

PERAN ESTROGEN TERHADAP KANKER PAYUDARA

Nirmala Sari, S.ST, M.Keb.



GETPRESS INDONESIA

PERAN ESTROGEN TERHADAP KANKER PAYUDARA

Penulis: Nirmala Sari, S.ST, M.Keb.

ISBN:

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.

Penyunting: Mila Sari, M.Si

Desain Sampul dan Tata Letak : Tri Putri Wahyuni, S.Pd

Penerbit: GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi:

Jl. Palarik RT 01 RW 06, Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tengah, Padang, Sumatera Barat

website: www.getpress.co.id
email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Agustus 2024

Hak cipta dilindungi undang-undang
dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Buku monograf ini disusun berdasarkan hasil penelitian yang dapat dipakai sebagai pegangan praktis dalam proses belajar dan pelaksanaan klinis baik dalam kompetensi keilmuan maupun keterampilan mahasiswa maupun tenaga kesehatan.

Uraian dalam buku ini cukup sederhana yang mencakup kanker payudara dan peran hormone estrogen sehingga mudah dipahami bagi yang berminat untuk mendalaminya terutama mahasiswa kebidanan dalam memahami kesehatan reproduksi wanita.

Penulis banyak mendapatkan masukan, arahan, dan dukungan selama proses penyusunan buku ini. Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu menyusun buku ini. Semoga Allah SWT selalu memberikan kasih sayang dan karunia-Nya kepada kita. Semoga buku ini membantu kita semua dalam meningkatkan pengetahuan dan pelayanan kebidanan.

Buku ini tidak sempurna dan memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis berharap kritikan, saran, dan komentar yang bermanfaat dari pembaca untuk kesempurnaannya.

Padang, Agustus 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
BAB II SISTEM HORMON WANITA.....	14
2.1 Siklus ovarium bulanan : fungsi hormon gonadotropik.....	15
2.2 Hormon gonadotropik serta efeknya pada ovarium.....	16
2.3 Siklus Ovarium: Fase Folikular.....	17
2.4 Ovarium Postmenopause	21
2.5 Sifat Kimia Hormon Estrogen.....	22
2.6 Metabolisme estrogen	24
2.7 Penyakit yang mempengaruhi kadar estrogen.....	25
BAB III PERAN ESTROGEN PADA KANKER PAYUDARA.....	28
3.1 Definisi Kanker Payudara	28
3.2 Patofisiologi.....	29
3.3 Peran Hormon Estrogen pada Kanker Payudara.....	31
3.4 Karsinogenesis Estrogen.....	34
BAB IV FAKTOR RISIKO KANKER PAYUDARA.....	37
4.1 Hubungan Kadar hormon Estradiol dengan Kejadian Kanker Payudara pada Wanita Postmenopause	37
4.2 Usia	41
4.3 Usia menarche.....	42
4.4 Usia Hamil Pertama.....	45
4.5 Menyusui.....	47

4.6 Menopause.....	50
4.7 Obesitas.....	54
4.8 Stress.....	56
4.9 Terapi Sulih Hormon	56
4.10 Kontrasepsi oral	58
BAB V FITOESTROGEN	60
5.1 Flavonoid.....	60
5.2 Isoflavon Kedelai	61
5.3 Pengaruh Isoflavon Terhadap Kanker Payudara.....	63
DAFTAR PUSTAKA.....	69
DAFTAR ISTILAH.....	76
BIODATA PENULIS.....	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Alur Penelitian	12
Gambar 2. Perkiraan konsentrasi gonadotropin plasma dan hormon- hormon ovarium selama siklus seks normal perempuan. FSH, hormon perangsang folikel LH hormon luteinisasi.	15
Gambar 3. Pertumbuhan folikel dalam ovarium.....	18
Gambar 4. Kerangka Konsep Hubungan Kadar Hormon Estradiol dengan Kejadian Kanker Payudara Wanita Postmenopause di Padang.....	36

