita kanker di Amerika Serikat. Selain masalah fisik dan tekanan emosional yang disebabkan oleh kanker, tingginya biaya perawatan juga menjadi beban bagi pasien, keluarga mereka, dan masyarakat. Dengan mencegah kanker, jumlah kasus kanker baru diturunkan. Semoga ini akan mengurangi beban kanker dan menurunkan angka kematian akibat kanker (Nurwidodo, 2006).

Kanker bukanlah penyakit tunggal tetapi sekelompok penyakit terkait. Banyak hal dalam gen kita, gaya hidup kita, dan lingkungan di sekitar kita dapat meningkatkan atau mengurangi risiko terkena kanker. Para ilmuwan sedang mempelajari berbagai cara untuk membantu mencegah kanker, termasuk yang berikut (Gao J1, Mitchell LA, Lauer FT, 2008):

1. Menghindari atau mengendalikan hal-hal yang diketahui menyebabkan kanker.

2. Perubahan pola makan dan gaya hidup.
3. Menemukan kondisi prakanker lebih awal. Kondisi prakanker adalah kondisi yang dapat menjadi kanker.
4. Menggunakan Chemoprevention (obat-obatan untuk mengobati kondisi pra-kanker atau untuk mencegah kanker agar tidak dimulai).
5. Operasi pengurangan risiko.
6. Menghambat atau mencegah Karsinogenesis

## **B. Karsinogenesis**

Karsinogenesis adalah proses di mana sel normal berubah menjadi sel kanker. Perubahan (mutasi) pada gen terjadi selama karsinogenesis. Karsinogenesis adalah proses di mana sel normal berubah menjadi sel kanker. Karsinogenesis adalah serangkaian langkah yang terjadi ketika sel normal menjadi sel kanker. Sel adalah unit terkecil dari tubuh dan membentuk jaringan tubuh. Setiap sel mengandung gen yang memandu cara tubuh tumbuh, berkembang, dan memperbaiki dirinya sendiri. Ada banyak gen yang mengontrol apakah sebuah sel hidup atau mati, membelah (mengalikan), atau mengambil fungsi khusus, seperti menjadi sel saraf atau sel otot. Perubahan (mutasi) pada gen terjadi selama karsinogenesis (Hang et al., 2020).

Perubahan (mutasi) pada gen dapat menyebabkan kontrol normal dalam sel memecah. Ketika ini terjadi, sel-sel tidak mati ketika seharusnya dan sel-sel baru diproduksi ketika tubuh tidak membutuhkannya. Penumpukan sel ekstra dapat menyebabkan terbentuknya massa (tumor). Tumor bisa jinak atau ganas (kanker). Sel tumor ganas menyerang jaringan di dekatnya dan menyebar ke bagian lain dari tubuh. Sel tumor jinak tidak menyerang jaringan di dekatnya atau menyebar. Faktor-Faktor yang diketahui meningkatkan risiko kanker

- Merokok dan Penggunaan Tembakau
- Infeksi
- Radiasi
- Obat Imunosupresif Setelah Transplantasi Organ

#### Faktor-Faktor Yang Dapat Mempengaruhi Risiko Kanker

- Diet
- Alkohol
- Aktivitas fisik
- Kegemukan
- Diabetes
- Faktor Risiko Lingkungan

Para ilmuwan mempelajari faktor risiko dan faktor perlindungan untuk menemukan cara untuk mencegah kanker baru dimulai. Apa pun yang meningkatkan peluang Anda terkena kanker disebut sebagai faktor risiko kanker; apa pun yang mengurangi peluang Anda terkena kanker disebut faktor pelindung kanker(Gu et al., 2009).

Beberapa faktor risiko kanker dapat dihindari, tetapi banyak yang tidak bisa. Misalnya, merokok dan mewarisi gen tertentu merupakan faktor risiko beberapa jenis kanker, tetapi hanya merokok yang bisa dihindari. Faktor risiko yang dapat dikendalikan seseorang disebut faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Banyak faktor lain di lingkungan, pola makan, dan gaya hidup kita dapat menyebabkan atau mencegah kanker. Ringkasan ini hanya mengulas faktor risiko kanker utama dan faktor perlindungan yang dapat dikontrol atau diubah untuk mengurangi risiko kanker. Faktor risiko yang tidak dijelaskan dalam ringkasan termasuk perilaku seksual tertentu, penggunaan estrogen, dan terpapar zat tertentu di tempat kerja atau bahan kimia tertentu. Faktor-Faktor yang diketahui meningkatkan risiko kanker (Pandya et al., 2007) (Mendelsohn et al., 2014)



**a. Merokok dan Penggunaan Tembakau**

Penggunaan tembakau sangat terkait dengan peningkatan risiko berbagai jenis kanker. Rokok merokok adalah penyebab utama dari jenis kanker berikut Leukemia myelogenous akut (AML), kanker kandung kemih, kanker serviks, kanker kerongkongan, kanker ginjal, kanker paru-paru, kanker rongga mulut, kanker pancreas, kanker perut. Tidak merokok atau berhenti merokok menurunkan risiko terkena kanker dan meninggal akibat kanker. Para ilmuwan percaya bahwa merokok menyebabkan sekitar 30% dari semua kematian akibat kanker di Amerika Serikat.

**b. Infeksi**

Virus dan bakteri tertentu dapat menyebabkan kanker. Virus dan agen penyebab infeksi lainnya menyebabkan lebih banyak kasus kanker di negara berkembang (sekitar 1 dalam 4 kasus kanker) daripada di negara maju (kurang dari 1 dalam 10 kasus kanker).

**c. Obesitas dan sindroma metabolic (O'Neill & O'Driscoll, 2015)**

## — BAB VI —

# KARAKTERISTIK DAN PENATALAKSANAAN PENDERITA KANKER PAYUDARA DI INDONESIA

### **A. Pendahuluan**

Kanker masih menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia. Pada tahun 2012, di seluruh dunia, terdapat 14,1 juta kasus kanker baru dan 32,6 juta orang hidup dengan kanker (lebih dari 5 tahun diagnosis).<sup>1</sup> Peningkatan teknologi medis dalam hal skrining dan pengobatan kanker telah meningkatkan harapan hidup pasien kanker. Keadaan ini menyebabkan meningkatnya realisasi berbagai gejala dan masalah yang menyertai kanker dan pengobatannya. Kelelahan merupakan salah satu gejala yang paling sering dikeluhkan oleh penderita kanker. Kelelahan juga merupakan efek samping paling umum yang timbul pada pengobatan kanker. Dalam salah satu penelitian mereka, Hofman dkk.<sup>2</sup> menemukan bahwa 95% pasien kanker diperkirakan mengalami kelelahan akibat kemoterapi atau radioterapi yang mereka terima. Kelelahan dirasakan oleh sebagian besar penderita berbagai jenis kanker. Kelelahan terkait kanker (KTK) merupakan salah satu keluhan yang paling mengganggu dibandingkan dengan berbagai keluhan lain yang dilaporkan oleh pasien. Pasien kanker pada umumnya memiliki

kualitas hidup lebih rendah dari masyarakat pada umumnya(Laudico et al., 2009).

## **B. Gambaran Demografis dan Klinis Penderita Kanker**

Hasil peneliian potong lintang penderita kanker payudara di RSHS memberikan gambaran karakteristik demografi subjek penderita kanker payudara sebagaimana ditunjukkan pada Tabel VI-1.

Tabel VI-1. Karakteristik demografi penderita kanker payudara di RSHS

<b>Karakteristik</b>	<b>Rincian</b>	<b>Frekuensi (n)</b>	<b>Persentase (%)</b>
Usia (th)	30-40 Tahun	18	15,4
	> 40-65 Tahun	99	84,6
Status	Menikah	99	84,6
	Janda	17	14,5
	Tidak Menikah	1	0,9
Pendidikan	Dasar	61	52,1
	Menengah	45	38,5
	Tinggi	11	9,4
Agama	Islam	113	96,6
	Kristen	4	3,4
Pekerjaan	Bekerja	29	24,8
	Tidak Bekerja	88	75,2
Pendapatan	< UMK	84	71,8
	≥ UMK	33	28,2
Pembayaran	BPJS	76	65,0
	BPJS Mandiri	41	35,0
Perokok di-rumah	Ada	90	77,8
	Tidak ada	27	22,2
Jarak Rumah	Jauh	90	76,9
	Dekat	27	23,1

Kendaraan	Umum	79	67,5
	Pribadi	38	32,5
Total		117	100,0

Sumber : Data Primer Diolah, 2017.

Berdasarkan Tabel VI-1 dapat diketahui bahwa karakteristik demografi pasien sebagian besar dalam penelitian ini berusia >40-65 tahun 84,6%, berstatus menikah 84,6%, berpendidikan 52,1%, beragama islam sebanyak 96,6%, Ibu Rumat Tangga (IRT) 75,2%, berpendapatan <UMK 71,8%, menggunakan BPJS untuk pembayaran 65%, ada perokok dirumah 77,8%, jarak dari rumah ke rumah sakit jauh 76,9%, menggunakan kendaraan umum ke rumah sakit 67,5%. Hasil karakteristik responden menunjukkan bahwa sebagian besar responden berusia > 40-65 tahun sebanyak 99 (84,6%) responden. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa umur termuda ditemukan pada umur 36 tahun dan usia tertua adalah 74 tahun, sedang usia rata-rata adalah 54 tahun. Data yang terjadi di Amerika, dimana disebutkan bahwa 75% kasus kanker payudara diderita setelah umur 50 tahun. Sementara data dibagian bedah RSCM jakarta hampir 70% kanker payudara ditemukan sebelum usia 50 tahun. Penelitian ini menunjukkan bahwa usia kanker menunjukkan kecenderungan yang semakin muda dimana umur termuda yaitu 30 tahun sedangkan umur tertua yaitu 65 tahun dan rerata usia adalah 48,04 tahun. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa usia penyakit kanker payudara cenderung lebih muda dari tahun ke tahun (Kementerian Kesehatan RI, 2015) (Smith et al., 2007).

Hasil karakteristik responden menunjukkan bahwa sebagian besar berpendidikan dasar sebanyak 61 (52,1%) responden. Penelitian sebelumnya oleh Sumanta (2008) pendidikan pasien didapatkan terbanyak adalah SLTA 17 kasus (50%), diploma lima kasus (14,7%),

SD tiga kasus (8,8%), SLTP tiga kasus (8,8%), sarjana dua kasus (5,9%), dan pasca sarjana satu kasus (2,9%). Ini berbeda dengan hasil penelitian Setiaji (1996) dimana didapatkan tingkat pendidikan terbanyak adalah SD 14 kasus (36,84%), tidak sekolah sebanyak 20 kasus (26,32%), SMP sebanyak sembilan kasus (36,68%) dan sarjana satu kasus (2,63%)(Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2010).

Data karakteristik 117 responden menunjukkan bahwa sebagian besar responden tidak bekerja sebanyak 88 (75,2%) responden. Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar responden sebagai IRT. Berdasarkan penelitian Heydarnejad (2011) bahwa tidak satupun dari variabel demografi (umur, pendidikan, status perkawinan, pendapatan) secara signifikan terkait dengan kualitas hidup. Hasil karakteristik responden menunjukkan bahwa sebagian besar responden berpendapatan < UMK sebanyak 84 (71,8%) responden. Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar responden berpendapatan kurang dari UMK sebesar Rp.2.843.662,-, Tingkat pendapatan merupakan faktor sosial ekonomi yang dapat mempengaruhi kepatuhan sebagai usaha untuk memenuhi kebutuhan sehari-hari dalam hal pengobatan untuk kanker payudara sebagai penyakit dengan berbagai macam terapi. Pasien yang berpendapatan rendah, menempatkan kebutuhan akan pengobatan bukan sebagai prioritas sehingga penggunaan obat akan dipilih saat memburuknya penyakit(Pusat Data dan Informasi Kementerian, 2015) (Sabate, 2003).

## **Gambaran Klinis Penderita Kanker Payudara**

Tabel VI-2 memaparkan karakteristik klinis penderita kanker di RSHS. Sebagian besar penderita kanker payudara didiagnosis setelah stage 2 atau lebih. Masih rendah kesadaran masyarakat untuk melakukan upaya deteksi dini kanker payudara. Gejala dan tanda awal kanker payudara belum digunakan sebagai sinyal untuk

membangkitkan alarm bahaya kanker payudara. Menurut Baughman & Hackley (2000) Gejala yang paling sering terjadi pada pasien kanker payudara yaitu adanya massa (keras, *irreguler* dan tidak nyeri tekan) atau penebalan pada payudara atau daerah aksila, rabas puting payudara unilateral, persisten dan spontan yang mempunyai karakter serosanguinosa, mengandung darah atau encer, retraksi atau inversi puting susu, perubahan ukuran, bentuk atau tekstur payudara (asimetris), pengerutan atau pelelukan kulit di sekitarnya, kulit yang bersisik di sekeliling puting susu (Wibowo et al., 2010).

Tabel VI-2 dilihat bahwa karakteristik Klinik dari 117 pasien kanker payudara di RSUP Dr Hasan Sadikin Bandung sebagian besar responden menyatakan bahwa tidak ada penyakit lain saat ini 98,3%, penyakit dahulu 98,3%, tidak ada alergi 97,4%, tidak memiliki riwayat keluarga yang mengalami kanker 84,6%, tidak mengalami efek samping obat yang dikonsumsi 76,1%, tahun diagnosa 2003-2017 99,1%, stadium 2 58,1%, mengikuti kemoterapi dan operasi 81,2%, mendapatkan regimen kemoterapi FAC 92,3%, menggunakan KB 82,9%, hasil pemeriksaan HER2 negatif 87,2%, hasil Laboratorium estrogen, progesteron dan KI67 positif/positif/positif 72,6% (Kelley, 2012)(Pusat Data dan Informasi Kementerian, 2015).

Sebagian besar penderita kanker payudara di RSHS adalah HER2-nya negatif yaitu sebanyak 102 (87,2%), dan sebagian besar responden dengan riwayat keluarga yang mengalami kanker dengan nilai ER/PR/KI67 (p/p/p) sebanyak 85 (72,6%). Karakteristik klinis penderita kanker payudara di RSHS sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya. Pada suatu penelitian yang melibatkan 90 wanita kanker payudara didapatkan hasil (bahwa sebanyak 82,5% subjek memiliki tumor dengan reseptor hormon estrogen atau progesterone positif (ER + dan atau PR + ) dimana 81% diantaranya memiliki ekspresi Her 2 negatif, sebanyak 10,8% penderita merupakan ER atau PR Negatif dan dengan

Her 2 negatif (Tripple Negatif), (Kwan, 2010). Pertumbuhan kanker payudara bergantung pada suplai hormon estrogen, oleh karena itu tindakan mengurangi pembentukan hormon dapat menghambat laju perkembangan sel kanker (Arlinda, 2002). Jenis histopatologi dan reseptor hormonal baik ER maupun PR serta Her2Neu pada penelitian ini tidak menunjukkan hubungan dengan kualitas hidup keseluruhan pasien. Paskett et al. (2009) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa reseptor hormonal ER yang positif berhubungan dengan penurunan fungsi fisiknya. Jika seorang pasien mempunyai reseptor hormonal ER positif maka 2,17 kali lebih beresiko untuk mengalami penurunan fungsi fisiknya(Kementerian Kesehatan RI, 2015).

### **C. Stadium Kanker Payudara**

Stadium kanker payudara mengacu pada ukuran tumor dan seberapa jauh kanker telah menyebar di dalam payudara ke jaringan terdekat dan ke organ lain. Stadium kanker payudara dapat dijabarkan sebagai berikut (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2010).

- a. *Carcinoma in Situ* adalah kanker terbatas pada kelenjar atau saluran penghasil susu (saluran yang menghubungkan kelenjar tersebut ke puting susu) dan belum menyebar ke jaringan payudara di sekitarnya.
- b. Stadium I adalah tumor berdiameter lebih kecil atau sama dengan 2 cm dengan hasil negatif untuk pemeriksaan kanker pada kelenjar getah bening di ketiak.
- c. Stadium II adalah tumor berdiameter lebih besar dari 2 cm dengan hasil negatif untuk pemeriksaan kanker pada kelenjar getah bening atau diameter tumor kurang dari atau sama dengan 5 cm dengan hasil positif untuk pemeriksaan kanker pada kelenjar getah bening.

- d. Stadium IIIA adalah tumor berdiameter lebih besar dari 5 cm dengan hasil positif untuk pemeriksaan kanker pada kelenjar getah bening, atau tumor dari ukuran berapapun dengan kelenjar getah bening melekat satu sama lain atau melekat di jaringan di sekitarnya.
- e. Stadium IIIB adalah tumor dari ukuran berapapun, menyebar ke kulit, tulang otot dada atau kelenjar getah bening pada payudara yang terletak di bawah payudara dan di dalam rongga dada.
- f. Stadium IV adalah ketika tumor dari ukuran berapapun menyebar (bermetastasis) ke tempat yang jauh seperti ke tulang, paru-paru atau kelenjar getah bening yang jauh dari payudara.

## **D. Manajemen dan Terapi Kanker Payudara**

Pengobatan terhadap sel kanker payudara dilakukan dengan pembedahan dan sering dikombinasikan dengan radiasi. Kelenjar limfa di daerah ketiak juga diteliti untuk melihat jika kanker payudara tersebut telah menyebar. Pengobatan untuk sel kanker yang telah menyebar di luar payudara dan kelenjar limfa dapat dikombinasikan dengan terapi hormon dan atau kemoterapi (Bergh, 2011).

### **a. Pembedahan payudara**

Sebagian besar wanita dengan kanker payudara akan mengalami pembedahan. Pembedahan yang dilakukan umumnya ada 2 tipe yaitu lumpektomi dan mastektomi. Lumpektomi hanya menghilangkan bagian tonjolan payudara dan jaringan di sekitarnya. Jika sel kanker muncul pada bagian tepi dari jaringan payudara yang dihilangkan pembedahan lebih lanjut biasanya dibutuhkan untuk menghilangkan sel kanker yang tersisa. Terapi radiasi biasanya diberikan setelah lumpektomi dilakukan. Sebagian besar wanita dengan kanker payudara tingkat 1 dan 2, lumpektomi dan terapi radiasi sama efektifnya dengan



mastektomi. Lumpektomi bukan merupakan pilihan operasi bagi wanita dengan kanker payudara. Mastektomi merupakan penghilang keseluruhan payudara (hanya payudara yang dihilangkan), namun kelenjar limfa atau jaringan otot di bawah payudara tidak dihilangkan. Saat ini, radikal mastektomi jarang dilakukan karena bagi sebagian besar wanita pembedahan ini tidak lebih efektif dari mastektomi biasa (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

### **b. Pembedahan kelenjar limfa**

Pengobatan pada kanker *invasive* pasien yang telah menjalani terapi mastektomi atau lumpektomi harus diketahui apakah kanker sudah menyebar ke kelenjar limfa, jika sel kanker telah sampai ke kelenjar limfa maka penyebaran sel kanker dapat meluas melalui pembuluh darah menuju bagian tubuh yang lain. Pengangkatan kelenjar limfa diyakini dapat mengurangi kemungkinan resiko penyebaran kanker payudara dan untuk meningkatkan kemampuan pasien bertahan hidup. Pembedahan kelenjar limfa tidak dilakukan untuk pasien *invasive ductal carcinoma* (IDC) dan *invasive lobular carcinoma* (ILC) (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

### **c. Radiasi**

Radiasi terapi menggunakan sinar partikel energi tinggi untuk menghancurkan sel kanker yang tersisa di payudara, dinding payudara atau kelenjar limfa setelah dilakukan pembedahan. Radiasi juga perlu dilakukan setelah mastektomi jika ada pembesaran tumor payudara atau ketika sel kanker ditemukan di kelenjar limfa. Daerah radiasi ditentukan berdasarkan keterlibatan kelenjar limfa dan telah dilakukannya lumpektomi atau mastektomi. Jika lumpektomi telah dilakukan wilayah radiasi meliputi seluruh payudara terlebih pada area kanker dihilangkan untuk mencegah kekambuhan kembali. Jika

mastektomi telah dilakukan area radiasi meliputi seluruh area kulit dan otot dimana mastektomi dilakukan. Radiasi lebih lanjut dapat direkomendasikan jika kanker telah menyebar ke kelenjar limfa area radiasi untuk kasus ini meliputi tulang selangka, area di atas tulang selangka dan sepanjang tulang dada berdasarkan jumlah dan lokasi kelenjar limfa yang terkena sel kanker. Efek samping radiasi yang biasanya terjadi antara lain pembengkakan dan terasa berat di dada, perubahan warna kulit di daerah terapi, kelelahan. Perubahan pada kelenjar payudara dan kulit umumnya menghilang setelah 6-12 bulan setelah terapi radiasi (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

#### **d. *Systemic treatment***

Dokter menggunakan obat yang diberikan dalam bentuk pil atau injeksi untuk mencapai sel kanker yang telah menyebar keluar. Jenis perawatan ini disebut sistemik terapi. Contoh sistemik terapi yang dilakukan adalah kemoterapi *monoclonal antibody therapy*. Terapi hormon hanya berguna jika kanker merupakan *receptor positive* dan *monoclonal antibody therapy* (trastuzumab) hanya efektif jika kanker merupakan HER/2 positif. Kemoterapi menggunakan obat yang beracun bagi sel kanker sehingga dapat membunuh sel kanker. Pemberian obat kemoterapi biasanya diberikan secara intravena atau dapat berupa pil. *Adjuvant* kemoterapi diberikan setelah pembedahan untuk kanker payudara awal. Kemoterapi yang diberikan setelah pembedahan disebut *neo adjuvant* kemoterapi. *Adjuvant* atau *neo adjuvant* kemoterapi lebih efektif jika digunakan bersamaan pada banyak kasus. Penelitian selama lebih dari 30 tahun telah menentukan bahwa obat kemoterapi adalah paling efektif (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

## e. Terapi hormon

Pertumbuhan kanker payudara bergantung pada suplai hormon estrogen, oleh karena itu tindakan mengurangi pembentukan hormon dapat menghambat laju perkembangan sel kanker. Terapi hormonal disebut juga dengan terapi anti estrogen karena sistem kerjanya menghambat atau menghentikan kemampuan hormon estrogen yang ada dalam menstimulus perkembangan kanker pada payudara (Kementerian Kesehatan RI, 2017). Hasil penelitian di RSHS memberikan gambaran bagaimana kondisi klinis penderita kanker sebagaimana ditampilkan pada Tabel VI-2.

Tabel VI-2. Karakteristik Klinik dan Manajemen terapi pasien kanker payudara di klinik RS

Karakteristik	Rincian	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Penyakit lain saat ini	Tidak Ada	115	98,3
	Lambung	2	1,7
Penyakit dahulu	Tidak Ada	115	98,3
	Mioma	1	0,9
	OA	1	0,9
Alergi	Tidak Ada	114	97,4
	Penisilin	2	1,7
	Cuaca	1	0,9
Riwayat penyakit Keluarga	Tidak Ada	99	84,6
	Ada	18	15,4
Efek samping	Tidak Ada	89	76,1
	Ada	28	23,9
Tahun diagnosa	1984	1	0,9
	2003-2017	116	99,1
Stadium	Stage 1	1	0,9
	Stage 2	68	58,1
	Stage 3	42	35,9
	Stage 4	6	5,1

Terapi	Kemo	14	17,0
	Kemo, Hormon	2	1,7
	Kemo, Operasi	95	81,2
	Nuklir, Kemo	2	1,7
	Operasi	1	0,9
	Operasi, Zola-dex	1	0,9
	Operasi, Hormon	2	1,7
Kemoterapi	FAC	108	92,3
	Paclitaxel, Carboplatin	2	1,7
	Paclitaxel, Herceptin	1	0,9
	Tidak menggunakan kemoterapi	5	4,3
	Gemcitabin, Carboplatin, Paclitaxel, Cyclofosfamid	1	0,9
Penggunaan KB	Ya	97	82,9
	Tidak	20	17,1
Diagnosa HER2	Positif	15	12,8
	Negatif	102	87,2
Hasil LAB ER/PR/KI67	n/n/n	3	2,6
	n/n/p	13	11,1
	n/p/p	9	7,7
	p/n/n	1	0,9
	p/n/p	6	5,1
	p/p/p	85	72,6
Total		117	100,0

Sebagian besar penderita mengikuti kemoterapi dan operasi yaitu sebanyak 95 (81,2%) penderita. Setiap penderita kanker payudara

penting dan patut untuk melakukan pengobatan terhadap kanker payudara. Pengobatan kanker payudara sangat tergantung pada jenis, lokasi dan tingkat penyebarannya. Pengobatan pada pasien kanker payudara ada beberapa jenis dan salah satunya adalah kemoterapi. Kemoterapi merupakan penggunaan obat-obatan khusus untuk mematikan sel-sel kanker (Pandya et al., 2007).

Menurut *Breast Cancer Organization* (2012), mengatakan bahwa efek samping yang akan muncul pada kemoterapi tergantung pada jumlah obat yang didapatkan, masa pengobatan dan keadaan kesehatan umum penderita. Efek kemoterapi yang paling umum terjadi seperti mual, muntah, kelelahan, anemia, diare, rambut rontok, infeksi, infertil, menopause, masalah kesuburan dan perubahan berat badan. Pasien kanker yang menjalani kemoterapi dapat mengalami perubahan dari berbagai aspek-aspek kehidupan yang akan berpengaruh terhadap kesehatan fisik, kesejahteraan psikologis, hubungan sosial dan dengan lingkungan. Hal tersebut juga akan berdampak pada kualitas hidup pasien (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Hasil karakteristik responden menunjukkan bahwa sebagian besar stadium responden yaitu stadium 2 sebanyak 41 pasien Penelitian oleh Bulotiene, (2007) kemoterapi pada kanker payudara stadium 0-II menurunkan skor kualitas hidup dimana terdapat pengaruh yang kuat pada wanita dengan tingkat pendidikan rendah. Hasil penelitian oleh Joly *et al.* (2000) menunjukkan bahwa skor QLQ-C30 hampir sama diantara kelompok yang mendapat kemoterapi atau tanpa kemoterapi. Gangguan pada *body image*, kehidupan seksual dan gejala pada payudara tidak berbeda diantara kedua kelompok. Kemoterapi ajuvan CMF tidak mempengaruhi kualitas hidup maupun kehidupan sosial ataupun kehidupan profesionalnya.

Hasil karakteristik responden menunjukkan bahwa sebagian besar responden menggunakan KB sebanyak 97 (82,9%) responden.

Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dita *et al.* (2015), orang memakai KB hormonal dan 43 (35,5%) orang saja yang tidak memakai KB hormonal. Dari 78 orang tersebut, 48 (61,5%) di antaranya terkena kanker payudara dan hanya 30 (38,4%) wanita yang tidak terkena kanker payudara, Dari penelitian ini ada hubungan bermakna antara pemakaian KB hormonal dengan kejadian kanker payudara pada wanita di POSA RSUD Dr. Soetomo dan wanita yang menggunakan KB hormonal memiliki risiko 2,990 kali lebih besar terkena kanker payudara dibanding yang tidak menggunakan (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

## — BAB VII —

# GAMBARAN DAN FAKTOR BERKAITAN DENGAN KUALITAS HIDUP PASIEN KANKER

### A. Pendahuluan

Kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan dapat diartikan sebagai respon emosi dari penderita terhadap aktivitas sosial, emosional, pekerjaan dan hubungan antar keluarga, rasa senang atau bahagia, adanya kesesuaian antara harapan dan kenyataan yang ada, adanya kepuasan dalam melakukan fungsi fisik, sosial dan emosional serta kemampuan mengadakan sosialisasi dengan orang lain (MacKillop & Sheard, 2018). Kualitas hidup merupakan pencapaian kehidupan manusia yang ideal atau sesuai dengan yang diinginkan. Kualitas hidup adalah kondisi dimana pasien dapat tetap merasa nyaman secara fisik, psikologis, sosial maupun spiritual serta secara optimal memanfaatkan hidupnya untuk kebahagiaan dirinya maupun orang lain. Menurut *World Health Organization (WHO)* mendefinisikan kualitas hidup sebagai persepsi individu dari posisi mereka dalam kehidupan di dalam konteks sistem budaya dan nilai dimana mereka hidup dan dalam hubungannya dengan tujuan, standar, dan kekhawatiran mereka. Defenisi tersebut terdiri dari enam

domain yaitu kesehatan fisik, kondisi psikologis, tingkat kemandirian, hubungan sosial, fitur lingkungan dan keprihatinan spiritual (Noyes & Edwards, 2011).

## **B. Konsep Kualitas Hidup**

### **B.1. Dimensi kualitas hidup**

Menurut *World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)* terdapat empat dimensi mengenai kualitas hidup yang meliputi (Skevington *et al*, 2004).

- Dimensi kesehatan fisik  
Mencakup aktivitas sehari-hari, ketergantungan terhadap obat-obatan, energi, kelelahan, mobilitas, sakit dan ketidaknyamanan, tidur, dan istirahat, serta kapasitas kerja.
- Dimensi kesejahteraan psikologis  
Mencakup *bodily image appearance*, perasaan negatif, perasaan positif, *self-esteem*, spiritual/agama/keyakinan pribadi, berpikir, belajar, memori, dan konsentrasi.
- Dimensi hubungan sosial  
Mencakup relasi personal, dukungan sosial, dan aktivitas seksual.
- Dimensi dengan lingkungan  
Mencakup sumber finansial, kebebasan, keamanan dan keselamatan fisik, perawatan kesehatan dan sosial termasuk aksesibilitas dan kualitas, lingkungan rumah, kesempatan untuk mendapatkan berbagai informasi baru maupun keterampilan, partisipasi dan mendapat kesempatan untuk melakukan rekreasi dan kegiatan yang menyenangkan di waktu luang, lingkungan fisik termasuk polusi/kebisingan/lalu lintas/iklim serta transportasi.



## **B.2. Domain dan Komponen kualitas hidup**

Menurut *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30* (EORTC-C30) terdapat tujuh domain kualitas hidup meliputi (Tsai et al., 2018).

- a. Fungsi fisik, mencakup kegiatan berat, berjalan kaki dalam jarak jauh, berjalan kaki dalam jarak dekat, berbaring di tempat tidur/duduk di kursi, memerlukan bantuan orang lain saat makan, berpakaian dan buang air.
- b. Fungsi peran, mencakup keterbatasan saat bekerja dan keterbatasan saat melakukan kegiatan santai atau hobi.
- c. Fungsi emosi, mencakup perasaan tegang, perasaan khawatir, tersinggung dan depresi.
- d. Fungsi kognitif, mencakup konsentrasi dan memori.
- e. Fungsi sosial, mencakup kehidupan keluarga dan kehidupan sosial.
- f. Kondisi kesehatan secara keseluruhan.
- g. Domain gejala, mencakup kelelahan, butuh istirahat, badan lemah, lelah, mual, muntah, nyeri, sesak nafas, sulit tidur, kehilangan nafsu makan, konstipasi, diare, dan kesulitan keuangan.

Ada tiga macam komponen utama kualitas hidup yaitu kapasitas fungsional, persepsi dan keluhan penderita akibat penyakit yang dideritanya. Kapasitas fungsional atau status fisiologis meliputi kemampuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari, fungsi sosial, fungsi intelektual, dan fungsi emosional. Kapasitas fungsional merupakan kemampuan seseorang untuk melakukan aktivitas sehari-hari yang biasa dilakukannya. Elemen terpenting adalah mobilitas, ketidaktergantungan dan kemampuan melakukan aktivitas sehari-hari. Fungsi intelektual meliputi kapabilitas mental seperti memori dan ketajaman perhatian, kemampuan berkomunikasi dan kemampuan

membuat keputusan. Status emosional dan kesehatan mental termasuk perubahan perasaan hati, marah, rasa bersalah, rasa permusuhan, kecemasan, depresi. Menurut Brown (1996), konsep kualitas hidup sebagai pusat promosi kesehatan, kualitas hidup berdasar pada tiga area kehidupan manusia yang merupakan dimensi penting dalam pengalaman manusia antara lain *being*, *belonging* dan *becoming*. Ketiga hal tersebut terjadi akibat interaksi antara seseorang dan lingkungannya. (Lipman et al., 2019).

**a. *Being***

*Being* menekankan pada aspek dasar dari siapa manusia sebagai individu. Dibagi atas, *physical being* dan *spiritual being*. *physical being* menekankan pada kesehatan fisik, mobilitas fisik dan ketangkasan dalam melakukan kegiatan. *Physical being* meliputi perasaan dan kognitif seseorang serta evaluasi mengenai diri mereka sendiri. Berfokus pada kepercayaan diri, kontrol diri, kecemasan dan sikap positif. *Spiritual being* terdiri dari nilai dan standar hidup seseorang, kepercayaan spiritual, pengalaman hidup sehari-hari dan perasaan.

**b. *Belonging***

*Belonging* berfokus pada kesesuaian seseorang terhadap lingkungannya. Terbagi atas tiga bagian antara lain *physical belonging*, *social belonging*, *community belonging*. *Physical belonging* yaitu mengenai apa yang seseorang punyai pada lingkungan fisik mereka seperti rumah, tempat kerja, tetangga dan lain-lain, termasuk dengan apa yang mereka rasakan sewaktu berada di rumah dan lingkungannya, juga mengenai keamanan dan privasi seseorang. *Social belonging* berfokus pada hubungan penuh arti dengan keluarga, temandan lingkungan. *Community belonging* terdiri dari hubungan yang dipunyai seseorang dengan sumber yang ada termasuk informasi dan

akses terhadap pendapatan, pekerjaan, pendidikan, rekreasi, pelayanan sosial dan kesehatan serta kegiatan masyarakat.

### **c. *Becoming***

*Becoming* berfokus pada aktifitas seseorang untuk mencapai tujuan, aspirasi dan harapan. Terdiri dari *practical becoming* berfokus ada sesuatu yang nyata, aktivitas yang bisa dilakukan sehari-hari termasuk pekerjaan rumah tangga, partisipasi di sekolah atau tempat kerja, perawatan diri, pemanfaatan pelayanan sosial dan kesehatan. *Leisure becoming* berhubungan dengan waktu luang dan aktivitas rekreasi yang dapat meningkatkan kenyamanan dan menurunkan stres, termasuk aktivitas dengan jangka panjang seperti berlibur. *Growth becoming* menekankan pada aktivitas yang dapat meningkatkan perkembangan kemampuan dan pengetahuan seseorang, termasuk mencari informasi baru, meningkatkan kemampuan dan beradaptasi dengan perubahan yang terjadi.

## **C. Gambaran kualitas hidup Penderita Kanker**

### **Payudara**

#### **C.1. Gambaran Umum kualitas hidup penderita kanker**

### **Payudara**

Kualitas hidup diukur menggunakan 2 jenis kuesioner, yaitu QLQ C30 sebagai kuesioner kanker dan QLQ BR23 sebagai kuisisioner spesifik terhadap kanker payudara. Kuisisioner QLQ C30 memiliki 30 pertanyaan yang terdiri dari 3 kelompok domain yaitu skala fungsi (fungsi fisik, fungsi peran, fungsi emosional, fungsi kognitif, fungsi sosial), skala gejala (kelelahan, mual muntah, nyeri, sesak nafas, insomnia, hilang nafsu makan, konstipasi, diare, kesulitan finansial) dan status kesehatan global. Sementara itu kuisisioner BR23 terdiri dari 2 kelompok domain yaitu skala fungsi (citra tubuh, fungsi seksual,

kepuasan seksual, pandangan masa depan) dan skala gejala (efek samping terapi, gejala payudara, gejala lengan, rontok rambut)(Tsai et al., 2018). Nilai distribusi rerata kualitas hidup responden kanker payudara pada kuisioner QLQ C30 dan QLQ BR23 dapat dilihat pada tabel VII-1.

Tabel VII-1. Gambaran Umum kualitas hidup pasien kanker payudara pasca chemoterapi di RS HS

Kelompok	N	<i>Mean ± SD</i>
QLQ C30	117	<b>652.39±81.97</b>
QLQ BR23	117	<b>401.49±50.57</b>
TOTAL	17	<b>1053.88±94.59</b>
Interpretasi kualitas hidup		BAIK

Berdasarkan rerata skor kualita hidup tersebut kemudian dilakukan kategorisasi kualitas hidup menjadi 2 yaitu kualitas baik dan kualitas hidup cukup. Penyebaran pasien kankr payudara berdasarkan kualitas hidup baik dan cukup disajikan pada tabel VII-2

Tabel VII-2. Kualitas hidup penderita kanker payudara di rshsz

		<i>Frekuensi</i>	<i>Valid Persentase</i>
		<b>(n)</b>	<b>(%)</b>
Valid	BAIK	80	68.4
	SEDANG	37	31.6
	Total	117	100.0

Sumber : Data Primer Diolah, 2017.

Berdasarkan Tabel VII-2 diketahui sebagian besar kualitas hidup pasien kanker payudara di RSHS baik yait sebanyak 80 (68,4%) responden dan sedang 37 (31,6%) responden. Hasil analisis

menunjukkan bahwa sebagian besar kualitas hidup penderita kanker payudara baik sebanyak 80 (68,4%) responden. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu mengenai kualitas hidup penderita kanker payudara pasca operasi di RSUD Dr. Sardjito. Hasil Menunjukkan kualitas hidup penderita kanker payudara post operasi baik. Tidak ditemukan pengaruh yang bermakna secara statistik antara waktu pasca operasi, umur, pendidikan, letak tumor, dan mendapatkan terapi lain dengan kualitas hidup (Sumanta, 2008) dan Sebagian besar pasien kanker payudara setelah menjalani kemoterapi memiliki kualitas hidup sedang (Heydarnejad *et al.*, 2009; Pradana *et al.*, 2012).

Hasil lain dari penelitian Perwita *et al.* (2007) dimana hasil penelitian menunjukkan bahwa kualitas hidup penderita kanker payudara di Indonesia adalah buruk. Hasil penelitian ini juga mendukung, dimana hasil penelitian menunjukkan bahwa kualitas hidup penderita kanker payudara di RSUP Sanglah Denpasar adalah buruk (Pusat Data dan Informasi Kementerian, 2015). Tahap awal menjalani pengobatan pasien seolah-olah tidak menerima atas penyakitnya, marah dengan kejadian yang ada dan merasa sedih dengan kejadian yang dialami sehingga memerlukan penyesuaian diri yang lama terhadap lingkungan yang baru dan harus menjalani pengobatan tersebut. Waktu yang diperlukan untuk beradaptasi masing-masing pasien berbeda lamanya, semakin lama pasien menjalani pengobatan adaptasi pasien semakin baik karena pasien telah mendapat pendidikan kesehatan atau informasi yang diperlukan semakin banyak dari petugas kesehatan. Semakin lama pasien menjalani pengobatan, maka semakin patuh pasien tersebut karena pasien sudah mencapai tahap *accepted* (menerima) dengan adanya pendidikan kesehatan dari petugas kesehatan yang pada akhirnya akan meningkatkan kualitas hidupnya (Ramli, 2017).

## **C.2. Gambaran Rinci kualitas hidup pada pasien kanker payudara di RSHS**

- a. Kualitas hidup berdasarkan skala fungsi, gejala dan kehidupan sesuai QLQ30 Gambaran kualitas hidup pasien kanker payudara di RSHS berdasarkan skala fungsi, gejala dan kehidupan disajikan pada tabel VII-3.
- b. Kualitas hidup berdasarkan skala fungsi dan gejala khusus sesuai QLQBR23

Tabel VII-3. Hasil rincian kualitas hidup penderita kanker payudara di RSHS

<b>Kelompok</b>	<b>Jenis pengukuran</b>	<b>N</b>	<b>Mean ± SD</b>
QLQ C30			
Skala Fungsi	Fungsi Fisik	117	88.71±12.36
	Fungsi Peran	117	97.72±9.26
	Fungsi Emosional	117	85.32±18.39
	Fungsi Kognitif	117	88.60±16.02
	Fungsi Sosial	117	97.00±10.40
	Total	117	457.37±44.16
Skala Gejala	Kelelahan	117	13.95±17.21
	Mual Dan Muntah	117	6.69±15.32
	Nyeri	117	12.25±15.22
	Sesak Nafas	117	6.55±17.08
	Insomnia	117	18.51±26.05
	Hilang Nafsu Makan	117	14.24±26.01
	Konstipasi	117	10.25±22.93
	Diare	117	2.2792±11.35
	Kesulitan Finansial	117	11.11±22.74
	Total	117	95.86±106.40
Skor Kehidupan Global	Status Kesehatan Global	117	99.14±4.29
	Total	117	99.14±4.29
Total QLQ 30		117	652.39±81.97
QLQ BR23			
Skala Fungsi	Citra Tubuh	117	97.29±12.32
	Fungsi Seksual	117	90.74±22.57
	Kepuasan Seksual	117	91.45±21.95
	Pandangan Masa Depan	117	94.58±16.92
	Total	117	374.07±58.65
Skala Gejala	Efek Samping Terapi	117	10.37±13.50
	Gejala Payudara	117	6.41±12.68
	Gejala Lengan	117	9.21±15.66
	Rontok Rambut	117	1.42±9.17
	Total	117	27.42±34.43
Total QLQ BR23		117	401.49±50.57
Total QLQ 30 + QLQ BR23		117	1053.88±94.59
Interpretasi Kualitas Hidup			Baik

Kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan dapat diartikan sebagai respon emosi dari penderita terhadap aktivitas sosial, emosional, pekerjaan dan hubungan antara keluarga, rasa senang atau bahagia, adanya kesesuaian antara harapan dan kenyataan yang ada, adanya kepuasan dalam melakukan fungsi fisik, sosial dan emosional serta kemampuan mengadakan sosialisasi dengan orang lain. Kualitas hidup merupakan pencapaian kehidupan manusia yang ideal atau sesuai dengan yang diinginkan. Kualitas hidup adalah suatu konsep global yang menekankan pada dimensi-dimensi status kesehatan termasuk keuangan, tempat tinggal dan pekerjaan. Pemahaman pasien tentang penyakit kanker dapat disembuhkan bila ada pengetahuan sejak dini terhadap penyakit tersebut. Keyakinan terhadap dirinya sendiri disertai dengan upaya nyata untuk melemahkan sel-sel kanker dapat meningkatkan kualitas hidup seseorang, seperti pendapat WHO (2014) bahwa kualitas hidup merupakan persepsi dari individu dalam kehidupan dalam konteks budaya dan sistem nilai dimana mereka hidup dan dalam kaitannya dengan nilai-nilai, standart dan kekhawatiran dalam hidup. Kualitas hidup dapat ditingkatkan dengan membuang alasan untuk depresi, bunuh diri dan respon negatif lainnya dengan mengalami kebahagiaan, dan kehidupan yang menarik melalui cinta, kasih sayang dan kesejahteraan emosional, kualitas hidup akan meningkat saat intervensi mengurangi dasar untuk kesepian. Hasil tersebut didukung dengan hasil penelitian oleh Wijaya (2009) dimana kualitas hidup pasien dengan depresi mengalami penurunan di banding dengan pasien tanpa gejala depresi(Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Seseorang penderita kanker akan mengalami perubahan-perubahan cara hidup terkait dengan adanya penyakit pada tubuhnya, dan juga dengan jadwal penanganan kanker yang harus dijalani secara rutin. Sikap depresi sangat wajar dimiliki oleh penderita kanker, namun ada pula yang tetap terlihat segar dan sehat karena mereka berusaha



menutupi penyakitnya dari orang-orang yang ada disekitarnya dan bersikap seperti orang sehat lainnya, sambil mengusahakan program pengobatan untuk mencapai kesembuhan, tetap melakukan kegiatan atau pekerjaan yang selama ini ditekuninya dan masih memiliki hubungan positif dengan orang-orang disekitarnya. Orang-orang seperti inilah yang biasanya memiliki kualitas hidup yang positif. Kriteria kualitas hidup yang positif ditentukan bahwa seseorang memiliki pandangan psikologis yang positif, memiliki kesejahteraan emosional, memiliki kesehatan fisik dan mental yang baik, memiliki kemampuan fisik untuk melakukan hal-hal yang ingin dilakukan, memiliki hubungan yang baik dengan teman dan keluarga, berpartisipasi dalam kegiatan sosial dan rekreasi, tinggal dalam lingkungan yang aman dengan fasilitas yang baik, memiliki cukup uang dan mandiri (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Fitriana & Ambarini (2012) yang menemukan bahwa penderita kanker serviks yang menjalani pengobatan radioterapi memiliki kualitas hidup yang baik dimana penderita tetap dapat menikmati kehidupannya tanpa memperhatikan berapa lama menjalani pengobatan. Meski secara fisik penderita mengalami penurunan namun secara psikologis subjek menunjukkan bahwa dirinya tidak semakin terpuruk dalam kesedihan dan mampu menumbuhkan perasaan positif dalam dirinya. Secara relasi sosialnya, subjek mengungkapkan bahwa dukungan sosial yang besar dari keluarga memberikan kontribusi penting. Upaya yang dilakukan dalam pencapaian kualitas hidup yakni berpikir positif dan lebih mendekatkan diri pada Tuhan dengan memperbanyak ibadah dan doa, serta menjalani prosedur pengobatan dengan baik, seperti yang terungkap oleh salah satu responden bahwa responden menganggap bahwa sakit yang dideritanya merupakan rencana Tuhan untuknya sehingga dia sudah dapat menerima dan kuat untuk

menjalani kehidupannya meski harus bergelut dengan penyakit kanker(Kementerian Kesehatan RI, 2017).