BAB 1

PENDAHULUAN

Pada tahun 2015, 8,8 juta kematian karena kanker, penyebab kematian kedua terbesar di dunia. Hampir 1 dari 6 kematian di dunia disebabkan oleh kanker. 70 % kematian ini terjadi pada negara dengan penghasilan menengah kebawah. Kanker paru adalah penyebab kematian paling umum, dengan 1,7 juta kematian, diikuti oleh kanker kolorektal 880,792 kematian, kanker usus 782,685 kematian, kanker hati 781,631 kematian, dan kanker payudara 627.679 kematian. (World Health Organization, 2017; IARC 2018)

Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering terjadi pada wanita, 2,1 juta kematian terjadi setiap tahunnya akibat dari kejadian kanker payudara ini. Diperkirakan 627.000 wanita meninggal karena kanker payudara, yang merupakan sekitar 15% dari semua kematian akibat kanker di kalangan wanita. Kanker payudara terjadi di setiap negara di dunia, dengan sekitar setengah dari seluruh kasus terjadi pada wanita yang tidak memiliki faktor risiko tambahan selain usia atau jenis kelamin. (IARC, 2018; WHO, 2024).

Pada tahun 2022 diperkirakan 20 juta kasus kanker baru, 9,7 juta kematian. Jumlah orang yang diperkirakan masih hidup dalam 5 tahun setelah diagnosis kanker adalah 53,5 juta. Sekitar 1 dari 12 orang mengidap kanker selama hidup mereka, sekitar 1 dari 9 pria dan 1 dari 12 wanita meninggal karena penyakit ini. (WHO, 2024).

Kematian akibat kanker yang paling umum diakibatkan karena metastasis. Metastasis adalah ketika sel-sel abnormal berkembang biak secara tidak terkendali, biasanya menyerang bagian tubuh yang bersebelahan, atau menyebar ke organ lain, kelompok penyakit yang dikenal sebagai kanker dapat muncul di hampir semua organ atau jaringan tubuh. (World Health Organization, 2024)

Ketika sel-sel payudara yang tidak normal tumbuh di luar kontrol dan membentuk tumor, itu disebut kanker payudara. Tumor ini memiliki kemampuan untuk menyebar ke seluruh tubuh dan menyebabkan kematian. Sel kanker payudara berasal dari lobulus penghasil susu dan saluran susu. Bentuk paling awal (in situ) tidak berbahaya, namun Jaringan payudara terdekat dapat terkena invasi sel kanker. Hal ini dapat mengakibatkan tumor, yang pada gilirannya dapat menyebabkan benjolan atau penebalan. Kanker invasif dapat menyebar ke organ atau kelenjar getah bening terdekat,

menyebabkan kondisi yang berbahaya yang dikenal sebagai metastasis. (World Health Organization, 2024)

Sebagai akibat dari peningkatan kasus kanker di seluruh dunia, individu, keluarga, komunitas, dan sistem kesehatan menghadapi tantangan fisik, emosional, dan finansial yang signifikan. Di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah, banyak sistem kesehatan tidak siap untuk menangani masalah ini, dan sejumlah besar pasien kanker di seluruh dunia tidak memiliki akses terhadap diagnosis dan pengobatan yang baik dan tepat waktu. Di negara-negara dengan sistem kesehatan yang kuat, diagnosis dini yang mudah diakses, pengobatan berkualitas tinggi, dan layanan penyintas dapat meningkatkan kelangsungan hidup pasien kanker. (World Health Organization, 2024)

Di seluruh dunia, pada tahun 2022 terdapat 670.000 kematian dan 2,3 juta wanita yang didiagnosis menderita kanker payudara. Kanker payudara dapat ditemukan di setiap negara di seluruh dunia pada usia berapa pun setelah masa pubertas, tetapi frekuensi meningkat di kemudian hari. (World Health Organization, 2024)

Perkiraan global menunjukkan bahwa beban kanker payudara berbeda menurut perkembangan manusia. Misalnya, di negara-negara dengan Indeks Pembangunan Manusia (IPM)

yang tinggi, 1 dari 12 perempuan akan didiagnosis mengidap kanker payudara seumur hidup dan 1 dari 71 perempuan akan meninggal karenanya. Sebaliknya, di negara-negara dengan IPM yang rendah, hanya 1 dari 27 wanita yang mendapatkan diagnosis kanker payudara seumur hidup akan meninggal karenanya. (World Health Organization, 2024)

Menurut data global burden cancer, kanker payudara adalah penyebab kanker terbanyak di Indonesia. Jumlah kejadian 58.256 kasus kanker payudara, diikuti oleh 32.469 kasus kanker serviks, 30.023 kasus kanker paru, 18.468 kasus kanker hati, dan 17.992 kasus kanker nasopharing. (IARC, 2018).