## — BAB VIII —

# PERSEPSI PASIEN TENTANG PENYAKIT KANKER DAN PENYEBAB

### A. Pendahuluan

Pekerjaan pada persepsi penyakit didasarkan pada teori pengaturan diri yang dikembangkan oleh Howard Leventhal. Teori ini mengusulkan bahwa individu membentuk kepercayaan akal sehat mengenai penyakit mereka untuk memahami dan mengatasi ancaman kesehatan. Penyakit tidak menular kronik seperti kanker, hipertensi dan DM memiliki faktor risiko perilaku seperti merokok tembakau, pola makan yang buruk, dan aktivitas fisik yang tidak aktif. Kondisi ini juga dikaitkan dengan peningkatan risiko merusak kesehatan mental atau persepsi penyakit. Multimorbiditas juga lazim dan perilaku kesehatan dapat bermanfaat bagi pasien dengan berdampak positif pada lebih dari satu kondisi. Manajemen diri dengan demikian merupakan upaya yang kompleks, yang melibatkan kepatuhan terhadap pengobatan, perubahan ke beberapa perilaku kesehatan, dan kontak rutin dengan penyedia layanan kesehatan. Intervensi yang menangani faktor risiko dan perubahan perilaku pendukung untuk pengelolaan mandiri kondisi kronis yang efektif dapat membuat perbedaan besar bagi kesehatan dan kesejahteraan dan mengurangi

biaya pemberian perawatan kesehatan kepada populasi lanjut usia yang hidup lebih lama dengan kondisi kronis (OECD / EU, 2016). Di AS, 157 juta orang diperkirakan hidup dengan kondisi kronis pada tahun 2020. Penuaan populasi meningkatkan kekhawatiran kapasitas untuk sistem perawatan kesehatan, dalam konfigurasi mereka saat ini, untuk mengatasi meningkatnya beban kondisi kronis. Ada konsensus untuk kebutuhan intervensi untuk mendukung individu dan populasi dengan menargetkan pencegahan dan pengelolaan diri penyakit kronis dan untuk peran kunci intervensi perubahan perilaku dalam proses ini (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

## **B. Persepsi Penyakit Kanker**

### **B.1. Konsep Persepsi terhadap penyakit**

Persepsi penyakit (*illness perceptions*) merupakan konsep utama dari *Common sense model* (CSM). Model ini menjelaskan bahwa setiap orang memiliki *personal beliefs* berkaitan dengan penyakitnya dan respon terhadap penyakit. Konsep persepsi penyakit ini meliputi persepsi akan konsekuensi penyakit, *timeline of disease*, kemampuan untuk mengontrol penyakit dan respon pengobatan terhadap perkembangan penyakit. Konsep ini juga berhubungan dengan persepsi pasien mengenai gejala yang dirasakan berkaitan dengan penyakit, pemahaman tentang penyakit dan respon emosional terhadap penyakit yang dialami. Aspek-aspek dari persepsi terhadap penyakit menurut Moss-Morris & Chalder (2011) adalah sebagai berikut (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

- a. Identitas : pandangan seseorang tentang gejala yang timbul dari penyakit yang diderita.
- b. Waktu : keyakinan bahwa penyakit yang diderita akan berlangsung dalam waktu yang singkat atau berlangsung dalam waktu yang lama.

- c. Konsekuensi : pandangan seseorang tentang akibat dari penyakit yang diderita.
- d. Siklus : pandangan seseorang tentang penyakit yang diderita apakah penyakit tersebut akan kambuh atau tidak.
- e. Kontrol pribadi : pandangan seseorang tentang efisiensi kontrol pribadi yang dilakukan pada penyakit yang diderita.
- f. Kontrol pengobatan : pandangan seseorang tentang efisiensi pengobatan yang dilakukan terhadap penyakit.
- g. Koherensi penyakit : pemahaman seseorang tentang penyakit yang diderita.
- h. Respon emosional : reaksi emosional seseorang dalam menghadapi penyakit yang diderita.
- i. Penyebab : keyakinan seseorang tentang penyebab penyakit yang diderita.

## **B.2. Pengukuran persepsi penyakit *Brief-illness perception questionnaire* (BPIQ)**

B-IPQ adalah kuesioner yang dirancang untuk memfasilitasi suatu penilaian yang digunakan per pasien untuk menggambarkan persepsi pasien tersebut terhadap penyakit. B-IPQ terdiri dari 9 pertanyaan dan terdiri dari 8 domain yaitu konsekuensi, durasi, kontrol, pribadi, kontrol pengobatan, identitas, kekhawatiran, pemahaman dan respon emosi, penilaian dinilai dari skala 0-10, semakin kecil skor B-IPQ maka dapat dikatakan persepsi responden kaker payudara semakin baik terhadap penyakitnya. Konsekuensi didefinisikan sebagai keyakinan individu tentang beratnya penyakit dan kemungkinan dampaknya pada kondisi fisik, sosial dan psikologis. Durasi didefinisikan sebagai lamanya waktu dari penyakit yang diderita sampai datang kesembuhan. Kontrol pribadi didefinisikan sebagai kemampuan diri sendiri mengontrol gejala-gejala dari penyakit yang diderita. Kontrol pengobatan

didefinisikan sebagai keyakinan individu terhadap pengobatan yang direkomendasikan. Identitas didefinisikan sebagai ide pasien tentang nama serta kondisi diri pada dasarnya terkait gejala-gejala yang dirasakan. Kekhawatiran didefinisikan sebagai kepedulian pasien terhadap penyakit yang dideritanya. Pemahaman didefinisikan sebagai pengetahuan pasien terhadap penyakit yang dideritanya. Selanjutnya respon emosi didefinisikan sebagai suatu reaksi negatif, seperti takut, marah dan sedih terhadap penyakit yang dideritanya (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

## **C. Gambaran Persepsi Pasien tentang Penyakit Yang Diderita**

### **C.1. Gambaran umum persepsi penyakit kanker oleh pasien**

Persepsi pasien kanker payudara terhadap penyakitnya diukur dengan kuisioner BIPQ yang terdiri dari 9 pertanyaan dari 8 domain yaitu domain konsekuensi, durasi, kontrol pribadi, kontrol pengobatan, identitas, kekhawatiran, pemahaman, dan respon emosi. Rerata skor persepsi pasien kanker payudara terhadap penyakitnya pada kuisioner BIPQ disajikan pada tabel VIII-1.

Tabel VIII-1. Nilai rerata skor persepsi tentang 8 domain penyakit oleh pasien kanker payudara di RSHS Bandung

Domain	N	Mean
Konsekuensi (IPQ1)	117	3.41 ± 4.53
Waktu (IPQ2)	117	0.39 ± 1.57
Kontrol Pribadi (IPQ3)	117	0.32 ± 1.66
Kontrol Pengobatan (IPQ4)	117	0.08 ± 0.92
Identitas (IPQ5)	117	3.58 ± 4.54
Perhatian (IPQ6)	117	5.37 ± 3.70
Koherensi Penyakit (IPQ7)	117	6.29 ± 4.27
Emosi (IPQ8)	117	3.70 ± 4.67
NILAI B-IPQ	117	23.19± 13.88

Sumber : Data Primer Diolah, 2017

Tabel VIII-1 menunjukkan bahwa keseluruhan butir pertanyaan adalah 23,19 dari rentang nilai total rata-rata 0 sampai 80. Ini artinya bahwa seluruh sampel pasien pada penelitian ini menganggap penyakit kanker payudara tidak sebagai ancaman karena nilai rerata 23,19 berada jauh dibawah batas tengah. Løchting *et al.* (2013) menyatakan bahwa skor yang lebih tinggi menunjukkan bahwa suatu penyakit dianggap sebagai ancaman oleh pasien. Hasil analisis menunjukkan bahwa sebagian besar responden dengan persepsi pasien tentang penyakit baik dimana nilai rerata yaitu 23,19. Hasil penelitian ini bertolak belakang dengan Rudiyo *et al.* (2006), dimana hasil penelitian menunjukkan bahwa persepsi pasien tentang penyakit buruk. Menurut Budioro (2002) melalui perhatiannya, seseorang dalam proses persepsinya akan menentukan pesan yang mana akan diterima atau yang mana akan dianggap sebagai hal positif yang selanjutnya disebut persepsi positif dan pesan yang mana akan ditolak yang mana dianggap hal negatif yang selanjutnya disebut persepsi negatif. Persepsi dianggap akan menentukan bagaimana seseorang akan memilih,

menghimpun dan menyusun, serta memberi arti yang kemudian akan mempengaruhi tanggapan (perilaku) yang akan muncul dari dirinya. Persepsi juga akan mempengaruhi seseorang untuk mengambil suatu keputusan sebagai reaksi atas sebuah masalah, karena setiap keputusan membutuhkan interpretasi dan evaluasi informasi (Pusat Data dan Informasi Kementerian, 2015).

## **C.2.Skor persepsi Pasien tentang 8 domain penyakit kanker**

Tabel XVI menunjukkan bahwa rerata dan standar deviasi persepsi responden kanker payudara terhadap masing-masing item kuesioner yang menilai Konsekuensi  $3,41 \pm 4,53$ , Waktu  $0,39 \pm 1,57$ , Kontrol pribadi  $0,32 \pm 1,66$ , Kontrol pengobatan  $0,08 \pm 0,92$ , Identitas  $3,58 \pm 4,54$ , Perhatian  $5,37 \pm 3,70$ , Koherensi penyakit  $6,29 \pm 4,27$ , Emosi  $3,70 \pm 4,67$ . Berdasarkan tabel diatas dapat disimpulkan bahwa tanggapan responden mengenai persepsi terhadap penyakit yang dideritanya bagus dilihat dari hasilnya kurang dari 5 dari skala skor 1-10, dimana hasil yang besar merupakan dampak persepsi negatif yang pasien terima.

Nilai yang kurang baik dalam penelitian ini yaitu nilai dari perhatian (item nomor 6 seberapa besar anda mengkhawatirkan penyakit anda) dan koherensi penyakit (item nomor 7 menurut anda, seberapa baik anda memahami penyakit anda) yang nilainya melebihi 5 dimana untuk perhatian adanya kekhawatiran yang dirasakan oleh pasien mengenai penyakit yang dideritanya, Reaksi terhadap diagnosis kanker payudara akan berbeda pada setiap penderita. Hal tersebut sangat dipengaruhi oleh mekanisme koping individu terhadap situasi yang mengancam hidupnya (Ramli, 2017).

Seiring dengan perkembangan penyakit yang semakin memburuk, pasien harus berjuang melawan gejala yang juga semakin memburuk,

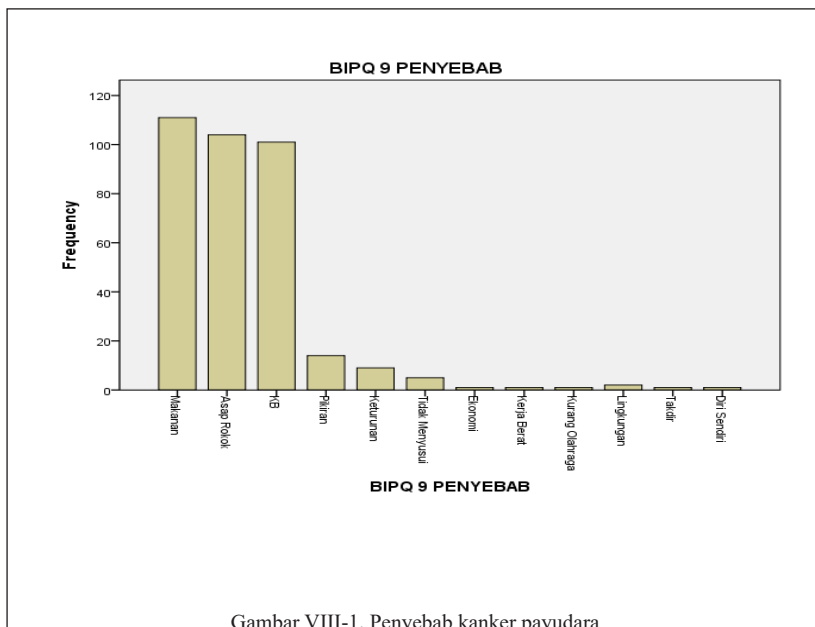


kesehatan fisik yang menurun, kondisi kejiwaan serta dampak sosial yang tidak menyenangkan. Kekhawatiran banyak dialami oleh pasien kanker akibat ketidakmampuan pasien untuk menyesuaikan diri dengan keadaan penyakitnya. Respon stres atau kecemasan akut merupakan suatu kontinum, yaitu respon stres akut pada awal penyakit dan selanjutnya terjadi gangguan depresi. Selain itu, adanya stigma di masyarakat yang juga diyakini oleh pasien bahwa kematian pasti akan dialami oleh penderita kanker payudara dapat menjadi suatu stressor atau trauma psikis yang cukup berat (Pazdur, 2003).

Kekhawatiran dapat dipicu oleh beberapa hal, yaitu kecemasan terhadap hal yang tidak diketahui atau kecemasan yang mengambang, ketakutan terhadap kematian dan kecemasan terhadap perpisahan, ketakutan terhadap mutilasi atau kecemasan yang berkaitan dengan kerusakan integritas tubuh, fungsi tubuh atau terjadinya distorsi *body image*, kecemasan terhadap prosedur pemeriksaan, perawatan yang lama, bed rest dan adanya keluhan fisik lain seperti nyeri, mual dan muntah. Depresi juga dapat disebabkan oleh peningkatan aktivitas inflamatori akibat kanker atau pengobatannya (Amir, 2005). Akan tetapi semua kekhawatiran dapat dikurangi dengan support dari diri sendiri dan keluarga. Dimana Dukungan keluarga dan lingkungan meningkatkan kualitas hidup pasien kanker payudara terutama masalah psikologis dan sosial walaupun secara fisik mengalami penurunan (Altmann, 2009).

Tabel VIII-2. Hasil IPQ 9 mengenai penyebab Penyakit Kanker Payudara

		Jumlah BIPQ 9			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Makanan	111	31.6	31.6	31.6
	Asap Rokok	104	29.6	29.6	61.3
	KB	101	28.8	28.8	90.0
	Pikiran	14	4.0	4.0	94.0
	Keturunan	9	2.6	2.6	96.6
	Tidak menyusui	5	1.4	1.4	98.0
	Ekonomi	1	.3	.3	98.3
	Kerja berat	1	.3	.3	98.6
	Kurang Olah-raga	1	.3	.3	98.9
	Lingkungan	2	.6	.6	99.4
	Takdir	1	.3	.3	99.7
	Diri sendiri	1	.3	.3	100.0
	Total	351	100.0	100.0	



Gambar VIII-1. Penyebab kanker payudara

Gambar 4 menunjukkan hasil jawaban pasien dari butir pertanyaan 9. Tiga faktor utama yang paling banyak diyakini pasien sebagai penyebab utama penyakit kanker payudara yang diderita mereka adalah Asap Rokok (105 Pasien), makanan (112 Pasien) dan penggunaan KB (100 Pasien). Faktor-faktor penyebab lain yang diyakini pasien adalah pikiran (14), keturunan (9), menyusui (5). Faktor-faktor yang diungkapkan pasien ini ternyata berkaitan dengan pernyataan Macdonald & Ford (1997) yang menyatakan bahwa asap rokok, konsumsi alkohol, umur pada saat menstruasi pertama, umur saat melahirkan pertama, lemak pada makanan dan sejarah keluarga tentang ada tidaknya anggota keluarga yang menderita penyakit ini merupakan penyebab terjadinya kanker payudara. Kemudian Hormon tampaknya juga memegang peranan penting dalam terjadinya kanker payudara. Estradiol dan atau progesteron dalam daur normal menstruasi meningkatkan resiko kanker payudara. Hal ini terjadi pada kanker payudara yang memiliki reseptor estrogen, dimana memang 50 % kasus kanker payudara merupakan kanker yang tergantung estrogen (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Koherensi penyakit pasien masih belum memahami penyakit yang dideritanya, mulai dari penyebab, apa yang harus dilakukan, apa yang harus dihindari dan lain sebagainya, oleh karena itu peran kita sebagai tenaga kesehatan, mampu untuk membuat pasien memahami penyakitnya agar dapat meningkatkan persepsi baik yang akan diterima oleh pasien itu sendiri. Keterlambatan perawatan dan pengobatan kanker payudara yang berdampak pada tingginya angka mortalitas juga dapat disebabkan oleh kurangnya pengetahuan tentang kanker payudara. Hasil penelitian Susilo (2012) pada 79 responden perempuan menunjukkan bahwa pengetahuan mengenai kanker payudara berada pada kategori kurang yaitu sebesar 32,9%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Grunfeld et al. (2002) menyatakan bahwa

perempuan memiliki pengetahuan yang terbatas mengenai resiko timbulnya kanker payudara dan gejala kanker payudara (Mendelsohn et al., 2014).

Kemenkes RI pada Panduan Penalaksanaan Kanker Payudara menyebutkan bahwa Faktor risiko yang erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara antara lain jenis kelamin wanita, usia > 50 tahun, riwayat keluarga dan genetik (Pembawa mutasi gen BRCA1, BRCA2, ATM atau TP53 (p53)), riwayat penyakit payudara sebelumnya (DCIS pada payudara yang sama, LCIS, densitas tinggi pada mamografi), riwayat menstruasi dini (< 12 tahun) atau menarche lambat (>55 tahun), riwayat reproduksi (tidak memiliki anak dan tidak menyusui), hormonal, obesitas, konsumsi alkohol, riwayat radiasi dinding dada, faktor lingkungan (Goode, 2005).

## — BAB IX —

# ROKOK DAN KEJADIAN KANKER

### A. Epidemiologi Perokok

Pada awal abad ke-20, kanker paru-paru adalah penyakit yang relatif jarang, tetapi pada akhir abad ini telah menjadi masalah kesehatan masyarakat terkait kanker utama di dunia. Pada awal 1930-an tercatat bahwa insiden kanker paru-paru meningkat pada tingkat yang mengkhawatirkan, dan dokter yang cerdas menduga bahwa peningkatan prevalensi merokok tembakau yang harus disalahkan. Pada 1950-an, studi kasus-kontrol dengan kuat menetapkan hubungan antara merokok dan kanker paru-paru. Meskipun tembakau telah banyak dihisap selama beberapa abad, peningkatan kanker paru-paru selama 100 tahun terakhir telah dikaitkan dengan pengenalan rokok yang diproduksi secara massal dengan potensi kecanduan yang meningkat dan asap yang lebih ringan, yang mengakibatkan biaya lebih rendah, peningkatan penggunaan sehari-hari, dan paparan paru-paru yang berkelanjutan terhadap karsinogen yang dihirup. Distribusi rokok yang diproduksi secara massal ke jutaan pasukan selama Perang Dunia I juga menyebabkan peningkatan yang cepat dalam prevalensi merokok. Insiden kanker paru-paru mulai meningkat pada

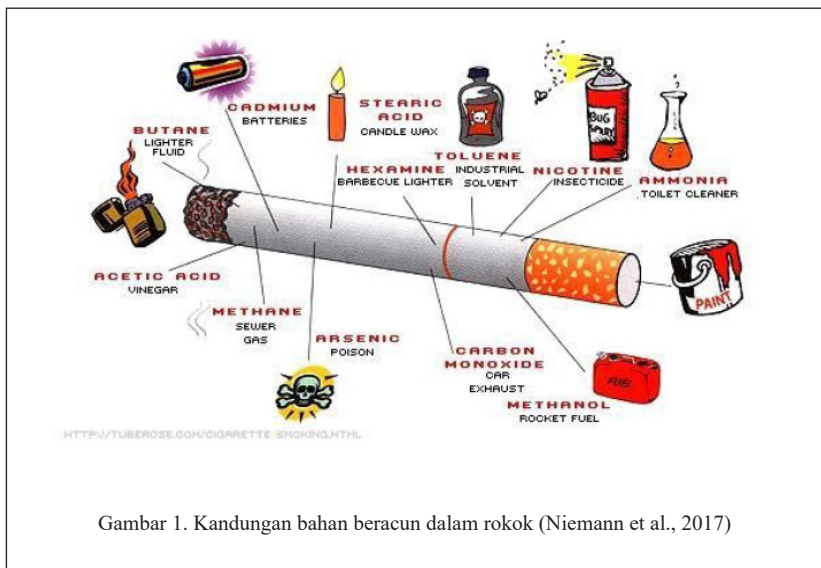
pria Amerika pada 1930-an dan memuncak pada pertengahan 1980-an. Sejak itu, tingkat kejadian menurun secara proporsional dengan penurunan prevalensi merokok (Kaur et al., 2010).

Pada wanita, insiden kanker paru-paru mulai meningkat tajam pada 1960-an menyusul peningkatan drastis dalam prevalensi penggunaan tembakau oleh wanita selama Perang Dunia II. Insiden puncak pada wanita terjadi pada bagian awal dekade ini dengan hanya sedikit tren menurun yang dicatat dalam beberapa tahun terakhir (Gbr. 1). Dari tahun 2000 hingga 2004, pangkalan data US Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) melaporkan kejadian kanker paru-paru dan angka kematian 81,2 / 100.000 dan 73,4 / 100.000 pada pria dan masing-masing 52,3 / 100.000 dan 41,1 / 100.000 pada wanita. Angka kejadian kanker paru-paru di United States vary berdasarkan ras dan jenis kelamin. Menariknya, perbedaan ras adalah spesifik gender, dengan insiden yang lebih besar pada pria kulit hitam daripada pria kulit putih, tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan antara wanita kulit hitam dan wanita kulit putih. Dari 2000 hingga 2004, database SIER melaporkan bahwa tingkat kejadian kanker paru-paru pada pria kulit hitam dan putih adalah masing-masing 109,2 / 100.000 dan 88,3 / 100.000. Meskipun alasan yang tepat untuk perbedaan rasial ini tidak jelas, perbedaan dalam gaya hidup, kebiasaan merokok, dan kelas sosial ekonomi, serta pengaruh genetik potensial, semuanya telah terlibat dalam berbagai studi epidemiologi. Status sosial ekonomi, yang diukur dengan pendapatan dan tingkat pendidikan, berkorelasi terbalik dengan risiko kanker paru-paru, bahkan setelah penyesuaian untuk prevalensi merokok. Status sosial ekonomi terkait erat dengan beberapa faktor penentu kanker paru-paru lainnya, termasuk prevalensi penggunaan tembakau, diet, dan paparan karsinogen di rumah dan tempat kerja (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

## B. Rokok, Kandungan Rokok, dan Perilaku Merokok

### B.1. Pengertian rokok

Rokok adalah hasil olahan tembakau terbungkus termasuk cerutu atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *nicotiana tabacum*, *nicotiana rustica* dan spesies lainnya atau sintesisnya yang mengandung nikotin dan tar atau bahan tambahan (Flouris et al., 2009). Dalam satu batang rokok yang dibakar akan mengeluarkan sekitar 400 bahan kimia seperti *nikotin*, *gas karbon monoksida*, *nitrogen oksida*, *hydrogen cyanide*, *ammonia*, *acrolein*, *acetilen*, *benzaldehyde*, *urethane*, *benzene*, *methanol*, *coumarin*, *4-ethylcatechol*, *ortocresol*, *perylene* dan lain-lain (Ahsan, 2014). Bahan utama rokok terdiri dari 3 zat, yaitu nikotin, tar, karbon monoksida (Sopori, 2002). Gambar 1 menunjukkan kandungan zat yang ada dalam satu batang rokok.



Nikotin adalah suatu bahan adiktif, bahan yang dapat membuat orang menjadi ketagihan dan menimbulkan ketergantungan. Nikotin dapat berfungsi sebagai zat stimulant juga zat depresan. Nikotin dalam

tembakau bersifat merangsang jantung dan sistem saraf. Tar adalah sejenis cairan kental berwarna coklat tua atau hitam yang merupakan substansi hidrokarbon yang bersifat lengket dan menempel pada paru-paru. Tar adalah kumpulan dari ratusan bahkan ribuan bahan kimia dalam komponen padat asap rokok setelah dikurangi nikotin dan air. Dalam tar dijumpai bahan-bahan karsinogenik seperti polisiklik hidrokarbon aromatis yang bisa menyebabkan kanker paru (Salahuddin et al., 2012).

Gas karbon monoksida yang dihisap menurunkan kapasitas sel darah merah untuk mengangkut oksigen, sehingga sel-sel tubuh akan mati. Di tubuh perokok, tempat untuk oksigen diduduki oleh karbon monoksida, karena kemampuan darah 200 kali lebih besar untuk mengikat karbon monoksida dari pada oksigen. Akibatnya, otak, jantung dan organ-organ vital tubuh lainnya akan kekurangan oksigen. Efek racun pada rokok ini membuat pengisap asap rokok mengalami resiko (dibanding yang tidak mengisap asap rokok) sebesar 14x menderita kanker paru-paru, mulut, dan tenggorokan, 4x menderita kanker esophagus, 2x kanker kandung kemih, 2x serangan jantung, rokok juga meningkatkan resiko kefatalan bagi penderita pneumonia dan gagal jantung, serta tekanan darah tinggi (Manevski et al., 2020).

## **B.2. *Global adults tobacco survey (gats)* dan tingkat paparan rokok**

*The Global adult Tobacco Survey (GATS)* dirancang untuk memantau penggunaan tembakau pada kelompok dewasa dan melacak berbagai indikator kunci pengendalian tembakau. Sebagai alat pengawasan, GATS meningkatkan kapasitas negara untuk merancang, melaksanakan dan mengevaluasi program pengendalian tembakau. GATS merupakan komponen terbaru dari Sistem Pengawasan Tembakau Global atau *Global Tobacco surveillance system (GTSS)*,



yang juga menilai penggunaan tembakau di kalangan pemuda, siswa di sekolah dan mahasiswa profesi kesehatan. GATS adalah survei nasional perwakilan rumah tangga untuk masyarakat berumur 15 tahun atau lebih tua. GATS melacak karakteristik latar belakang responden, penggunaan tembakau (merokok dan tanpa asap), penghentian, perokok pasif, ekonomi, paparan promosi, dan iklan rokok serta pengetahuan, sikap dan persepsi terhadap penggunaan tembakau (Ahsan, 2014).

Survei nasional tentang representasi merokok yang diberi nama Global Adult Tobacco Survey (GATS) pada tahun 2011 menunjukkan bahwa Indonesia menduduki posisi pertama dengan prevalensi perokok aktif tertinggi, yaitu 67,0 % pada laki-laki dan 2,7 % pada wanita. Angka ini jauh lebih tinggi dibandingkan dengan India (2009): laki-laki 47.9% dan wanita 20.3 %); Philippines (2009): laki-laki 47,7 % dan wanita 9,0%; Thailand (2009): laki-laki 45,6% dan wanita 3,1%; Vietnam (2010): 47,4% laki-laki dan 1,4% wanita; Polandia (2009): 33,5% laki-laki dan 21.0% wanita)(Mackie et al., 2019)(Semba et al., 2007).

Walaupun 86.0% orang dewasa Indonesia percaya bahwa merokok dapat menyebabkan penyakit serius, namun 67,4% laki-laki dan 4,5% wanita atau rata-rata 36,1% orang dewasa di Indonesia mengkonsumsi tembakau dengan merokok atau mengkonsumsi tembakau tanpa asap. GATS juga menemukan bahwa 60,9% pria, 2,7% wanita dan rata-rata 31,5% atau 54,3 juta orang dewasa saat ini merokok kretek. Survei juga menemukan bahwa 1,5% pria, 2,3% wanita dan 1,7% atau 2,9 juta orang dewasa saat ini mengkonsumsi tembakau tanpa asap. Sekitar 50% perokok saat ini berencana atau sedang memikirkan untuk berhenti merokok,” ungkapnya. Terhadap bahaya asap rokok sekunder, ditemukan bahwa 51,3% atau 14,6 juta orang dewasa secara tidak langsung terkena asap rokok di tempat kerjanya; dan pada 78,4%

atau 133,3 juta orang dewasa di rumahnya. Pengaruh asap rokok juga dialami 85,4% atau 44,0 juta orang dewasa yang berkunjung ke restoran. “Ini menunjukkan para perokok pasif pun perlu mendapatkan perlindungan dari asap rokok yang membahayakan kesehatannya,” tutur Menkes(HIDAYAT et al., 2008)(Ahsan, 2014).

Hasil survai juga menunjukkan bahwa untuk membeli 20 batang rokok dibutuhkan sekitar Rp. 12.719. Sementara mengenai informasi rokok, menurut survey itu, 40 % orang dewasa melihat informasi anti merokok di televisi atau radio; dan 50% melihat iklan pemasaran rokok di toko yang menjual rokok. GATS memberikan bukti kuantitatif dari pola penggunaan tembakau pada populasi orang dewasa. Dengan data ini memungkinkan negara untuk membuat proyeksi tentang masalah kesehatan yang berhubungan dengan tembakau dan implikasi ekonomi. Kemampuan data GATS digunakan untuk membuat proyeksi masalah kesehatan terkait dengan tembakau menunjukkan bahwa GATS merupakan alat penting untuk mendemonstrasikan pentingnya tindakan pencegahan dan mengurangi penggunaan tembakau. Data yang dihasilkan oleh GATS memungkinkan negara untuk memiliki pemahaman yang jelas tentang: (i) Sifat, besaran, dan distribusi penggunaan tembakau di Negara, (ii) Pengetahuan, sikap, dan persepsi yang mempengaruhi penggunaan, dan (iii) Konteks / lingkungan yang mempengaruhi penggunaan tembakau(Fathima et al., 2018).

## **C.Perilaku Merokok dan Faktor Risiko**

### **C.1. Perilaku Merokok**

Merokok adalah membakar tembakau dan kemudian dihisap asapnya, baik menggunakan rokok maupun menggunakan pipa. Sejarah rokok sebenarnya dimulai sejak tahun 600 SM, ketika orang amerika mulai menanam tembakau, dan pada tahun 1 M orang amerika mulai

merokok. Kebiasaan tersebut kemudian meluas seiring dengan tingkat mobilitas penduduk Amerika tersebut. Baru pada 600 M, filsuf China bernama Fang Yizhi mulai menyebutkan bahwa kebiasaan merokok dapat merusak paru-paru. Pada tahun 1950 diterbitkan dua publikasi hasil penelitian tentang dampak buruk merokok pada kesehatan, serta pada tahun 1981 ada penelitian besar tentang dampak merokok pasif di Jepang. Hingga saat ini perilaku merokok seperti menjadi bagian dari gaya hidup dan terus berlanjut, terutama pada Negara berkembang (Hernán et al., 2001).

Menurut WHO, merokok aktif adalah aktifitas menghisap rokok secara rutin minimal satu batang sehari. Sedangkan merokok pasif adalah mereka yang tanpa sengaja menghisap asap yang secara langsung ditimbulkan oleh rokok yang dibakar maupun asap yang dikeluarkan oleh perokok aktif. Mainstream smoke adalah asap yang dihisap oleh perokok. Sedangkan asap yang dikeluarkan oleh perokok disebut exhaled mainstream smoke. Asap rokok yang dikeluarkan rokok terbakar saat tidak dihisap disebut sidestream smoke. Campuran tiga jenis asap tersebut disebut secondhand smoke atau Environment Tobacco Smoke (Jhee et al., 2019).

Cristian dan Novi (2008), mengemukakan mereka yang dikatakan perokok “sangat berat” adalah bila mengkonsumsi rokok lebih dari 31 batang perhari dan selang merokoknya lima menit setelah bangun pagi. Perokok berat merokok sekitar 21-30 batang sehari dengan selang waktu sejak bangun pagi berkisar antara 6-30 menit. Perokok sedang menghabiskan rokok 11-21 batang dengan selang waktu 31-60 menit setelah bangun pagi. Perokok ringan menghabiskan rokok sekitar 10 batang dengan selang waktu 60 menit dari bangun pagi (Dietrich et al., 2003).

## **C.2.Faktor-faktor yang mempengaruhi perilaku merokok**

Emilia (2008) mengungkapkan bahwa setiap orang berbeda-beda dalam melewati tahapan demi tahapan dalam perubahan perilaku. Sehingga sangat mungkin terjadi bahwa pengetahuan yang baik tidak selamanya mengubah sikap karena masih dipengaruhi oleh factor-faktor internal dan eksternal. Perilaku dapat dimotivasi oleh psikologis (internal) dan lingkungan (eksternal) yang tentu saja di pengaruhi oleh komponen intelektual (kognitif) dan emosional (afektif)(Kalkhoran et al., 2018).

Pengetahuan ialah keadaan tahu. Manusia ingin tahu, kemudian ia mencari tahu dan memperoleh pengetahuan. Jadi pengetahuan adalah semua yang diketahui (Sobur, 2003). Pengetahuan merupakan hasil tahu, ini terjadi setelah orang melakukan pengindraan terhadap objek tertentu. Pengetahuan dapat juga didefinisikan sebagai suatu ingatan terhadap materi yang telah dipelajari, meliputi ingatan terhadap sejumlah materi yang banyak dari fakta-fakta yang khusus hingga teori-teori umum (Zaini et al., 2002). Pengetahuan adalah segala sesuatu yang diketahui; kepandaian (Kamus Besar Bahasa Indonesia, 2003). Pengetahuan adalah hasil dari tahu dan terjadi setelah orang melakukan pengindraan terhadap objek tertentu. Pengindraan terjadi melalui panca indra manusia yaitu indera penglihatan, pendengaran, penciuman, rasa, dan raba. Sebagian besar pengetahuan manusia diperoleh melalui mata dan telinga(Pilar Hevia V., 2016)(Jernigan et al., 2018).

Factor-faktor yang terkait dengan kurang pengetahuan (deficient knowledge) terdiri dari : kurang terpapar informasi, kurang daya ingat/hafalan, salah menafsirkan informasi, keterbatasan kognitif. Kurang minat untuk belajar dan tidak familiar terhadap sumber informasi. Dari hal tersebut dapat disimpulkan bahwa pengetahuan/ knowledge seseorang ditentukan oleh factor-faktor sebagai berikut, keterpaparan

terhadap informasi, daya ingat, interpretasi, informasi kognitif, minat belajar, dan kefamiliaran akan sumber informasi (Yang et al., 2010).

Pengetahuan disini dimulai dengan pemberian informasi. Pengetahuan yang benar dan memadai serta penyampaian yang menarik akan dapat merubah perilaku seseorang. Pengetahuan yang cukup akan memotivasi seseorang individu untuk berperilaku sehat. Pengetahuan merupakan informasi berbagai hal yang bisa didapat dari mana saja dan individu yang mendapat informasi ini akan mengolah informasi tersebut sesuai dengan keadaan psikologisnya. Pengetahuan berubah secara bertahap sebelum menjadi perilaku. Fishbein & Ajzein (Emilia, 2008) menggambarkan tahapan perubahan pengetahuan menjadi perilaku adalah diawali dengan pengetahuan-persepsi-interpretasi-kepentingan-tindakan kesehatan (Mirnawati et al., 2018).

Promosi kesehatan sendiri dapat meningkatkan pengetahuan dan kewaspadaan terhadap masalah tertentu, mempengaruhi persepsi, kepercayaan dan sikap yang dapat mengubah norma-norma social, meningkatkan keinginan untuk memanfaatkan pelayanan kesehatan yang ada, mengubah mitos yang tidak benar tentang penyakit dan sakit (U.S. Department of Health and Human Services, 2002). Menurut WHO dan Depkes (2001), prinsip pokok promosi kesehatan identik dengan pendidikan kesehatan, yaitu proses belajar yang menyangkut 3 persoalan yakni masukan (input), proses, dan keluaran (output) (World Health Organization, 2020).

#### **D. Rokok Sebagai Faktor Risiko Kanker**

Merokok pada akhir-akhir ini diketahui sebagai faktor risiko dari berbagai penyakit antara lain kanker paru, gangguan kardiovaskuler dan gagal ginjal (Orth, 2002). Menurut WHO yang disebut dengan perokok sekarang adalah mereka yang merokok tiap hari selama 6 bulan selama hidupnya dan masih merokok pada saat survey dilakukan.

Prevalensi merokok di Indonesia untuk penduduk usia di atas 15 tahun pada tahun 2001 sebesar 31,5 %. Pada tahun 2001 prevalensi merokok di daerah pedesaan Indonesia ternyata lebih tinggi jika dibandingkan dengan prevalensi merokok di daerah perkotaan (34% v.s. 28%), kemungkinan hal ini berhubungan perbedaan tingkat kesadaran berhidup sehat dan tingkat pendidikan (Mirnawati et al., 2018).

Secara nasional, jumlah konsumsi rokok di Indonesia pada tahun 2002 sebesar 182 milyar batang dan menempati urutan ke-5 terbesar pemakai rokok dunia, dibawah Cina, Amerika Serikat, Rusia dan Jepang. Selama tahun 1995 -2001 telah terjadi peningkatan prevalensi merokok pada semua kelompok umur, kecuali pada laki-laki usia lebih dari 65 tahun. Pada tahun 2001 peningkatan tertinggi prevalensi merokok terjadi pada kelompok umur 15-19 tahun dari 13,7 % pada tahun 1995 menjadi 24,2 % pada tahun 2001 atau naik 77 %. Pada tahun 2001 prevalensi merokok pada kelompok umur 25-29 tahun sampai 50-54 tahun adalah tertinggi yaitu sebesar 70 % (IAKMI, 2020).

Penelitian pada hampir 8.000 orang, baik perokok ringan maupun berat, didapatkan hasil bahwa para perokok lebih cenderung memiliki albuminuria daripada yang tidak merokok. Albuminuria adalah suatu protein yang terdapat dalam urin yang menunjukkan fungsi ginjal yang buruk atau ginjal mengalami kerusakan, baik pada penderita diabetes maupun penderita non diabetik (Retnakaran *et al.*, 2006; Sietsma *et al.*, 2000). Mereka yang merokok relatif ringan yaitu satu pak rokok atau kurang per hari mempunyai peluang dua kali lebih besar memiliki albuminuria jika dibandingkan dengan yang tidak merokok. Sedangkan pada perokok berat dimana menghabiskan lebih dari satu pak rokok sehari mempunyai peluang tiga kali. Di negara – negara maju merokok sudah teridentifikasi sebagai salah satu penyebab kematian pada anak muda usia. Pada penderita DM, tipe I atau tipe II, merokok merupakan faktor risiko *independent* terhadap kejadian nefropati dan

meningkatkan laju kerusakan ginjal (Orth & Hallan, 2008a). Tetapi penelitian di tempat yang berbeda memberikan hasil yang berbeda dan gagal untuk menemukan adanya kaitan antara kejadian gagal ginjal dengan kebiasaan merokok (Teppala et al., 2010).

Efek merokok pada fase akut dapat meningkatkan pacuan simpatis yang akan berakibat pada peningkatan tekanan darah, takikardia dan penumpukan katekolamin dalam sirkulasi. Pada fase akut beberapa pembuluh darah juga sering mengalami vasokonstriksi misalnya pada pembuluh darah koroner, sehingga pada perokok akut sering diikuti dengan peningkatan tahanan pembuluh darah ginjal sehingga terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus dan fraksi filtrasi. Pada perokok kronik terjadi penurunan aliran darah ginjal, tetapi tidak menurunkan GFR, karena terjadi peningkatan kadar endotelin plasma. Pada perokok kronik akan terjadi peningkatan metabolisme prostaglandin, sehingga terjadi peningkatan tromboksan dan isoprostan, peningkatan kadar NO, peningkatan agregasi trombosit, peningkatan PMN dan monosit juga mengalami albuminuria. Pada perokok kronik terjadi toleransi terhadap nikotin sehingga kadar NO tetap tinggi dan *effective renal plasma flow* (ERPF) tetap normal (Orth & Hallan, 2008b).

## **E. Bahaya Kandungan Rokok Bagi Kesehatan**

Asap rokok banyak mengandung senyawa polisiklik aromatik hidrokarbon yang bersifat radikal reaktif dan karsinogenik. Benzopirene dan dimetilbenzantrasen merupakan senyawa polisiklik aromatik hidrokarbon. Senyawa benzopirene termasuk karsinogen yang bersifat genotoksik kuat. Benzopiren atau metabolit DMBA bersifat nukleofilik, membentuk DNA adduct dan menyebabkan mutasi genetik (T. Hidayati et al., 2019). Disamping bersifat genotoksik, karsinogen benzopiren dan DMBA juga bersifat imunohematotoksik, karena dapat menekan proses hematopoiesis sumsum tulang sehingga

menyebabkan pansitopenia. Telah dibuktikan bahwa benzopiren dan metabolit DMBA, bersifat immunosupresif pada limpa dan menghambat proliferasi sel pada sumsum tulang dan aktivitas limfosit limpa sehingga menurunkan jumlah limfosit CD4Th. Respon imun seluler merupakan komponen utama dalam menekan karsinogenesis (Titiek Hidayati & Akrom, 2019).

Secara epidemiologi paparan kronik asap rokok terbukti meningkatkan hiperurisemia, menurunkan jumlah dan aktivitas limfosit TCD4 dan CD8, meningkatkan derajat albuminuria serta derajat anemia. Secara epidemiologi telah dibuktikan bahwa merokok meningkatkan risiko albuminuria (RR=2,8) dan meningkatkan progresifitas dari albuminuria menuju nefropati serta pada akhirnya menyebabkan penurunan GFR. Perokok dengan jumlah lebih dari 20 batang/hari akan memiliki risiko gangguan fungsi ginjal yang lebih tinggi dibandingkan yang jumlah rokoknya kurang dari 20 batang/hari. Merokok juga menurunkan kemampuan membersihkan kliren kreatinin endogen baik pada pasien dengan DM maupun pasien tanpa DM. Efek rokok pada fase akut meningkatkan pacuan simpatis yang akan berakibat pada peningkatan tekanan darah, takikardia dan penumpukan katekolamin dalam sirkulasi. Pada fase akut beberapa pembuluh darah juga sering mengalami vasokonstriksi misalnya pada pembuluh darah koroner, sehingga pada perokok akut sering diikuti dengan peningkatan tahanan pembuluh darah ginjal sehingga terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus dan fraksi filtrasi. Pada perokok kronik terjadi penurunan aliran darah ginjal, tetapi tidak menurunkan GFR, karena terjadi peningkatan kadar endotelin plasma. Pada perokok kronik akan terjadi peningkatan metabolisme prostaglandin, sehingga terjadi peningkatan tromboksan dan isoprostan, peningkatan kadar NO, peningkatan agregasi trombosit, peningkatan PMN dan monosit disertai albuminuria. Pada perokok kronik terjadi toleransi terhadap nikotin sehingga kadar



NO tetap tinggi dan *effective renal plasma flow* (ERPF) tetap normal (Prodjosudjadi et al., 2009) (Hernandez et al., 2019).

Dmba dan bensopiren merupakan salah satu kandungan aap rokok. Aktivasi benzopiren dan DMBA menjadi karsinogen ultimat melibatkan enzim sitokrom P450 dan etoksi hidroksilase mikrosomal. Menurut Miyata (1999) metabolisme DMBA melalui aktivasi enzim sitokrom p-450 atau peroksidasi menjadi intermediate reaktif yang dapat merusak DNA, yaitu terbentuknya epoksida dihidrodiol dan kation radikal. Sitokrom P450 mengoksidasi DMBA menjadi 3,4-epoksida. Kemudian diikuti hidrolisis epoksida melalui enzim mEH untuk diubah menjadi metabolit *proximate carcinogen*, yaitu DMBA 3,4-diol. DMBA 3,4-diol ini kemudian dioksidasi oleh CYP1A1 atau CYP1B1 menjadi suatu *ultimate carcinogen*, yaitu DMBA-3,4-dihidrodiol-1,2-epoksida yang dapat membentuk DNA *adducts*. Mutasi dari onkogen H-*ras*-1 pada kodon 61 ditemukan pada kanker payudara dan kanker kulit dari hewan percobaan yang diinduksi DMBA (Lin et al., 2018)(Salahuddin et al., 2012).

## —BAB X—

# KONTRASEPSI DAN KEJADIAN KANKER

### A. Pendahuluan

Diperkirakan 140 juta wanita di seluruh dunia menggunakan kontrasepsi hormonal; jumlah ini menyumbang sekitar 13% wanita antara usia 15 dan 49 tahun.<sup>1</sup> Di Denmark, persentase ini meningkat dari 24% pada tahun 1995 menjadi 39% pada tahun 2012. Estrogen mempromosikan perkembangan kanker payudara, kanker terkemuka pada wanita di seluruh dunia, sedangkan peran progestin lebih kompleks. Ketidakpastian tetap mengenai hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dan risiko kanker payudara. Sebelumnya, terutama kasus-kontrol, studi yang menunjukkan hubungan positif antara penggunaan kontrasepsi oral dan risiko kanker payudara umumnya dilakukan ketika dosis estrogen dalam kontrasepsi hormonal (estrogen-progestin) lebih tinggi daripada saat ini dan sebelum ketersediaan produk dengan progestin baru dan rute baru persalinan (Simmonds et al., 2019).

## **B. Kajian Epidemiologi Obat KB dan Risiko Kanker**

Mørch et al. Menyajikan hasil studi prospektif besar dari hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dan risiko kanker payudara di kalangan wanita di Denmark yang lebih muda dari 50 tahun. Mereka mengamati risiko 20% lebih tinggi di antara wanita yang saat ini menggunakan atau baru saja menggunakan kontrasepsi hormonal daripada mereka yang tidak pernah menggunakannya, dan risiko meningkat dengan durasi penggunaan yang lebih lama. Hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral dan kanker payudara saat ini sudah mapan; risiko relatif 1,20 dalam analisis saat ini mirip dengan yang dilaporkan oleh Kelompok Kolaborasi pada Faktor Hormonal dalam Kanker Payudara dan dalam studi prospektif sebelumnya seperti Studi Kesehatan Perawat. Keuntungan dari analisis oleh Mørch et al. adalah bahwa sebagian besar formulasi yang digunakan adalah yang telah lazim di Denmark sejak 1995; Data Kelompok Kolaboratif didasarkan pada penggunaan formulasi pada 1980-an dan sebelumnya. Penelitian oleh Mørch dan koleganya menegaskan bahwa peningkatan risiko kanker payudara sekitar 20% di antara wanita yang saat ini menggunakan kontrasepsi oral, risiko yang pada awalnya dilaporkan dengan penggunaan formulasi yang lebih tua, seringkali dengan dosis yang lebih tinggi, juga berlaku untuk formulasi kontemporer. kontrasepsi oral (Salam et al., 2016) (McGurk, 2013).