Pada tahun 2013, prevalensi penyakit kanker di Indonesia sebesar 1.4%, atau sekitar 347.792 orang. Kanker payudara adalah kanker yang paling banyak terjadi RS Kanker Dharmais Jakarta pada tahun 2016. Jumlah kasus terus meningkat setiap tahunnya, berdasarkan semua jenis kanker, kanker payudara mencapai 40% dari seluruh kejadian kanker. Sedangkan di Sumatera Barat mencapai 8.560 kasus kanker, 2.285 di antaranya adalah kanker payudara (27% dari total kasus). (Risikesdas, 2013; Kemenkes RI, 2016).

Selain usia reproduksi, usia lebih dari 50 tahun juga sering mengalami kanker payudara. Seiring dengan bertambahnya usia, mengakibatkan risiko terjadinya kanker payudara meningkat. Wanita menopause dan postmenopause termasuk ke dalam ruang lingkup praktek asuhan kebidanan, karena ruang lingkup asuhan kebidanan adalah sepanjang daur kehidupan wanita. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Faida di rumah sakit Dr. Soetomo Surabaya tahun 2016, menyatakan bahwa dari 320 sampel pasien kanker payudara, 174 orang diantaranya terdiagnosis kanker payudara dengan umur > 50 tahun dengan persentase 54,38% kejadian. (Purwoastuti, 2014; Faida, 2016)

Faktor risiko terbesar untuk kanker payudara adalah jenis kelamin perempuan; sekitar 99 persen kanker payudara terjadi pada wanita, dan 0,5 hingga 1 persen terjadi pada pria. Usia, obesitas, penggunaan alkohol yang berbahaya, paparan radiasi, penggunaan tembakau, dan terapi hormon pascamenopause adalah semua faktor yang dapat meningkatkan risiko terkena kanker payudara. Sekitar setengah dari kanker payudara terjadi pada wanita yang tidak memiliki faktor risiko kanker payudara. (World Health Organization, 2024)

Kanker payudara dapat meningkatkan risiko kepada keluarga terutama garis keturunan ibu, tetapi mayoritas

wanita yang didiagnosis menderita penyakit tersebut tanpa adanya riwayat keluarga. Tidak adanya riwayat keluarga tidak berarti bahwa seorang wanita memiliki risiko yang lebih rendah. Mutasi gen tertentu yang diturunkan dengan penetrasi tinggi sangat meningkatkan risiko kejadian ini, seperti gen BRCA1, BRCA2, PALB-2 yang sering terjadi. Wanita yang ditemukan memiliki mutasi pada gen-gen utama ini dapat mempertimbangkan operasi pengangkatan kedua payudara atau metode kemoprevensi untuk mengurangi risiko. (World Health Organization, 2024)

Faktor reproduksi merupakan faktor penyebab terjadinya kanker payudara diantaranya ibu yang hamil anak pertama diusia tua dan ibu yang tidak memiliki anak atau nullipara. Riwayat penggunaan terapi sulih hormone dan kontrasepsi hormonal akan meningkatkan risiko kanker payudara. Selain dari faktor hormonal, *life style* seperti konsumsi alcohol, tidak ada aktifitas olahraga dapat mengakibatkan kenaikan berat badan mencapai obesitas setelah menopause merupakan faktor risiko kanker payudara. Banyak faktor yang mendasari kejadian kanker payudara namun kejadian ini lebih sering terjadi karena faktor hormonal. (Oh hannah, *et all* 2017)

Hubungan antara hormon steroid ovarium dan risiko kanker payudara dapat didukung oleh dua mekanisme.