Metode baru seperti sistem intrauterin levonorgestrel-releasing, patch kontrasepsi, cincin vagina, implant progestin saja, dan suntikan sekarang menyumbang hampir sepertiga dari semua kontrasepsi hormonal yang digunakan di banyak negara, termasuk Denmark. Perhatian mengenai kandungan progestin kontrasepsi hormonal telah muncul karena penelitian menunjukkan bahwa penambahan progestin tampaknya meningkatkan risiko kanker payudara di kalangan wanita pascamenopause yang menerima terapi hormon. Studi risiko kanker

payudara di kalangan wanita yang menerima kontrasepsi hormonal menunjukkan temuan yang tidak konsisten - dari tidak ada peningkatan risiko t o peningkatan risiko 20 hingga 30 %.<sup>12-29</sup> Sebagian besar penelitian telah menilai wanita berdasarkan apakah mereka adalah pengguna kontrasepsi oral saat ini, terbaru, atau sebelumnya atau apakah mereka pernah menggunakan kontrasepsi oral. Beberapa penelitian telah meneliti kontrasepsi oral kombinasi tertentu yang mengandung berbagai progestin, terutama produk-produk baru yang mengandung desogestrel, gestodene, atau drospirenone, dan tidak ada yang cukup besar untuk memberikan perkiraan risiko yang kuat untuk kombinasi tertentu. Sedikit yang diketahui tentang risiko kanker payudara dengan penggunaan kontrasepsi progestin saja atau kontrasepsi hormonal nonoral. Juga, sebagian besar bukti kolektif berkaitan dengan wanita pascamenopause, meskipun informasi yang terbatas menunjukkan bahwa penggunaan pada usia muda dapat menimbulkan risiko yang lebih tinggi daripada inisiasi penggunaan nantinya. Laporan Pusat Pengendalian dan Pencegahan penyakit (CDC) menunjukkan bahwa tidak ada peningkatan signifikan dalam risiko kanker payudara akibat penggunaan kontrasepsi hormonal. Namun, karena rentang usia para wanita yang terlibat dalam penelitian itu (35 sampai 64 tahun), hampir semua penggunaan kontrasepsi oral adalah di antara wanita yang telah menggunakan mereka di masa lalu, dan batas atas interval kepercayaan 95% untuk saat ini. penggunaan 1,3 dalam studi CDC dengan nyaman termasuk risiko relatif 1,20 dalam penelitian ini. Pada tahun 2007, Badan Internasional untuk Penelitian Kanker menyimpulkan bahwa ada bukti yang cukup untuk menetapkan karsinogenisitas gabungan kontras estrogen-progestin oral pada manusia, dengan peningkatan risiko kanker payudara terbatas pada wanita yang saat ini menggunakan atau baru-baru ini menggunakannya. Dalam penelitian ini, ada saran bahwa risiko dapat

bertahan lebih dari 5 tahun setelah penghentian kontrasepsi hormonal di antara wanita yang telah menggunakan kontrasepsi hormonal. setidaknya selama 5 tahun, tetapi ini harus dianggap sebagai awal; peningkatan risiko tidak akan signifikan dengan penyesuaian untuk beberapa perbandingan yang melibatkan berbagai kategori durasi dan waktu sejak penggunaan terakhir. Dengan demikian, hasil utama dari penelitian ini diharapkan. Ukuran sampel yang jauh lebih besar daripada dalam studi sebelumnya memungkinkan pemeriksaan subkelompok yang penilaian prospektif sebelumnya telah terbatas. Hubungan durasi-respons yang jelas diamati, mendukung kredibilitas temuan. Hubungan itu juga signifikan di antara wanita yang lebih muda dari 35 tahun dan di antara wanita nullpara (Jacobstein & Polis, 2014) (Nissa et al., 2017).

Analisis subkelompok yang paling penting dalam penelitian ini melibatkan risiko yang terkait dengan berbagai formulasi yang digunakan, terutama berbagai progestin. Meskipun ada beberapa perbedaan dalam risiko relatif, semua interval kepercayaan tumpang tindih dengan perkiraan konsensus. Dengan demikian, hasil ini tidak menunjukkan bahwa persiapan tertentu bebas dari risiko. Khususnya, hubungan antara formulasi oral levonorgestrel-only dan perangkat Intrauterine Levonorgestrel-Releasing (IUD) dan risiko kanker payudara benar-benar positif. Lalu apa implikasinya? Pertama, sekitar 20% lebih tinggi risiko kanker payudara di kalangan wanita yang saat ini menggunakan kontrasepsi hormonal dan mereka yang tidak harus ditempatkan dalam konteks tingkat insiden kanker payudara yang rendah di kalangan wanita yang lebih muda. Seperti yang penulis tunjukkan, karena risiko kanker payudara yang lebih dari 5 kali lebih tinggi di antara wanita di usia 40-an seperti di kalangan wanita di usia 30-an, kelebihan jumlah kasus kanker payudara yang terkait dengan penggunaan kontrasepsi hormonal meningkat pesat dengan usia.

Peningkatan risiko absolut adalah 13 per 100.000 wanita secara keseluruhan, tetapi hanya 2 per 100.000 wanita yang lebih muda dari 35 tahun; sebagian besar kasus yang terjadi dalam analisis ini terjadi di antara wanita yang menggunakan kontrasepsi oral di usia 40-an. Kedua, risiko kanker payudara perlu diseimbangkan dengan manfaat penggunaan kontrasepsi oral (Mendelsohn et al., 2014).

Alat kontrasepsi yang efektif bermanfaat bagi wanita dengan dismenore atau menorrhagia, penggunaan kontrasepsi oral dikaitkan dengan pengurangan substansial dalam risiko kanker ovarium, endometrium, dan kolorektal di kemudian hari. Memang, beberapa perhitungan telah menunjukkan bahwa efek bersih dari penggunaan kontrasepsi oral selama 5 tahun atau lebih adalah sedikit penurunan dalam total risiko kanker. Semakin tinggi risiko berlebih saat wanita memasuki usia 40-an - kanker payudara serta risiko lain yang tidak umum seperti infark miokard dan stroke - menyarankan pertimbangan yang cermat terhadap metode kontrasepsi alternatif seperti kontrasepsi non-hormonal, long-acting, reversibel (mis., IUD) pada kelompok usia ini. Ketiga, data ini menunjukkan bahwa pencarian kontrasepsi oral yang tidak meningkatkan risiko kanker payudara perlu dilanjutkan. Pada 1980-an dan 1990-an, ada beberapa optimisme mengenai pengembangan formulasi yang akan mengurangi risiko seorang wanita kanker payudara, tetapi penelitian kemungkinan ini tampaknya telah terhenti. Akhirnya, studi ini mencontohkan peluang hubungan untuk menggunakan pendekatan “big data” di seluruh populasi untuk mengevaluasi masalah yang sangat penting dengan biaya rendah. Peneliti di negara-negara yang memiliki akses universal ke perawatan kesehatan dan mereka yang memiliki kesepakatan masyarakat untuk hubungan berbagai database lebih mampu melakukan penelitian yang memperjelas risiko dan manfaat dari paparan umum, termasuk obat resep (Off & Here, 2020).

## — BAB XI —

# **KARSINOGEN, KARSINOGENESIS DAN KANKER:STUDI KASUS PADA DIMETHYL BENZANTHRACENE (DMBA)**

### **A. Pendahuluan**

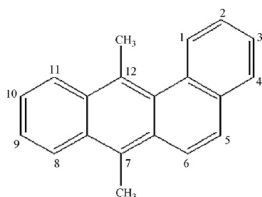
Karsinogen adalah senyawa yang dapat menginisiasi timbulnya kanker (Ades et al., 2014). Karsinogen juga bisa dikatakan sebagai zat-zat yang menyebabkan munculnya perubahan mutasional sel normal menjadi sel kanker. Jenis karsinogen di lingkungan sangat beragam. Paparan sinar UV matahari, asap hasil pembakaran, asap kendaraan, asap rokok, makanan berasap adalah contoh-contoh umum paparan karsinogen di masyarakat (Steward, 2007).

### **B. Jenis Karsinogen (Mendelsohn et al., 2014)**

B.1. Zat-zat karsinogen berdasarkan struktur kerjanya dapat dibagi dalam beberapa golongan antara lain karsinogen kimiawi, virus onkogenik, energi radiasi, agen biologis dan karsinogen lainnya (Shi et al., 2010).

B.2. Berdasarkan sifat ketoksikan pada genom, karsinogen dibagi menjadi dua yaitu bersifat karsinogen genotoksik, misalnya DMBA dan benzopiren, dan karsinogen tak genotoksik. Senyawa DMBA

merupakan salah satu dari senyawa hidrokarbon polisiklik aromatik (PAH) adalah prokarsinogen yang memerlukan konversi metabolik untuk membentuk *ultimate carcinogen*.



Gambar XI-1. Gambar struktur DMBA. Struktur kimia DMBA memiliki 4 cincin aromatik yang berikatan khas struktur PAH dengan tiga atau lebih cincin aromatik dan 2 substituen metil (Gao et al., 2008).

Gambar XI-1 menggambarkan bangunan struktur DMBA. Karsinogen DMBA sudah banyak dipakai sebagai model senyawa karsinogen dalam berbagai penelitian, terutama sebagai senyawa karsinogen untuk eksperimentasi kanker payudara dan kanker kulit pada hewan percobaan (Ugoretz, 2002).

### C. Polisiklik Aromatik Hidrokarbon

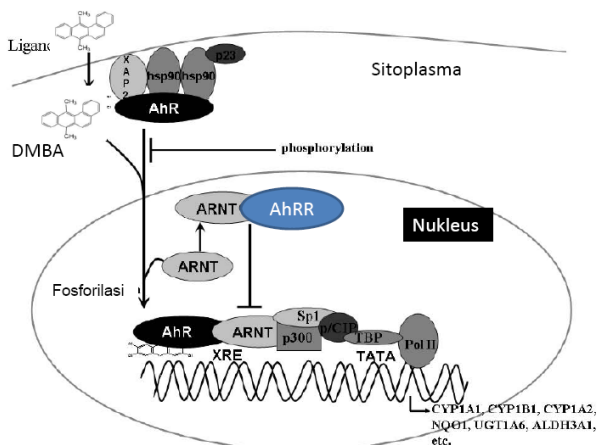
Polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) merupakan polutan lingkungan umum ditemukan di emisi mobil, asap tembakau, arang-kukus makanan, dan jelaga cerobong asap. Senyawa PAH kebanyakan bersifat mutagenik dan karsinogenik pada manusia dan pada hewan uji. Senyawa DMBA, *benzo [a] pyrene*, dan *3-methylcholanthrene* semua karsinogenik pada binatang mengerat (murine). Senyawa PAH, termasuk DMBA, adalah senyawa relatif inert yang dimetabolisme melalui sitokrom P450. Senyawa intermediet metabolic PAH, misalnya DMBA diol epoksida (DMBA-DE), lebih reaktif daripada senyawa induknya, adalah agen yang mengikat DNA dan bersifat mutagenik dan karsinogenik. PAH juga memiliki interaksi dengan sistem kekebalan tubuh. DMBA, benzopiren, dan 3-metil kholantren menyebabkan



kontak alergika bila mengenai kulit. Induksi kontak alergika oleh DMBA membutuhkan keterlibatan sel langerhans dan dimediasi oleh sel T CD8. Mekanisme aktivasi PAH dalam membangkitkan kontak alergika dan autoimunitas melibatkan enzim sitokrom P450 (CYP) maupun mikrosomal epoksida hidrolase (MEH) sebagaimana aktivasi PAH menjadi metabolic mutagenik atau karsinogenik (Shimada & Fujii-Kuriyama, 2004).

Aktivasi DMBA menjadi karsinogen ultimat melibatkan enzim sitokrom P450 (CYP1A1 atau CYP1B1) dan hidroksilase epoksida mikrosomal. Enzim CYP1A1 banyak terdapat pada hepar sedangkan enzim 1B1 banyak terdapat pada jaringan yang peka steroid misalnya mammae, ovarium, serviks dan prostat(Gao et al., 2008).

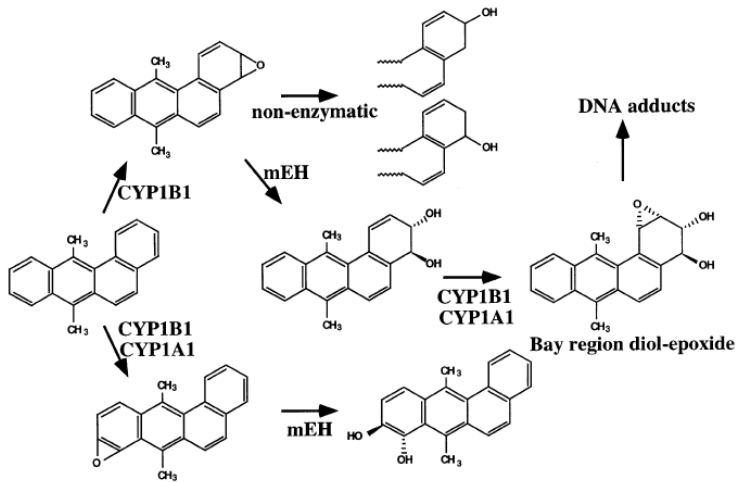
Peningkatan produksi enzim fase I dan fase II untuk metabolisme DMBA terjadi melalui aktivasi reseptor AhR (Gambar XI-2) (Androutsopoulos *et al.*, 2009). Reseptor AhR merupakan faktor transkripsi yang dalam keadaan normal tak aktif karena berikatan dengan protein *X-associated protein 2* (XAP2), protein 23 (P23) dan *heat shock protein 90* (HSP90)(Altmann, 2009) .



Gambar XI-2. Aktivasi AhR. Diagram ini merupakan model dasar peristiwa molekuler setelah masuknya suatu ligan AhR, seperti DMBA, dalam sel(Off & Here, 2020).

Sebagai ligan, DMBA dalam tubuh mengikat AhR yang terletak di sitosol kemudian AhR melepaskan protein XAP2, P23 dan HSP90 dan melakukan translokasi ke inti (Altmann, 2009). Masuknya kompleks DMBA-AhR ke nukleus dihambat oleh reaksi fosforilasi baik dari Ser-12 atau Ser-36 yang merupakan residu dari *Nuklir localization signal* (NLS). Sedangkan fosforilasi residu fosfotirosin dari AhR diperlukan untuk pembentukan AhR fungsional yaitu kompleks antara DMBA-AhR dan Arnt yang terikat pada *xenobiotic responsive element* (XRE). Ikatan dari AhR/Arnt pada kompleks XRE dihambat oleh dimer Arnt/AhRR. Inisiasi transkripsi *genes encoding* untuk fase I dan fase II enzim-enzim pemetabolisme terjadi melalui interaksi beberapa faktor transkripsi seperti Sp1 dan co-aktivator seperti p-300 dan p/CIP, yang akhirnya berikatan dengan TBP (*TATA binding protein*) dan berikutnya sebagian skuens masuk dalam perekrutan RNA polimerase II. Ada sejumlah besar faktor transkripsi lain, *co-activator* dan faktor-faktor transkripsi umum (*General Transcription faktor* (GTFs)) yang terlibat dalam proses peningkatan produksi enzim metabolisme CYP1A1, CYP1B1, CYP1A2, Glutation S transferase (GST), dan lainnya (Mendelsohn et al., 2014).

Enzim fase I dan fase II yang terbentuk akibat aktivasi AhR digunakan untuk proses metabolisme dan detoksikasi DMBA. Metabolisme DMBA oleh CYP1A1/1B1 dapat menghasilkan senyawa antara yang lebih reaktif melalui dua jalur yaitu jalur enzimatik yang melibatkan enzim hidrolase epoksidase mikrosomal dan jalur non enzimatik. Sitokrom merupakan enzim yang mengandung haem, merupakan katalisator berbagai reaksi metabolisme fase I, oksidasi C, N dan S. Enzim CYP merupakan enzim utama pada proses metabolisme fase I sedangkan GST merupakan enzim pada reaksi metabolisme fase II (Omiecinski et al., 2011).



Gambar XI-3. Jalur metabolisme *enzymatic* dan *non-enzymatic* DMBA menjadi DMBA-DE, DMBA dihidrodiol dan senyawa fenolik. Nb. mEH=*microsomal epoxide hydrolase*(Katz et al., 2016)

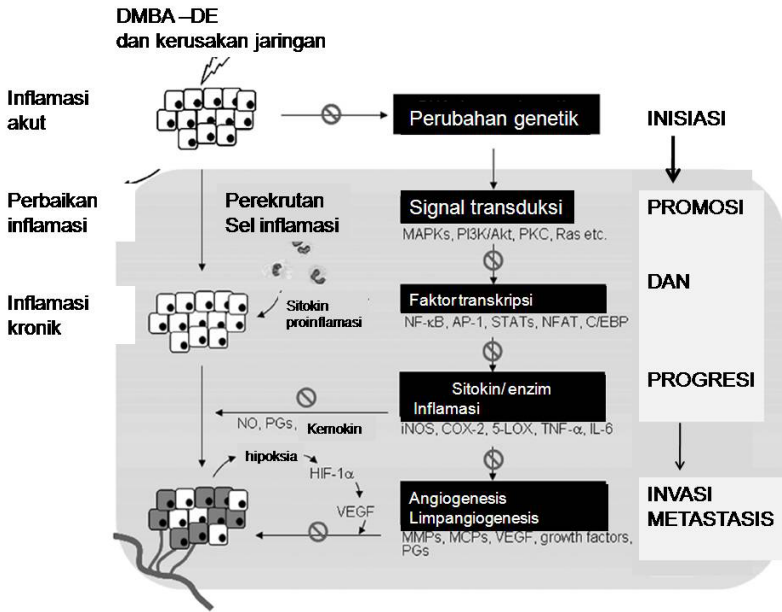
Metabolisme DMBA oleh enzim CYP dan hidrolase berubah menjadi senyawa intermediate reaktif yang merusak DNA, yaitu terbentuknya epoksida dihidrodiol dan kation radikal. Metabolisme DMBA jalur enzimatik baik oleh CYP1A1 atau 1B1 dengan melibatkan enzim hidrolase epoksida mikrosomal menghasilkan senyawa antara berupa epoksida DMBA, DMBA dihidrodiol dan DMBA – DE yang lebih reaktif. Sitokrom P450 mengoksidasi DMBA menjadi DMBA-3,4 epoksida. DMBA 3,4-epoksida kemudian dihidrolisis oleh enzim hidrolase epoksida menjadi metabolit *proximate carcinogen*, yaitu DMBA 3,4-dihidrodiol. DMBA 3,4-dihidrodiol ini kemudian dioksidasi oleh CYP1A1 atau CYP1B1 menjadi suatu karsinogen ultimat, yaitu DMBA-3,4-dihidrodiol-1,2-epoksida (DMBA-DE) yang bersifat elektrofilik. Metabolit DMBA, DMBA-DE dan DMBA 3,4-epoksida bersifat elektrofilik sehingga potensial berikatan deng-

an makromolekul, DNA, peptida maupun protein dengan membentuk *DNA-adduct*. DMBA-DE membentuk *adduct* pada DNA melalui ikatan kovalen yang lebih stabil. Oksidasi DMBA elektron tunggal oleh CYP atau peroksidase membentuk ion karbanium reaktif. Ion karbanium reaktif kemudian berikatan dengan DNA membentuk *adduct* depurinasi yang kurang stabil sehingga mudah mengalami pelepasan basa purin (Gambar XI-3). DMBA 3,4-dihidrodiol secara non enzimatis dipecah menjadi senyawa fenolik (Moorthy et al., 2015).

Aktivitas antioksidan endogen oleh enzim detoksikan melakukan upaya memperkecil pengaruh stress genotoksik DMBA-DE melalui percepatan eliminasi. Aktivasi AhR oleh DMBA disamping memacu produksi enzim metabolic fase I (CYP) yang akan menghasilkan metabolit aktif DMBA-DE juga memacu pengeluaran enzim fase II yang bersifat antioksidatif dan sitoprotektif sebagai detoksikan seperti GST yang akan mempercepat eliminasi metabolit DMBA melalui bantuan glutation. Metabolit aktif DMBA-DE diikat oleh glutation hasil kerja enzim GST sehingga larut dalam air dan kemudian diekskresikan melalui urin (Gao et al., 2007).

## **D. Karsinogenesis**

Karsinogenesis adalah pertumbuhan kanker dari suatu sel normal akibat akumulasi kesalahan genetik, merupakan proses mikroevolusioner berlangsung lama dan melalui berbagai tahapan. Menurut Hanahan & Weinberg karsinogenesis adalah proses multi-tahap yang merupakan proses perubahan genetik sel normal menuju bentuk progresif dan akhirnya menjadi ganas. Menurut King karsinogenesis merupakan suatu proses yang memberikan hasil suatu transformasi sel normal menjadi sel neoplastik yang disebabkan oleh perubahan genetik yang menetap atau mutasi (Off & Here, 2020).



Gambar XI-4. Empat tahapan karsinogenesis, inisiasi, promosi, progresi dan transformasi malignansi(Off & Here, 2020).

Perkembangan sel normal menjadi sel kanker (neoplasma) melalui empat tahapan (Gambar XI-4). Perkembangan sel normal menjadi sel kanker melalui empat tahap yaitu : 1) Tahap inisiasi: DNA dirusak akibat radiasi atau zat karsinogen (radikal bebas). Zat-zat inisiator ini mengganggu proses perbaikan normal, sehingga terjadi mutasi DNA dengan kelainan pada kromosomnya. Kerusakan DNA diturunkan kepada anak-anak sel dan seterusnya. Proses yang terjadi adalah irreversibel yang mengakibatkan perubahan genetik di dalam sel tetapi belum menimbulkan perubahan ditingkat jaringan; 2) Tahap promosi: terjadi perubahan ke arah pra-kanker akibat paparan bahan-bahan promotor, zat karsinogen tambahan (*co-kankerrcinogens*) misalnya paparan asap rokok atau asap kendaraan, yang berulang-ulang dan dalam jangka waktu yang lama sehingga menyebabkan terjadinya

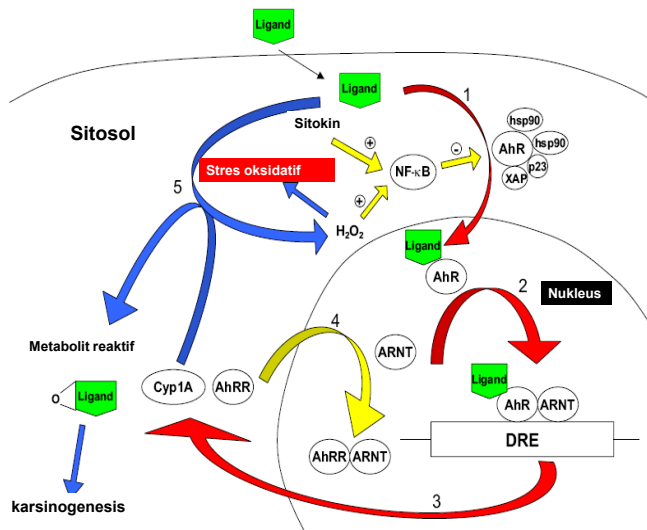
proliferasi sel neoplasma membentuk jaringan hiperplasia atau nodul tumor jinak. Tahap ini reversibel artinya resiko timbulnya kanker akan hilang bila promotornya dihilangkan; 3) Tahap progresif, malignansi dan metastase: telah terjadi pertumbuhan kanker, sudah meluas (invasif), dan beranak sebar ke tempat yang jauh (metastasis). Pada tahap ini terjadi peningkatan jaringan kanker dan terjadi invasi jaringan kanker dari tempat asal (Altmann, 2009).

Kondisi patologis penyebab terjadinya karsinogenesis adalah kejadian yang berhubungan dengan perubahan fungsi onkogen dan tumor-suppresor gen serta kecepatan pembelahan sel neoplastik. Gen supresor *p53* bersama *p21* memegang peran kunci pada penghambatan aktivitas proliferasi neoplasma (gambar). Kegagalan fungsi *p53* dalam memacu apoptosis akibat adanya mutasi pada gen *p53* akan berdampak pada perkembangan neoplasma tunggal menjadi klon dan berikutnya menjadi jaringan tumor. Paparan terhadap bahan karsinogen, radiasi sinar radioaktif, infeksi virus dan stres oksidatif akan meningkatkan kemungkinan terjadinya mutasi yang spesifik baik pada tumor supresor gen maupun onkogen. Ciri patologis yang menunjukkan terjadinya perubahan sel normal menjadi sel neoplastik antara lain adanya ekspresi telomerase, hilang atau berkurangnya fungsi *tumor suppressor gene (p53)* dan meningkat atau dominannya *oncogens (H-Ras)* (Lustgarten et al., 2009).

## **E. Mekanisme Karsinogenesis oleh DMBA**

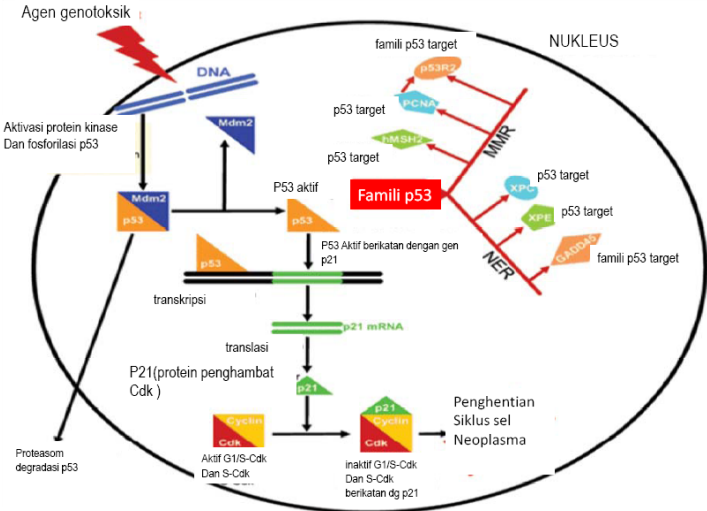
Senyawa DMBA menginisiasi terjadinya karsinogenesis melalui aktivasi reseptor *aryl hydrokankerrbone receptor (AhR)*. Dasar perubahan seluler yang menyebabkan terjadinya karsinogenesis adalah adanya mutasi, akibat berubahnya basa DNA, translokasi, amplifikasi dan delesi (Gambar XI-3) (Shimada & Fujii-Kuriyama, 2004).

Aktivasi AhR oleh DMBA menginisiasi terjadinya karsinogenesis. Skema dasar signaling AhR. 1) Setelah masuk dalam sel, ligan (DMBA) berikatan dengan AhR, protein *chaperone* berdisosiasi dan kompleks AhR-ligand translokasi ke dalam nukleus. 2) Di dalam nucleus kompleks AHR-ligand mengalami heterodimerisasi dengan ARNT dan berikatan dengan *dioxine responsive element* (DRE). 3) Peningkatan laju transkripsi untuk menghasilkan berbagai protein, termasuk subfamili CYP1A dan AhRR. 4) AhRR kembali ke nucleus dan berlaku sebagai inhibitor kompetitif terhadap ARNT yang berdimerisasi dengan AhR, sehingga menjadikan dimer AhRR-ARNT tak aktif dalam transkripsi. 5) CYP1A memetabolisasi *ligand*. Metabolit aktif membentuk *adduct* dengan DNA. Sejalan dengan hal itu juga terbentuk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang mengakibatkan stres oxidative, yang kemudian mengaktifkan faktor NF-κB dan faktor transkripsi antioksidan NrF2. Demikian juga dengan sitokin. NF-κB yang aktif bekerja menghambat AhR dan aktivitas AhR turun yang berujung pada penghambatan produksi CYP1A1(Mendelsohn et al., 2014).



Gambar XI-4. Mekanisme karsinogenesis DMBA melalui AhR (*aryl hidrokanterbon receptor*)(Altmann, 2009)

Mutasi spontan yang terjadi selama proses replikasi DNA berlangsung merupakan hal biasa, tetapi sebagian besar diperbaiki oleh mekanisme sistem perbaikan gen (*DNA repair system*). Pada kondisi patologis mekanisme *DNA repair sytem* tidak berjalan sehingga sel yang mengalami mutasi tetap hidup dan melakukan proliferasi(Moorthy et al., 2015).



Gambar XI-5. Peran p53 dan p21 dalam mengatur siklus sel. Sel neoplasma oleh p53 dan p21 dihentikan siklus selnya dan kemudian apoptosis sehingga tidak berkembang menjadi klon maupun jaringan. Apabila terjadi mutasi pada gen *p53* menyebabkan produk p53 menurun dan berakibat pada penurunan aktivasi mekanisme apoptosis pada sel dengan kerusakan DNA(Moorthy et al., 2015)

### F. Perkembangan Kanker

Sebagian besar jenis kanker berkembang melalui empat tahap (Off & Here, 2020):

- Pada Tahap I, tumor dilokalisasi ke area kecil di dalam organ tempat kanker dimulai.
- Pada Tahap II, kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening di daerah tersebut (kelenjar getah bening adalah struktur berbentuk



kacang dalam sistem limfatik yang menyaring cairan getah bening sebelum dikembalikan ke aliran darah.)

- Pada Tahap III, tumor tersebut adalah lanjut secara lokal (yaitu, tumor kanker telah menyebar ke struktur di sekitarnya).
- Pada Tahap IV, tumor telah menyebar (mis., Tumor kanker telah menyebar ke tempat yang jauh, seperti tulang, hati, atau otak). Untuk sebagian besar jenis kanker, tahapannya ditentukan oleh American Joint Committee on Cancer (AJCC). ([www.cancerstaging.org](http://www.cancerstaging.org).)

## — BAB XII —

# BIOLOGI MOLEKULER KANKER

### A. Pendahuluan

Kanker payudara merupakan pertumbuhan sel yang tidak normal yang berasal dari kelenjar, saluran kelenjar maupun dari jaringan penunjang payudara. Berdasarkan jaringan asal terjadinya, kanker payudara dibedakan menjadi sarkoma dan karsinoma. Kanker payudara yang berasal dari stroma dapat berupa angiosarkoma, fibrosarkoma, liposarkoma, leiomyosarkoma, dan sistosarkoma filoides. Sel sistosarkoma filoides mirip fibroblas, menunjukkan pleomorfisme disertai mitosis dan perubahan stroma dapat sedemikian mencolok. *Angiosarcoma* secara histologis tersusun dari saluran vaskular yang menginfiltrasi ke jaringan lemak di sekitar struktur *mammae* normal. Kanker payudara yang berasal dari jaringan epitelial disebut karsinoma. Kelompok karsinoma pada kanker payudara digolongkan lagi menjadi karsinoma tak invasif dan karsinoma invasif. Karsinoma *non-invasif* *mammae* adalah adenokarsinoma yang berasal dari sel epitel duktus atau kelenjar. Istilah *non-invasif* berarti bahwa sel ganas terbatas pada duktus atau asinus lobulus, tidak terdapat bukti invasi sel tumor yang menembus membran basalis masuk ke jaringan ikat sekitarnya.

Terdapat dua bentuk karsinoma non-invasif, yaitu (1). Karsinoma duktus *in situ*, yaitu kanker mammae yang terjadi pada duktus kecil dan medium dengan ciri sel sitoplasma maupun intinya pleomorfik dan (2). Karsinoma lobuler *in situ*, terutama pada wanita pre-menopause, terdapat pada asinus (yang karenanya disebut lobuler) walaupun dapat juga berkembang mengenai duktus ekstralobularis dan mengganti epitel duktus. Di dalam asinus, sel normal diganti oleh sel yang relatif *uniform*, bersitoplasma jernih tersusun longgar dan non-kohesif. Ukuran asinus secara umum meningkat tetapi bentuk lobulernya tidak berubah. Dikatakan sebagai karsinoma invasif mammae apabila sel tumor payudara telah menembus membran basalis sekeliling struktur mamma dimana mereka tumbuh dan menyebar ke jaringan sekitarnya (Off & Here, 2020).

## **B. Biologi Kanker: Pada kanker mammae**

Sebagaimana sifat sel kanker pada umumnya, sel kanker payudara memiliki ciri atau karakteristik sel kanker sebagaimana digambarkan oleh Hanahan dan Weinberg (Off & Here, 2020), yaitu: (1) mampu mencukupi kebutuhan sinyal pertumbuhannya sendiri; (2) tidak sensitif terhadap sinyal antiproliferatif; (3). mampu menghindari mekanisme apoptosis; (4). memiliki potensi tak terbatas untuk mengadakan replikasi; (5). mampu menginduksi angiogenesis untuk mencukupi kebutuhannya akan O<sub>2</sub> dan nutrisi dan (6). mampu menginvasi jaringan di sekitarnya dan membentuk metastatis.

Hasil penelitian dibidang biologi molekuler mulai dapat menjelaskan fenomena kejadian kanker payudara. Ekspresi onkogen tertentu dan menurunnya ekspresi dan fungsi tumor supresor gen berhubungan dengan kejadian kanker payudara, demikian juga dengan tidak berfungsinya mekanisme perbaikan DNA (DNA repair) dan faktor replikasi. Tetap berkembangnya sel mutan akibat inaktivasi tumor supresor

gen (gen penekan tumor) dan hilangnya mekanisme DNA repair oleh *p53*, merupakan salah satu kunci terjadinya proses karsinogenesis untuk kanker payudara. Sebagai gen induk, *p53* memiliki banyak fungsi antara lain terlibat dalam pengaturan siklus sel, mekanisme apoptosis dan daya survival, *DNA repair*, angiogenesis, faktor transkripsi dan fungsi sub seluler lainnya. Aktivitas *p53* tergantung pada integritas (status mutasi), jumlah gen pengkodennya dan ada tidaknya paparan stressor. Pada sel normal yang tidak terpapar stressor aktivitas *p53* rendah (Steward, 2007).

Protein *p53* berperan menginduksi hambatan pertumbuhan, reparasi DNA dan apoptosis pada respon stress seluler. Mutasi pada gen *p53* menyebabkan hilangnya fungsi DNA repair dan pacuan apoptosis sehingga memacu terjadinya karsinogenesis. Sebagian besar mutasi pada gen *p53* terjadi pada ekson 5-8. Bentuk Arg72 pada *p53* lebih efisien untuk terjadinya apoptosis dibandingkan dengan bentuk Pro72. Gen penekan tumor gen *p53* penting sebagai mediator genotoksik yang representatif memicu lokus yang peka terhadap kanker paru dan mamae. Merokok merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker mamae, karsinogen pada asap rokok secara langsung bekerja pada DNA, yaitu pada gen *p53*. Pengamatan epidemiologis pada tumor deskuamosa, alela Arg sering terjadi mutasi (Off & Here, 2020).

Pada organisme tingkat tinggi dengan struktur yang kompleks, proliferasi, diferensiasi dan daya hidup sel diatur oleh hormone-hormon ekstraseluler, faktor pertumbuhan, dan sitokin. Molekul-molekul tersebut berlaku sebagai ligan bagi reseptor sel dan berkomunikasi dengan nucleus melalui serangkaian lintasan signaling intrasel. Pada kanker gangguan signaling dan aktivitas proliferasi sel dapat terjadi melalui ekspresi berlebihan atau adanya mutasi protoonkogen atau kurangnya ekspresi tumor supresor gen. Gen *H-Ras* merupakan salah satu protoonkogen dari golongan protein G dengan fungsi sangat luas

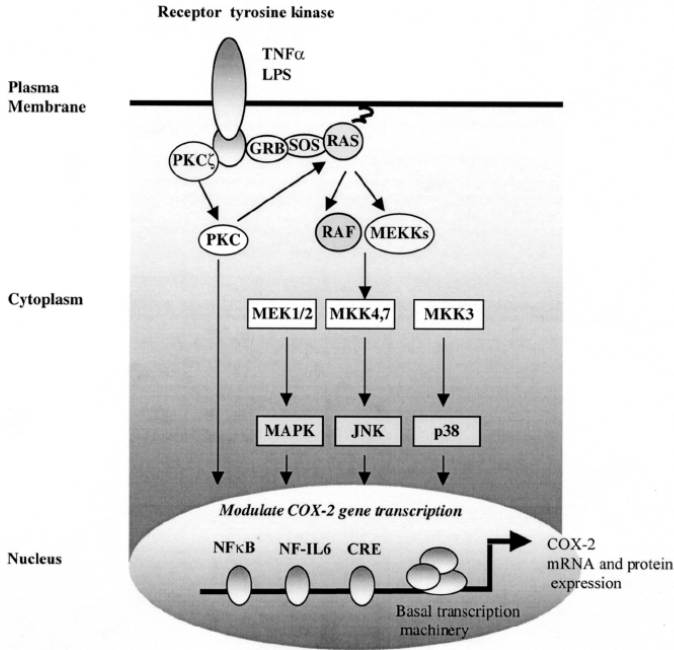
pada jejaring lintasan signaling intrasel terutama dalam pengaturan diferensiasi dan proliferasi sel. Mutasi pada gen *H-Ras* berhubungan dengan tumorigenesis akibat hiperproliferasi neoplasma (Mendelsohn et al., 2014).

Mutasi onkogen famili *Ras* ditemukan di lebih dari 30% kasus kanker pada manusia. Peningkatan kadar H-Ras terjadi pada kanker payudara primer. Ekspresi *Ras p21* meningkat pada kanker payudara yang ganas (63 - 83%). Gen *H-Ras* mengkode satu atau lebih protein yang mempunyai kemampuan sebagai pengatur proliferasi dan kehidupan sel. Protein Ras merupakan protein membran yang berikatan dengan GTPase, ketika mengalami mutasi, hilang kemampuannya untuk memproses GTP menjadi komponen yang aktif. Jalur signaling Ras dapat diaktivasi oleh faktor pertumbuhan (*growth faktor*) atau nutrien dari lingkungan. Aktivasi lintasan signaling Ras diperlukan pada pengaturan metabolisme, pertahanan hidup sel, pacuan proliferasi dan perkembangan sel. Gen *H-Ras* juga memberikan kontribusi bagi kelangsungan mutagenesis. Jalur signaling RAS berfungsi untuk transduksi signal dari luar sel (ekstrasel) dengan target di dalam sel (intrasel). Peptida pada mutasi *ras* dapat menginduksi proliferasi sel T secara *in vitro*. Gen *H-Ras* yang terdapat pada onkogen berbeda dengan gen normal, dimana pada onkogen terjadi mutasi titik pada satu asam amino posisi 12, 13 atau 61.

Telah dibuktikan secara epidemiologi maupun laboratorik adanya ekspresi berlebihan *COX-2* pada berbagai karsinoma. Ekspresi *COX-2* berhubungan dengan kejadian kanker dan derajat keganasan. Siklooksigenase – 2 merupakan salah satu enzim yang terlibat pada pengaturan metabolisme arakhidonat menjadi prostaglandin. Produk utama *COX-2* adalah prostaglandin E2 (PGE2). Peningkatan kadar prostaglandin terbukti berhubungan dengan peningkatan kejadian

kanker, jeleknya prognosis paskanker bedah dan peningkatan kejadian metastasis.

### Reseptor Tirosin kinase



Gambar XII-1. Lintasan transduksi signal tirosin kinase, Ras, aktivasi gen *COX-2* dan respon inflamasi(Plenchette et al., 2015).

Nb. CRE=kankerMP response element; NF $\kappa$ B=Nuclear Faktor-KappaB; NF-IL6=Nuclear faktor for IL-6; PKC=protein kinase C; GRB=Growth faktor receptor-bound protein; SOS=Son of Sevenless;MEK=MAPKinase kinase; MAPK=mitogen-activated protein kinase; MKK= MAPKkinase kinase

Tingginya kadar PGE2 berhubungan dengan kejadian metastasis. Secara laboratorik terbukti bahwa tingginya kadar prostaglandin berhubungan dengan peningkatan kadar tromboksan A2, aktivasi *inducible nitric oxide sintase* (iNOS) endotel vascular dalam menghasilkan senyawa NO (*nitric oxide*) dan neovaskularisasi.

Ekspresi COX-2 pada Her-2 positif kanker mammae lebih besar dari Her-2 negatif kanker mammae. Pemberian agen penghambat COX-2, termasuk yang berasal dari herbal (kurkumin, kurkuminod, resveratrol) terbukti menekan kejadian kanker (Off & Here, 2020).

### **C. Hormon dan Kanker**

Pengaruh estrogen terhadap kejadian kanker payudara juga sudah banyak diteliti secara epidemiologis. Estrogen dapat memacu ekspresi gen-gen yang berperan dalam *cell cycle progression*, seperti *Cyclin D1*, *cyclin dependence kinase 4* (CDK 4), *Cyclin E* dan CDK 2 . Aktivasi reseptor estrogen berperan dalam mengaktifasi beberapa onkoprotein seperti Ras, *Myc*, dan *Cyclin D1*. Aktivasi onkoprotein ini menyebabkan adanya pertumbuhan berlebih melalui aktivasi onkoprotein yang lain seperti p13K, Akt dan ERK. Protein *Myc* merupakan protein faktor transkripsi yang penting untuk pertumbuhan, sedang *Cyc D1* merupakan protein penting dalam kelangsungan *cell cycle progression* sehingga adanya aktivasi tersebut akan mengakibatkan perkembangan kanker yang dipercepat. Disamping itu estrogen berperan pada penstabilan keberadaan protein *Myc*. Protein *Myc* ini sendiri berfungsi dalam menghambat kemampuan CKI<sup>K</sup> untuk menghambat Cdk 2, padahal komplek *Cyclin E*-Cdk 2 bertanggung jawab pada proses transisi sel dari fase G<sub>1</sub> memasuki fase S . Penggunaan anti estrogen (*tamoxiphene*) dapat mencegah tumorigenesis atau mengurangi progresifitas kanker payudara (Off & Here, 2020).

### **D. Imunitas dan Kanker**

Inflamasi yang diinduksi oleh autoantibodi diduga merupakan penyebab berbagai kerusakan organ pada penyakit autoimun dan pembentukan neoplasma jaringan kanker. Paparan *xenobiotic* DMBA berhubungan dengan peningkatan kejadian penyakit autoimun dan

kanker di masyarakat, akibat stres genotoksik dan terbentuknya autoantibodi. Gen *Foxp3* terdapat pada kromosom X, merupakan anggota dari “*the forkhead-box/winged-helix transcription factor family*”, diduga bertanggung jawab pada penyakit autoimun yang terkait dengan gen X baik pada manusia maupun mencit. *FOXP3* tersusun atas beberapa domain fungsional antara lain domain represor yaitu ZF dan LZ serta domain *fork-head* (FKH). Domain represor terletak pada *region N-terminal FOXP3* dan digunakan sebagai penekan atau penghambat *Nuclear Factor of Activated T cells* (NFAT), yang beraktivitas sebagai mediator transkripsi. Mutasi domain LZ berhubungan dengan dimerisasi atau fungsi represor FOXP3 pada sel T dan menentukan kualitas respon imun terhadap autoimunitas dan neoplasma dari karsinogenesis akibat paparan *xenobiotic* (Vojdani & Erde, 2006) (Wing et al., 2019).

Lokus *FOXP3* terdapat pada sel Treg dan jaringan limfoid lainnya. Pada penderita *scurfy* dimana gen *FOXP3* mengalami mutasi ternyata *FOXP3* juga diekspresikan pada jaringan di luar sistem limfa. Teknik Imunohistokimiawi dan real-time PCR mampu menunjukkan bahwa *FOXP3* juga diekspresikan oleh sel epitel mammae, sel epitel saluran pernafasan, dan sel epitel prostat, tetapi tidak demikian untuk di jantung, hepar dan saluran pencernaan. Pada manusia, *FOXP3* diekspresikan pada epitel jaringan mammae normal tetapi tidak diekspresikan pada kebanyakan kanker mammae (Saleh & Elkord, 2020).

Sebagai anggota faktor transkripsi, *Foxp3* bersama dengan *NFAT* berfungsi sebagai master regulator dalam perkembangan dan fungsi sel Treg. Selain itu, *FOXP3* juga sebagai *tumor supresor gen X-linked* yang secara langsung mempengaruhi dua onkogen yaitu *HER2/ErbB2* dan *SKP2* dimana *FOXP3* berfungsi merepresi aktivitas transkripsi onkogen *HER-2/ErB2* dan *SKP* untuk menghambat pertumbuhan sel kanker mammae. Telah dibuktikan pada mencit yang



mengalami mutasi heterozigot gen *FOXp3*, perkembangan secara spontan menjadi karsinoma mammae lebih besar dan tampaknya mutasi ini yang bertanggung jawab dengan kejadian kanker mammae tersebut. Pada insidensi kanker mammae di masyarakat kebanyakan penderita juga mengalami mutasi pada *FOXp3* dan mutasi pada gen ini pula yang diduga berhubungan dengan kenaikan insidensi kanker mammae di masyarakat. Hasil analisis pada kanker mammae menunjukkan peranan gen *FOXp3* pada kejadian dan perkembangan kanker mammae pada manusia. Pertama, *FOXp3* merupakan regio delesi terendah pada kanker mammae. Kedua, suatu proporsi mutasi somatic tinggi pada *FOXp3* telah diidentifikasi pada kanker mammae dan kebanyakan mutasi dihasilkan dari pertukaran tempat asam amino. Delesi dan mutasi pada lokus gen *FOXp3* berhubungan dengan peningkatan kadar HER-2 dan SKP2. Ketiga, hampir 80% penderita kanker mammae jaringan mamaenya bersifat “*down-regulation*” pada gen *FOXp3* jika dibandingkan dengan jaringan mammae normal. Dari data-data ini disimpulkan bahwa *FOXp3* diindikasikan sebagai tumor *supresor gen X-Linked* untuk kanker mammae (Mattes et al., 2003) (Dranoff, 2011).

## — BAB XIII —

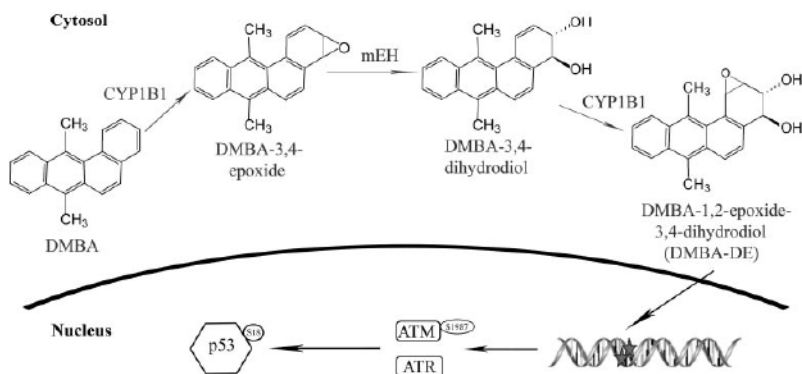
# RADIKAL BEBAS, STRES GENOTOKSIK, DAN KANKER

### A. Pendahuluan

Stres genotoksik adalah respon seluler sebagai akibat adanya kerusakan gen (DNA) oleh karena faktor eksternal misalnya karsinogen ataupun faktor internal misalnya radikal aktif (Altmann, 2009). Stres genotoksik dapat menyebabkan terjadinya perubahan genetik. Sel mamalia memiliki komponen biokimiawi sebagai sistem pertahanan untuk mempertahankan integritas sel dari adanya stresor baik dari dalam maupun luar sel. Sel kanker disamping memiliki ciri fenotip sel berbeda dengan sel normal yaitu kemampuan membelah tak terbatas, tak tergantung faktor pertumbuhan dan resisten terhadap faktor penghambat pertumbuhan serta kebal terhadap program apoptosis, salah satu karakter menonjol yang dimiliki sel kanker adalah adanya ketidakstabilan genomik. Ketidakstabilan genomik terjadi oleh karena sel kanker tersebut kehilangan kemampuannya untuk menjaga integritas genom, sehingga genom pada sel kanker kemampuannya untuk mengalami mutasi jauh meningkat (Ugoretz, 2002).

## B. Metabolisme DMBA dan stres genotoksik

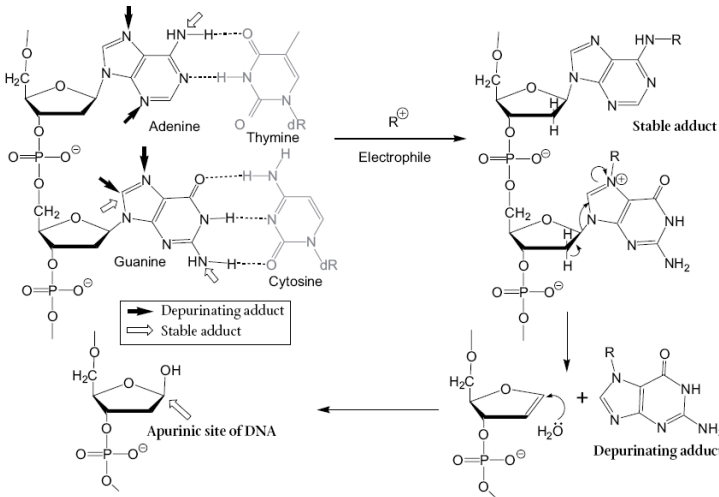
Hasil metabolisme DMBA oleh CYP (1A1, 1B1) dan *microsomal epoxide hydrolase* (EH) menghasilkan senyawa yang bersifat genotoksik yaitu DMBA-DE sebagai agen alkilator yang mampu berikatan dengan DNA membentuk *DNA-adduct* (Gambar XIII-1). Senyawa – senyawa pengalkilasi, misalnya senyawa PAH, adalah senyawa-senyawa organik yang bersifat lipofilik, dengan aktivasi melalui proses metabolisme PAH dapat berubah menjadi senyawa antara yang lebih aktif yang bersifat elektrofilik sehingga dapat berikatan dengan makromolekul antara lain DNA (*p53*, *H-Ras* dan *FOXp3*), RNA dan protein (Shimada & Fujii-Kuriyama, 2004).



Gambar XIII-1. Mutasi pada gen *p53* oleh metabolit DMBA, *DMBA-1,2-epoxide-3,4-dihydrodiol* (Shimada & Fujii-Kuriyama, 2004).

Hasil penelitian membuktikan bahwa metabolit DMBA-DE lebih bersifat genotoksik jika dibandingkan bentuk radikal kation. Adanya perubahan struktur DMBA menjadi bentuk DMBA-DE yang bersifat elektrofilik, DMBA-DE kemudian dapat berikatan dengan nukleofilik membentuk *DNA-DE adduct*. Bentuk epoksida dihidrodiol dapat mengikat gugus amino eksosiklik dari basa purin DNA secara

kovalen menjadi bentuk *adduct* yang stabil, sedangkan bentuk kation radikal akan mengikat N<sub>7</sub> atau C<sub>8</sub> purin menjadi bentuk *adduct* tidak stabil dengan mengalami depurinisasi menjadi DNA apurinik (Gambar XIII-1) (Shimada & Fujii-Kuriyama, 2004).



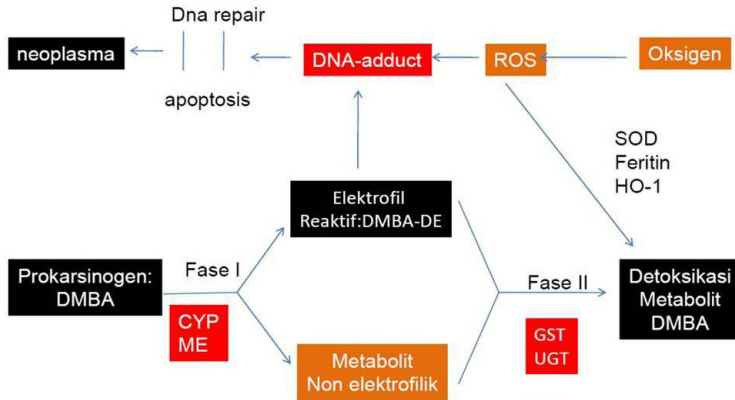
Gambar XIII-2. Struktur DNA, lokasi pembentukan adduct dengan DMBA-DE dan mekanisme depurinisasi DNA(Akbari et al., 2020).

Sel dengan DNA bermutasi berkembang menjadi neoplasma (sel mutan), apabila neoplasma berkembang maka menjadi jaringan tumor atau kanker. Dari dua jalur aktivasi DMBA tersebut, secara *in vitro*, jalur epoksida dihidrodiol yang paling bertanggung jawab terhadap inisiasi kanker oleh karsinogenesis DMBA daripada bentuk kation radikal. Pembentukan *adduct* oleh epoksida dihidrodiol lebih stabil, walaupun tidak menutup kemungkinan jalur kation radikal juga mampu memacu terjadinya karsinogenesis melalui mekanisme stres oksidatif. Mutasi dari onkogen *H-ras-1* pada kodon 61 ditemukan pada kanker payudara dan kanker kulit dari hewan percobaan yang diinduksi DMBA(Prince et al., 2006).

Stres oksidatif terjadi oleh karena adanya ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan dalam sel. Radikal bebas intrasel berlebihan menyebabkan stres genotoksik (van Koppen et al., 2018). Adanya ledakan oksidatif pada mitokhondria akibat meningkatnya metabolisme seluler karena meningkatnya aktivitas sel makrofag dapat menghasilkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) antara lain *reactive oxygen intermediates* (ROI). Senyawa ROS yang terbentuk akibat ledakan oksidatif tersebut kemudian dapat membangkitkan iNOS dan kemudian memacu pembentukan NO (*Nitric Oxide*) salah satu bagian dari *nitric oxide superfamily* (NOS). Dalam jumlah yang tidak berlebihan senyawa nitrat oksida (NO) maupun ROS memegang peran fisiologis penting pada proses signaling dalam sel. Senyawa ROS meliputi radikal hidroksi reaktif (OH), anion radikal superoksida, dan hidrogen peroksida non radikal. Senyawa ROS memiliki kemampuan untuk memodifikasi berbagai komponen biomolekuler seluler, meliputi DNA, lipid, protein, dan RNA. Kelebihan senyawa ROS dapat berakibat buruk karena dapat menjadi karsinogen, memfasilitasi mutagenesis, promosi, dan progresi tumor (Gambar XIII-2).

### **C. Peranan GST dalam metabolisme dan detoksifikasi DMBA**

Enzim *glutathione S-transferase* (GST) merupakan enzim fase II dalam metabolisme yang mampu mendetoksifikasi senyawa asing, senobiotika, atau karsinogen. Enzim (GSTs) adalah protein dimerik sitosol yang terlibat pada detoksifikasi seluler sebagai katalis konjugasi *glutathione* (GSH) dengan agen alkilator endogen maupun senobiotik, termasuk karsinogen PAH. Peningkatan kadar dan aktivitas GST dapat menekan proses karsinogenesis akibat metabolit ultimat DMBA melalui detoksikasi (Katz et al., 2016).

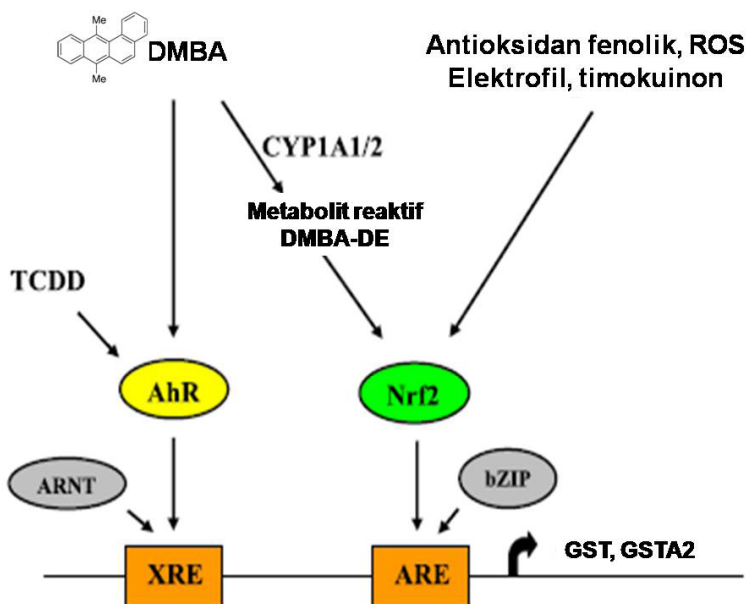


Gambar XIII-3. Mekanisme enzim fase II (GST) dalam menghambat pembentukan *DNA-adduct* pada karsinogenesis dengan merubah karsinogen ultimat menjadi produk detoksikasi (Shimada & Fujii-Kuriyama, 2004)

Pada fase pertama metabolisme DMBA, gugus polar dimasukkan ke dalam molekul DMBA oleh CYP, dimana hal ini meningkatkan kelarutan senyawa DMBA dalam air. Hasil metabolisme tahap pertama, metabolit menjadi senyawa antara yang lebih reaktif dan bersifat lebih polar, yaitu DMBA-DE. Fungsi utama fase ini sebenarnya adalah untuk mengubah DMBA menjadi substrat yang sesuai untuk metabolisme fase II. Mekanisme metabolisme prokarsinogen DMBA menjadi ultimat DMBA sampai terbentuknya *dna-adduct* disajikan pada Gambar XIII-3(Shimada & Fujii-Kuriyama, 2004)(Altmann, 2009).

Pada reaksi fase II, senyawa yang telah diubah akan dikombinasikan dengan substrat endogen untuk menghasilkan produk konjugasi yang larut dalam air sehingga mudah diekskresikan. Metabolit reaktif (DMBA-DE) dapat diikat oleh enzim *UDP-glucuronosyltransferase* (UGT) atau sulfotransferase (SULT) sehingga menjadi metabolit yang larut dalam air dan mudah dieskresikan lewat ginjal atau

dirubah menjadi empedu atau diikat oleh GST yang kemudian dapat dirubah menjadi senyawa yang lebih sederhana dan mudah diekskresi (Shimada & Fujii-Kuriyama, 2004). Salah satu mekanisme yang berpengaruh terhadap karsinogenesis DMBA adalah kemampuan DMBA untuk mempengaruhi produksi enzim GST (Gambar XIII-4). Pemberian DMBA sebelum dan selama fase inisiasi mampu meningkatkan aktivitas dan produksi enzim glutation. Dengan demikian detoksifikasi metabolit DMBA-DE (*epokside*) akan meningkat dan dapat diekskresikan dalam bentuk merkapturat ke dalam urin atau feses sehingga pembentukan *DNA-adduct* berkurang (Pratt et al., 2011).



Gambar XIII-4. Mekanisme peningkatan produksi enzim GST melalui pengaturan ekspresi gen *GST* yang diaktivasi oleh dua enhancer XRE dan ARE (Atia et al., 2014).

Aktivitas enzim GST dipengaruhi oleh faktor endogen maupun eksogen. Meskipun metabolisme secara umum merupakan reaksi detoksifikasi tetapi tidak selamanya demikian. Pada beberapa kasus metabolisme suatu senyawa, produk intermediet atau produk akhir-

nya dapat bersifat lebih toksik dibandingkan dengan senyawa aslinya sebagaimana terjadi pada senyawa DMBA dan PAH pada umumnya. Pada tikus betina yang masih virgin pemberian DMBA 75 mg/kg p.o. dosis tunggal terbukti dapat menurunkan ekspresi gene *glutation sintetase* . Sebaliknya pemberian glutamin, curcumin, katekin maupun sitosan dapat menghambat proses karsinogenesis melalui peningkatan produksi dan aktivitas glutation (Altmann, 2009).

Keseimbangan antara aktivitas sitokrom dalam memetabolisir karsinogen dengan konjugasi metabolit DMBA oleh enzim konjugator merupakan titik kritis pada pembentukan kanker. Sitokrom P450 dan enzim pengkonjugasi, misalnya mikrosomal epoksida hidrolase, GST, dan UGT, memegang peran penting pada metabolisme karsinogen dan penentu pada tahapan awal karsinogenesis. Polimorfisme gen penyandi enzim pendetoksifikasi misalnya *CYP1A1*, *CYP1B1*, *CYP1A2*, *N-asetil transferases* (eg, *NAT1*, *NAT2*), mikrosomal epoksida hidrolase, katekol O-metiltransferase, *GSTs* (eg, *GSTA1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*), *UGTs* (eg, *UGT1A1*, *UGT1A6*, *UGT2B7*, *UGT2B15*), and *SULT* (eg, *SULT1A2*) mengakibatkan peningkatan insidensi kanker (Na & Surh, 2008).



## REFERENSI

- Abou Assi, R., Darwis, Y., Abdulbaqi, I. M., Khan, A. A., Vuanghao, L., & Laghari, M. H. (2017). Morinda citrifolia (Noni): A comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities, and clinical trials. *Arabian Journal of Chemistry*, *10*(5), 691–707. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.06.018>
- Ades, F., Zardavas, D., Aftimos, P., & Awada, A. (2014). Anticancer drug development. In *Current Opinion in Oncology* (Vol. 26, Issue 3). <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000076>
- Ahsan, A. (2014). *Bunga Rampai Fakta Tembakau dan Permasalahannya di Indonesia 2014*. Tobacco Control Support Center - IAKMI.
- Akbari, A., Majd, H. M., Rahnema, R., Heshmati, J., Morvaridzadeh, M., Agah, S., Amini, S. M., & Masoodi, M. (2020). Cross-talk between oxidative stress signaling and microRNA regulatory systems in carcinogenesis: Focused on gastrointestinal cancers. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *131*, 110729. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110729>
- Akrom, & Mustofa. (2017). Black cumin seed oil increases phagocytic activity and secretion of IL-12 by macrophages. *Biomedical Research (India)*, *28*(12).
- Altmann, K.-H. (2009). Cancer Chemotherapy: Basic Science to the Clinic. By Rachel Airley. In *ChemMedChem* (Vol. 4, Issue 12). <https://doi.org/10.1002/cmdc.200900323>
- Amalia Putri, D., Mirani, E., & DMashoedi, I. (n.d.). *PROSIDING SEMNAS HERBS FOR CANCER FK UNISSULA EFEK SITOTOKSIK EKSTRAK BIJI JINTEN HITAM (Nigella sativa .L)*

*TERHADAP SEL HELA THE CYTOTOXIC EFFECT OF BLACK CUMIN (Nigella sativa .L) ON HELA CELLS.*

- Ambarsari, L., & Nurcholis, W. (2017). POTENSI ANTIKANKER NANOPARTIKEL EKSTRAK KURKUMINOID TEMULAWAK TERHADAP SEL LINE KANKER SERVIKS THE ANTI-CANCER POTENTIAL OF TEMULAWAK CURCUMINOIDS EXTRACTS NANOPARTICLES AGAINST CERVICAL CANCER LINE CELLS. In *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal* (Vol. 2, Issue 1).
- Antonio Kato da Silva, B., Schettert Silva, I., Martins Pereira, D., Dutra Aydos, R., de Tarso Camillo de Carvalho, P., & Gonçalves Facco, G. (2007). Experimental model of pulmonary carcinogenesis in Wistar rats 1 Modelo experimental de carcinogênese pulmonar em ratos Wistar. In *Acta Cirúrgica Brasileira* (Vol. 16).
- Arnett, D. K., & Claas, S. A. (2017). Introduction to Epidemiology. In *Clinical and Translational Science: Principles of Human Research: Second Edition* (Issue 2). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802101-9.00004-1>
- Atia, A., Alrawaiq, N., & Abdullah, A. (2014). A review of NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1 (NQO1); A multifunctional antioxidant enzyme. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 4(12), 118–122. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2014.41220>
- Bergh, K. (2011). *Oral Complications To Head and Neck Cancer Therapy*.
- Bosch, F. X., Tsu, V., Vorsters, A., Van Damme, P., & Kane, A. M. (2012). Reframing cervical cancer prevention. Expanding the field towards prevention: Of human papillomavirus infections and related diseases. In *Vaccine* (Vol. 30, Issue SUPPL.5). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.090>
- Carter, B. D., Abnet, C. C., Feskanich, D., Freedman, N. D., Hartge, P., Lewis, C. E., Ockene, J. K., Prentice, R. L., Speizer, F. E., Thun, M. J., & Jacobs, E. J. (2015). Smoking and Mortality-Beyond

- Established Causes. *New England Journal of Medicine*, 372(7), 631–640. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1407211>
- Choukrallah, M. A., Sewer, A., Talikka, M., Sierro, N., Peitsch, M. C., Hoeng, J., & Ivanov, N. V. (2018). Epigenomics in tobacco risk assessment: Opportunities for integrated new approaches. *Current Opinion in Toxicology*, 11–12, 67–83. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2019.01.001>
- Darmawan, W., Farida, R., & Redjeki, S. (2019). The effect of nigella sativa (Black cumin) seed extract on candida albicans viability. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(1), 88–91. <https://doi.org/10.22159/ijap.2019.v11s1.199>
- Dietrich, M., Block, G., Norkus, E. P., Hudes, M., Traber, M. G., Cross, C. E., & Packer, L. (2003). *Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase -tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes 1 – 3*. 160–166.
- Dranoff, G. (2011). *Cancer Immunology and Immunotherapy: 344*.
- Fathima, M., Najeeb, S., Fatima, S., Khalid, S. M., Nikhat, S. R., & Rao, R. C. (2018). a Prospective Observational Study on Risk Factors and Management of Stroke At a Tertiary Care Teaching Hospital. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 10(6), 45. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2018v10i6.24983>
- Flouris, A. D., Metsios, G. S., Carrillo, A. E., Jamurtas, A. Z., Gourgoulianis, K., Kiropoulos, T., Tzatzarakis, M. N., Tsatsakis, A. M., & Koutedakis, Y. (2009). Acute and short-term effects of secondhand smoke on lung function and cytokine production. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179(11), 1029–1033. <https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1920OC>
- Gao, J., Lauer, F. T., Mitchell, L. A., & Burchiel, S. W. (2007). Microsomal epoxide hydrolase Is required for 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) - Induced immunotoxicity in mice.

- Toxicological Sciences*, 98(1), 137–144. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm089>
- Gao, J., Mitchell, L. A., Lauer, F. T., & Burchiel, S. W. (2008). *p53 and ATM / ATR Regulate 7, 12-Dimethylbenz [ a ] anthracene-Induced Immunosuppression*. 73(1), 137–146. <https://doi.org/10.1124/mol.107.039230.DMBA>
- Gao J1, Mitchell LA, Lauer FT, B. S. (2008). p53 and ATM/ATR regulate 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced immunosuppression. *Mol Pharmacol.*, 73(1), 137–146.
- Goode, P. (2005). *MOLECULAR CARCINOGENESIS AND THE MOLECULAR BIOLOGY OF HUMAN CANCER*.
- Gu, Q., Hu, C., Chen, Q., Xia, Y., Feng, J., & Yang, H. (2009). Development of a rat model by 3,4-benzopyrene intra-pulmonary injection and evaluation of the effect of green tea drinking on p53 and bcl-2 expression in lung carcinoma. *Cancer Epidemiology*, 32(5–6), 444–451. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2009.04.002>
- Hang, B., Wang, P., Zhao, Y., Chang, H., Mao, J.-H., & Snijders, A. M. (2020). Thirdhand smoke: Genotoxicity and carcinogenic potential. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, 6(1), 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2019.08.002>
- Hansen, H. (n.d.). *Lung Cancer Second Edition Textbook of Second Edition Second Edition*. [www.informahealthcare.com](http://www.informahealthcare.com)
- Hernán, M. A., Olek, M. J., & Ascherio, A. (2001). Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 154(1), 69–74. <https://doi.org/10.1093/aje/154.1.69>
- Hernandez, R., Lash, J. P., Burrows, B., Wilund, K. R., Mattix-Kramer, H. J., Peralta, C., Durazo-Arvizu, R. A., Talavera, G. A., Penedo, F. J., Khambaty, T., Moncrieft, A. E., Chen, J., & Daviglius, M. L. (2019). The association of positive affect and cardiovascular health in Hispanics/Latinos with chronic kidney disease: Results

- from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Preventive Medicine Reports*, 15(May), 100916. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100916>
- HIDAYAT, S. H., CHATCHAWANKANPANICH, O., & AIDAWATI, N. O. O. R. (2008). Molecular Identification and Sequence Analysis of Tobacco Leaf Curl Begomovirus from Jember, East Java, Indonesia. *HAYATI Journal of Biosciences*, 15(1), 13–17. <https://doi.org/10.4308/hjb.15.1.13>
- Hidayati, T., Akrom, Indrayanti, & Sagiran. (2019). Chemopreventive effect of black cumin seed oil (BCSO) by increasing p53 expression in dimethylbenzanthracene (DMBA)-induced Sprague Dawley rats. *Research Journal of Chemistry and Environment*, 23(8).
- Hidayati, Titiek, & Akrom, A. (2019). Black cumin seed oil increase leucocyte and CD4Thelper number in sprague-dawley rats induced with dimethylbenzanthracene. *Int. J. Public Health Sc*, 8(2), 238–245. <https://doi.org/10.11591/ijphs.v8i2.17930>
- Hulma, M. A., Basyar, M., & Mulyani, H. (2014). Hubungan Karakteristik Penderita dengan Gambaran Sitopatologi pada Kasus Karsinoma Paru yang Dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 6.
- IAKMI, T. (2020). *Atlas Tembakau Indonesia Tahun 2020*. 33. <http://www.tcsc-indonesia.org/wp-content/uploads/2020/06/Atlas-Tembakau-Indonesia-2020.pdf>
- Iqbal, M., Fan, T. ping, Watson, D., Alenezi, S., Saleh, K., & Sahlan, M. (2019). Preliminary studies: the potential anti-angiogenic activities of two Sulawesi Island (Indonesia) propolis and their chemical characterization. *Heliyon*, 5(7), e01978. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01978>
- Jacobstein, R., & Polis, C. B. (2014). Progestin-only contraception: Injectables and implants. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 28(6), 795–806. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.05.003>

- Jernigan, V. B. B., Williams, M., Wetherill, M., Taniguchi, T., Jacob, T., Cannady, T., Grammar, M., Standridge, J., Fox, J., Wiley, A. D., Tingle, J. A., Riley, M., Spiegel, J., Love, C., Noonan, C., Weedn, A., & Salvatore, A. L. (2018). Using community-based participatory research to develop healthy retail strategies in Native American-owned convenience stores: The THRIVE study. *Preventive Medicine Reports*, *11*(June), 148–153. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2018.06.012>
- Jhee, J. H., Joo, Y. S., Kee, Y. K., Jung, S. Y., Park, S., Yoon, C. Y., Han, S. H., Yoo, T. H., Kang, S. W., & Park, J. T. (2019). Secondhand smoke and CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *14*(4), 515–522. <https://doi.org/10.2215/CJN.09540818>
- Kalkhoran, S., Benowitz, N. L., & Rigotti, N. A. (2018). Prevention and Treatment of Tobacco Use: JACC Health Promotion Series. *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(9), 1030–1045. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.036>
- Katz, I. S. S., Albuquerque, L. L., Suppa, A. P., da Silva, G. B., Jensen, J. R., Borrego, A., Massa, S., Starobinas, N., Cabrera, W. H. K., De Franco, M., Borelli, P., Ibañez, O. M., & Ribeiro, O. G. (2016). 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene-induced genotoxicity on bone marrow cells from mice phenotypically selected for low acute inflammatory response. *DNA Repair*, *37*, 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2015.11.006>
- Kaur, J., Sharma, M., Sharma, P. D., & Bansal, M. P. (2010). Antitumor Activity of Lantadenes in DMBA/TPA Induced Skin Tumors in Mice: Expression of Transcription Factors. *American Journal of Biomedical Sciences*, *2*(1), 79–90. <https://doi.org/10.5099/ajb100100079>
- Kelley, M. R. (2012). DNA repair in cancer therapy. In *DNA Repair in Cancer Therapy*. <https://doi.org/10.1016/C2010-0-66158-X>

- Kemenkes RI. (2019). Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2019. In *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia* (Vol. 42, Issue 4).
- Kementerian Kesehatan RI. (2015). *Situasi Penyakit Kanker*. <https://doi.org/10.1007/s12480-018-0030-x>
- Kementerian Kesehatan RI. (2017). *Panduan Penatalaksanaan Kanker Paru*. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Khor, K. Z., Lim, V., Moses, E. J., & Abdul Samad, N. (2018). The in Vitro and in Vivo Anticancer Properties of Moringa oleifera. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2018*. <https://doi.org/10.1155/2018/1071243>
- Kleinbaum, D. G., Sullivan, K. M., & Barker, N. D. (2007). A pocket guide to epidemiology. In *A Pocket Guide to Epidemiology*. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-45966-0>
- Laudico, A., Redaniel, M. T. M., Mirasol-Lumague, M. R., Mapua, C. A., Uy, G. B., Pukkala, E., & Pisani, P. (2009). Epidemiology and clinicopathology of breast cancer in Metro Manila and Rizal Province, Philippines. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 10*(1), 167–172.
- Liao, C. Y., Chen, Y. J., Lee, J. F., Lu, C. L., & Chen, C. H. (2012). Cigarettes and the developing brain: Picturing nicotine as a neuroteratogen using clinical and preclinical studies. *Tzu Chi Medical Journal, 24*(4), 157–161. <https://doi.org/10.1016/j.tcmj.2012.08.003>
- Lin, Y. C., Chang, Y. H., Yang, S. Y., Wu, K. D., & Chu, T. S. (2018). Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. In *Journal of the Formosan Medical Association* (Vol. 117, Issue 8, pp. 662–675). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.02.007>
- Lipman, S.A., Brouwer, W. B. F., & Attema, A. E. (2019). The Corrective Approach: Policy Implications of Recent Developments in QALY

- Measurement Based on Prospect Theory. *Value in Health*, 22(7), 816–821. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.01.013>
- Liu, J., Zhang, C., Wang, X., Hu, W., & Feng, Z. (2020). Tumor suppressor p53 cross-talks with TRIM family proteins. *Genes and Diseases*, xxx, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.07.003>
- Lustgarten, J., Cui, Y., & Li, S. (2009). Targeted cancer immune therapy. In *Targeted Cancer Immune Therapy*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0170-5>
- Mackie, R. S., Tschärke, B. J., O'Brien, J. W., Choi, P. M., Gartner, C. E., Thomas, K. V., & Mueller, J. F. (2019). Trends in nicotine consumption between 2010 and 2017 in an Australian city using the wastewater-based epidemiology approach. *Environment International*, 125(February), 184–190. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.053>
- MacKillop, E., & Sheard, S. (2018). Quantifying life: Understanding the history of Quality-Adjusted Life-Years (QALYs). *Social Science and Medicine*, 211(June), 359–366. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2018.07.004>
- Mahmoud, Y.K., & Abdelrazek, H.M.A. (2019). Cancer: Thymoquinone antioxidant/pro-oxidant effect as potential anticancer remedy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 115(November 2018). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108783>
- Mahmoud YK, A. H. (2019). Cancer: Thymoquinone antioxidant/pro-oxidant effect as potential anticancer remedy. *Biomed Pharmacother*, 3(115), 108783.
- Majdalawieh, A. F., & Fayyad, M. W. (2015). Immunomodulatory and anti-inflammatory action of *Nigella sativa* and thymoquinone: A comprehensive review. *International Immunopharmacology*, 28(1), 295–304. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.06.023>
- Manevski, M., Muthumalage, T., Devadoss, D., Sundar, I. K., Wang, Q., Singh, K. P., Unwalla, H. J., Chand, H. S., & Rahman, I. (2020).



- Cellular stress responses and dysfunctional Mitochondrial–cellular senescence, and therapeutics in chronic respiratory diseases. *Redox Biology*, 33(November 2019), 101443. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101443>
- Mattes, J., Hulett, M., Xie, W., Hogan, S., Rothenberg, M. E., Foster, P., & Parish, C. (2003). Immunotherapy of cytotoxic T cell-resistant tumors by T helper 2 cells: An eotaxin and STAT6-dependent process. *Journal of Experimental Medicine*, 197(3), 387–393. <https://doi.org/10.1084/jem.20021683>
- McGurk, S. (2013). The Molecular Biology of Cancer: A Bridge from Bench to Bedside – Second edition The Molecular Biology of Cancer: A Bridge from Bench to Bedside – Second edition. In *Nursing Standard* (Vol. 28, Issue 1). <https://doi.org/10.7748/ns2013.09.28.1.30.s39>
- Mendelsohn, J., Gray, J. W., Howley, P. M., Israel, M. A., & Thompson, C. B. (2014). The Molecular Basis of Cancer: Fourth Edition. In *The Molecular Basis of Cancer: Fourth Edition*.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. (2010). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 796/Menkes/SK/VII/2010 tentang Pedoman Teknis Pengendalian Kanker Payudara dan Kanker Leher Rahim* (pp. 1–69). <http://www.kebijakankesehatanindonesia.net/sites/default/files/file/2011/kepmenkes/KMK No. 796 ttg KankerRahim.pdf>
- Mirawati, Nurfitriani, Zulfiarini, F. M., & Cahyati, W. H. (2018). Perilaku Merokok pada Remaja Umur 13-14 Tahun. *Higeia*, 2(3), 396–405. <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/higeia>
- Moorthy, B., Chu, C., & Carlin, D. J. (2015). Polycyclic aromatic hydrocarbons: From metabolism to lung cancer. In *Toxicological Sciences* (Vol. 145, Issue 1, pp. 5–15). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv040>
- Na, H. K., & Surh, Y. J. (2008). Modulation of Nrf2-mediated antioxidant and detoxifying enzyme induction by the green tea

- polyphenol EGCG. *Food and Chemical Toxicology*, 46(4), 1271–1278. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.10.006>
- Ng, C. H., Bhoo Pathy, N., Taib, N. A., Teh, Y. C., Mun, K. S., Amiruddin, A., Sinuraya, E. S., Rhodes, A., & Yip, C. H. (2011). Comparison of breast cancer in Indonesia and Malaysia - A clinico-pathological study between dharmais cancer centre Jakarta and university Malaya medical centre, Kuala Lumpur. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 12(11), 2943–2946.
- Niemann, B., Rohrbach, S., Miller, M. R., Newby, D. E., Fuster, V., & Kovacic, J. C. (2017). Oxidative Stress and Cardiovascular Risk: Obesity, Diabetes, Smoking, and Pollution: Part 3 of a 3-Part Series. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(2), 230–251. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.043>
- Nissa, P. A. E., Widjajanegara, H., & Purbaningsih, W. (2017). Kontrasepsi Hormonal sebagai Faktor Risiko Kanker Payudara di RSUD Al-Ihsan Bandung. *Bandung Meeting on Global Medicine & Health (BaMGMH)*, 1(1), 112–119.
- Noyes, J., & Edwards, R. T. (2011). EQ-5D for the assessment of health-related quality of life and resource allocation in children: A systematic methodological review. *Value in Health*, 14(8), 1117–1129. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.07.011>
- Nurwidodo, N. (2006). Pencegahan Dan Promosi Kesehatan Secara Tradisional Untuk Peningkatan Status Masyarakat Di Sumenep Madura. *Jurnal Humanity*, 1(2), 11409.
- O'Neill, S., & O'Driscoll, L. (2015). Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity Reviews*, 16(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/obr.12229>
- Off, P. P., & Here, S. (2020). Abeloff's Clinical Oncology. In *Abeloff's Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1016/c2015-0-05400-4>
- Omicinski, C. J., Vanden Heuvel, J. P., Perdew, G. H., & Peters, J. M. (2011). Xenobiotic metabolism, disposition, and regulation by receptors: From biochemical phenomenon to predictors of major

- toxicities. *Toxicological Sciences*, 120(SUPPL.1). <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq338>
- Orth, S. R., & Hallan, S. I. (2008a). Smoking: A risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients - Absence of evidence or evidence of absence? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(1), 226–236. <https://doi.org/10.2215/CJN.03740907>
- Orth, S. R., & Hallan, S. I. (2008b). Smoking: A risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients - Absence of evidence or evidence of absence? In *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (Vol. 3, Issue 1, pp. 226–236). <https://doi.org/10.2215/CJN.03740907>
- Pandya, K. J., Brahmer, J. R., & Hidalgo, M. (2007). *Lung cancer : translational and emerging therapies*. Informa Healthcare.
- Pazdur, R. (2003). *Cancer management : a multidisciplinary approach : medical, surgical, & radiation oncology*. Oncology Group.
- Pilar Hevia V., E. (2016). Educación En Diabetes. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), 271–276. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.04.016>
- Plenchette, S., Romagny, S., Laurens, V., & Bettaieb, A. (2015). S-nitrosylation in TNF superfamily signaling pathway: Implication in cancer. *Redox Biology*, 6, 507–515. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.019>
- Pratt, M. M., John, K., Maclean, A. B., Afework, S., Phillips, D. H., & Poirier, M. C. (2011). Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and DNA adduct semi-quantitation in archived human tissues. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(7), 2675–2691. <https://doi.org/10.3390/ijerph8072675>

- Prince, M., Campbell, C. T., Robertson, T. A., Wells, A. J., & Kleiner, H. E. (2006). Naturally occurring coumarins inhibit 7,12-dimethylbenz[a]anthracene DNA adduct formation in mouse mammary gland. *Carcinogenesis*, 27(6), 1204–1213. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi303>
- Prodjosudjadi, W., Suhardjono, Suwitra, K., Pranawa, Widiana, I. G. R., Loekman, J. S., Naingolan, G., Prasanto, H., Wijayanti, Y., Dharmeizar, Sja'Bani, M., Nasution, M. Y., Basuki, W., Aditiawardana, Harris, D. C., & Pugsley, D. J. (2009). Detection and prevention of chronic kidney disease in Indonesia: Initial community screening. *Nephrology*, 14(7), 669–674. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2009.01137.x>
- Pusat Data dan Informasi Kementerian. (2015). Situasi Penyakit Kanker. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.
- Ramli, M. (2017). Update Breast Cancer Management. *Jurnal Fakultas Kedokteran Andalas*, 38, 28–52.
- Riskesda, K. (2018). Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 44(8), 1–200. <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>
- Salahuddin, S., Prabhakaran, D., & Roy, A. (2012). Pathophysiological mechanisms of tobacco-related CVD. *Global Heart*, 7(2), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2012.05.003>
- Salam, R. A., Faqqah, A., Sajjad, N., Lassi, Z. S., Das, J. K., Kaufman, M., & Bhutta, Z. A. (2016). Improving Adolescent Sexual and Reproductive Health: A Systematic Review of Potential Interventions. *Journal of Adolescent Health*, 59(2), S11–S28. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.05.022>
- Saleh, R., & Elkord, E. (2020). FoxP3+ T regulatory cells in cancer: Prognostic biomarkers and therapeutic targets. *Cancer Letters*, 490(July), 174–185. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.07.022>
- Santibáñez-Andrade, M., Quezada-Maldonado, E. M., Osornio-

- Vargas, Á., Sánchez-Pérez, Y., & García-Cuellar, C. M. (2017). Air pollution and genomic instability: The role of particulate matter in lung carcinogenesis. In *Environmental Pollution* (Vol. 229, pp. 412–422). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.019>
- Semba, R. D., Kalm, L. M., De Pee, S., Ricks, M. O., Sari, M., & Bloem, M. W. (2007). Paternal smoking is associated with increased risk of child malnutrition among poor urban families in Indonesia. *Public Health Nutrition*, *10*(1), 7–15. <https://doi.org/10.1017/S136898000722292X>
- Shi, Z., Dragin, N., Miller, M. L., Stringer, K. F., Johansson, E., Chen, J., Uno, S., Gonzalez, F. J., Rubio, C. A., & Nebert, D. W. (2010). Oral benzo[a]pyrene-induced cancer: Two distinct types in different target organs depend on the mouse Cyp1 genotype. *International Journal of Cancer*, *127*(10), 2334–2350. <https://doi.org/10.1002/ijc.25222>
- Shimada, T., & Fujii-Kuriyama, Y. (2004). Metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons to carcinogens by cytochromes P450 1A1 and 1B1. In *Cancer Sci* (Vol. 95, Issue 6).
- Shimizu, E., & Sone, S. (1997). Tumor suppressor genes in human lung cancer. In *Journal of Medical Investigation* (Vol. 44, Issues 1–2).
- Sianipar, J. F. G. ; A. (2018). Kurkumin Meningkatkan Sensitivitas Sel Kanker Payu Dara Terhadap Tamoksifen Melalui Penghambatan ekspresi P-glikoprotein dan Breast Cancer Resistance Protein. *Jurnal Farmasi Galenika : Galenika Journal of Pharmacy*, *4*(1), 1–11. <https://doi.org/10.22487/j24428744>
- Simmonds, K., Cappiello, J., & Hoyt, A. (2019). Sexual and reproductive health content in nurse practitioner transition to practice training programs. *Contraception: X*, *1*, 100005. <https://doi.org/10.1016/j.conx.2019.100005>
- Smith, M. T., Jones, R. M., & Smith, A. H. (2007). Benzene exposure

- and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 16(3), 385–391. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-1057>
- Sopori, M. (2002). Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 2(5), 372–377. <https://doi.org/10.1038/nri803>
- Steward, W. P. (2007). Oxford Handbook of Oncology. *British Journal of Cancer*, 96(8), 1312–1312. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603701>
- Sukahor, A., & Arisandi, R. (2016). Seledri (*Apium graveolens* L) Sebagai Agen Kemopreventif bagi Kanker. *Majority*, 5(2), 95–96.
- Teppala, S., Shankar, A., & Sabanayagam, C. (2010). Association between IGF-1 and chronic kidney disease among US adults. *Clinical and Experimental Nephrology*, 14(5), 440–444. <https://doi.org/10.1007/s10157-010-0307-y>
- Todorova, V. K., Kaufmann, Y., Luo, S., & Klimberg, V. S. (2006). Modulation of p53 and c-myc in DMBA-induced mammary tumors by oral glutamine. *Nutrition and Cancer*, 54(2), 263–273. [https://doi.org/10.1207/s15327914nc5402\\_13](https://doi.org/10.1207/s15327914nc5402_13)
- Tsai, L. Y., Lee, S. C., Wang, K. L., Tsay, S. L., & Tsai, J. M. (2018). A correlation study of fear of cancer recurrence, illness representation, self-regulation, and quality of life among gynecologic cancer survivors in Taiwan. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 57(6), 846–852. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.014>
- Ugoretz, R. (2002). Oxford Textbook of Oncology. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 287(24), 3266–3267. <https://doi.org/10.1001/jama.287.24.3266>
- van Koppen, A., Verschuren, L., van den Hoek, A. M., Verheij, J., Morrison, M. C., Li, K., Nagabukuro, H., Costessi, A., Caspers, M. P. M., van den Broek, T. J., Sagartz, J., Kluft, C., Beysen, C., Emson, C., van Gool, A. J., Goldschmeding, R., Stoop,

- R., Bobeldijk-Pastorova, I., Turner, S. M., ... Hanemaaijer, R. (2018). Uncovering a Predictive Molecular Signature for the Onset of NASH-Related Fibrosis in a Translational NASH Mouse Model. *Cmgh*, 5(1), 83-98.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.10.001>
- Vojdani, A., & Erde, J. (2006). *Regulatory T Cells , a Potent Immunoregulatory Target for CAM Researchers : Modulating Tumor Immunity , Autoimmunity and Alloreactive Immunity ( III )*. 3(July), 309–316. <https://doi.org/10.1093/ecam/nel047>
- Wibowo, A. E., Sriningsih, S., Wuyung, P. E., & Ranasasmitha, R. (2010). The Influence of DMBA (7,12-dimethylbenz-[a]anthracene) Regimen In The Development of Mammary Carcinogenesis on Sprague Dawley Female Rat. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 1(1), 60. <https://doi.org/10.14499/indonesianjcanchemoprevliss1pp60-66>
- Wing, J. B., Tanaka, A., & Sakaguchi, S. (2019). Human FOXP3 + Regulatory T Cell Heterogeneity and Function in Autoimmunity and Cancer. *Immunity*, 50(2), 302–316. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.01.020>
- World Health Organization. (2020). Situation Report 82. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, 2019(April), 2633. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2633>
- Yang, G. H., Li, Q., Wang, C. X., Hsia, J., Yang, Y., Xiao, L., Yang, J., Zhao, L. H., Zhang, J., & Xie, L. (2010). Findings from 2010 Global Adult Tobacco Survey: Implementation of MPOWER policy in China. *Biomedical and Environmental Sciences*, 23(6), 422–429. [https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(11\)60002-0](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(11)60002-0)
- Yeh, H. C. and G., & Cellular. (1999). The flavonoid galangin is an inhibitor of CYP1A1 activity and an agonist/antagonist of the aryl hydrocarbon receptor. *British Journal of Cancer*, 79(9/10), 1340–1346. <https://www.nature.com/articles/6690216.pdf?origin=ppub>

## TENTANG PENULIS



Dr.dr. Titiek Hidayati, M. Kes. Sp. DLP, Sp. KKLK, FISCM, FISPH. adalah dosen prodi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhaammadiyah Yogyakarta, dengan NIDN 0508096801. Penulis mengenyam pendidikan S1, profesi kedokteran, S2 dan S3 di Fakultas Kedokteran UGM dengan spesialisasi

kajian pada ilmu Kedokteran dan Kesehatan, serta kajian Layanan Primer serta epidemiologi. Penulis telah mempublikasikan hasil-hasil penelitiannya pada beberapa jurnal nasional terakreditasi maupun jurnal internasional bereputasi. Tema thesis tentang hubungan minuman berenergi dan merokok dengan kejadian gagal ginjal kronik, sedangkan tema disertasi tentang polimorfisme IGF 1 dan kebiasaan merokok dengan kejadian gagal ginjal kronik.





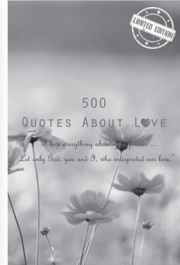
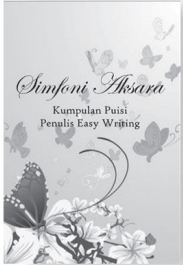
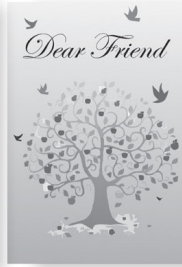
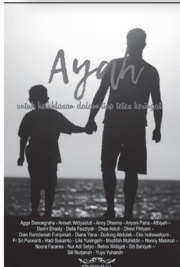
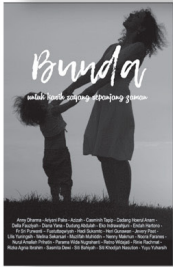
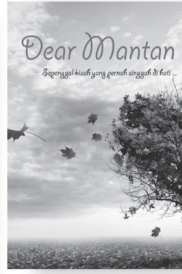
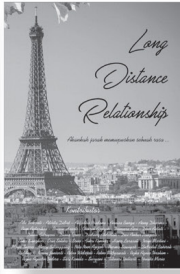
Dr.dr. Akrom, M.Kes.adalah dosen Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan dengan NIDN 0506076701. Penulis mengenyam pendidikan S1, profesi kedokteran, S2 dan S3 di Fakultas Kedokteran UGM dengan spesialisasi kajian pada imunofarmakologi fitokimia, imunomodulator dan antioksidan.

Penulis menekuni penelitian dengan topik imunofarmakologi, imunomodulator fitokimia, kemopreventif, farmakoepidemiologi, farmasi komunitas dan farmasi klinis.

Penulis juga telah menulis beberapa judul buku antara lain buku berjudul “*Pengantar Immunologi untuk Farmasi*” (ISBN: 9786021905456, Pustaka Imany,2013), “*Biostatistik & Evidence Based Medicine* “ (ISBN: 978-602-1562-23-9, Pustaka Imany, 2015), dan “*Sistem 5 Langkah Belajar Evidence Based Medicine untuk Farmasi*” (ISBN: 978-602-70640-0-3, Pustaka PIKO UAD, 2015),

Disamping menulis buku, Penulis juga telah mempublikasikan hasil-hasil penelitiannya pada beberapa jurnal nasional terakreditasi maupun jurnal internasional bereputasi. Tema thesis tentang Farmakologi, yaitu tentang imunofarmakologi fitokimia (herba meniran sebagai imunomodulator pada infeksi malaria), sedangkan tema disertasi tentang Kedokteran dan ilmu kesehatan, bidang imunofarmakologi dan biomolekuler fitokimia, dengan tema disertasi “*Jintan hitam sebagai imunomodulator dan antioksidan pada tikus diinduksi karsinogen DMBA*”

# TAMBAH KOLEKSI BUKU ANDA!!!



## KAMI MENYEDIAKAN :

Jasa penulisan buku, ghostwriter, cowriter, jasa layout buku dan desain sampul buku, jasa penerbitan buku.

Untuk Informasi : **Nyuwan S. Budiana** (0815-8980-006)  
**Nenny Makmun** (0816-641-454)



Perum Bukit Golf, Arcadia Housing Blok E 5 No 21 dan F6 No 10  
 Leuwingu, Gunung Putri, Bogor, 16963  
 Email : [nennyrho2@yahoo.com](mailto:nennyrho2@yahoo.com)  
[www.noorhanilaksmi.wordpress.com](http://www.noorhanilaksmi.wordpress.com)