Pertama, penelitian menunjukkan bahwa estrogen alami, termasuk estradiol dan estrone, memiliki sifat mutagenik dan karsinogenik melalui mekanisme genotoksik-pembentukan deproduktif estrogen-DNA yang dihasilkan oleh reaksi katekol estrogen kuinon dengan DNA. Selain itu, mekanisme ini juga dapat melibatkan pengaruh stimulasi estrogen dan progesteron pada proliferasi sel di payudara, termasuk sel induk tumor payudara. Terlepas dari mekanisme mana yang lebih penting, ada alasan yang lebih baik untuk memeriksa faktor gaya hidup apapun yang meningkatkan paparan hormon yang salah satunya penggunaan kontrasepsi hormonal. (Lovett, *et al*, 2017)

Risiko kanker payudara akan semakin meningkat pada seseorang dengan keterpaparan estrogen yang lama, mengakibatkan tingginya level kadar hormone estrogen. Estrogen bertanggung jawab terhadap proses karsinogenesis kanker payudara, ini dilakukan karena 17β -Estradiol sebagai estrogen yang paling kuat, berinteraksi dengan ER (estrogen reseptor α , ER α). Interaksi ini mengakibatkan perkembangan pada jaringan payudara baik pada payudara normal atau pada payudara abnormal dengan adanya tumor payudara. Akibat dari mekanisme ini menyebabkan terjadinya kerusakan DNA dan menghasilkan sejumlah radikal bebas. (Abdulkareem, 2013)

Salah satu hormon yang memiliki peran besar sebagai akibat dari terjadinya kanker payudara adalah hormone estradiol. Meskipun demikian masih banyak faktor penyebab lainnya diantaranya, jenis kelamin, usia, genetik, alkohol, *lifestyle* dan obesitas, faktor hormon endogen seperti menarche pada usia dini, wanita yang tidak subur dan tidak menyusui, dan menopause dini. Sedangkan faktor hormone eksogen karena penggunaan terapi sulih hormon dan penggunaan kontrasepsi oral dalam waktu yang lama. (Abdulkareem, 2013)

Pada saat menopause estradiol akan menurun jumlahnya karena berhenti di produksi oleh ovarium, akan tetapi estradiol masih dihasilkan pada jaringan adiposa yang mengandung enzim aromatase yang menghasilkan estradiol dari kolesterol yang bersirkulasi dalam darah. (Abdulkareem, 2013)

Data yang didapatkan dari RSUP DR M Djamil Padang dengan perkiraan 2.082 rawat jalan pada pasien dengan kanker payudara pada tahun 2014. Jumlah ini turun menjadi 972 kali pada tahun 2015, dan meningkat drastis menjadi 4.132 kali pada tahun 2016 dan 1.941 kali pada tahun 2017. (RSUP DR M Djamil 2018).

Metode yang dilakukan pada penelitian adalah *Case Control*, dilakukan pada wanita postmenopause kanker payudara dan tidak kanker payudara. Sampel diambil

menggunakan cara *consecutive sampling*, dengan kriteria sampel kasus bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed concent*, Ibu yang dengan diagnosa kanker payudara, berturut-turut lebih dari 12 bulan tidak menstruasi, tidak memiliki riwayat sirosis hepar, hipertiroidisme, dan diabetes mellitus, sedangkan kriteria eksklusi adalah ibu yang sudah mendapatkan pengobatan kemoterapi. Kriteria inklusi kelompok control adalah bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed concent*, Ibu yang dengan diagnosa tidak kanker payudara, berturut-turut lebih dari 12 bulan tidak menstruasi, tidak memiliki riwayat sirosis hepar, hipertiroidisme, dan diabetes mellitus.

Pengumpulan data primer dilakukan dengan pemeriksaan kadar estradiol di Laboratorium Biomedik Universitas Andalas, dan menggunakan kuisioner melalui wawancara terstruktur yang terdiri dari data tingkat pendidikan, status pekerjaan, IMT, usia menarche, usia ibu hamil anak pertama, lamanya ibu menyusui, usia ibu menopause, riwayat penggunaan terapi sulih hormon, riwayat penggunaan kontrasepsi oral dan lamanya ibu menggunakan kontrasepsi oral. Pengumpulan data sekunder terdiri dari data umur dan diagnosa yang didapatkan dari rekam medis.

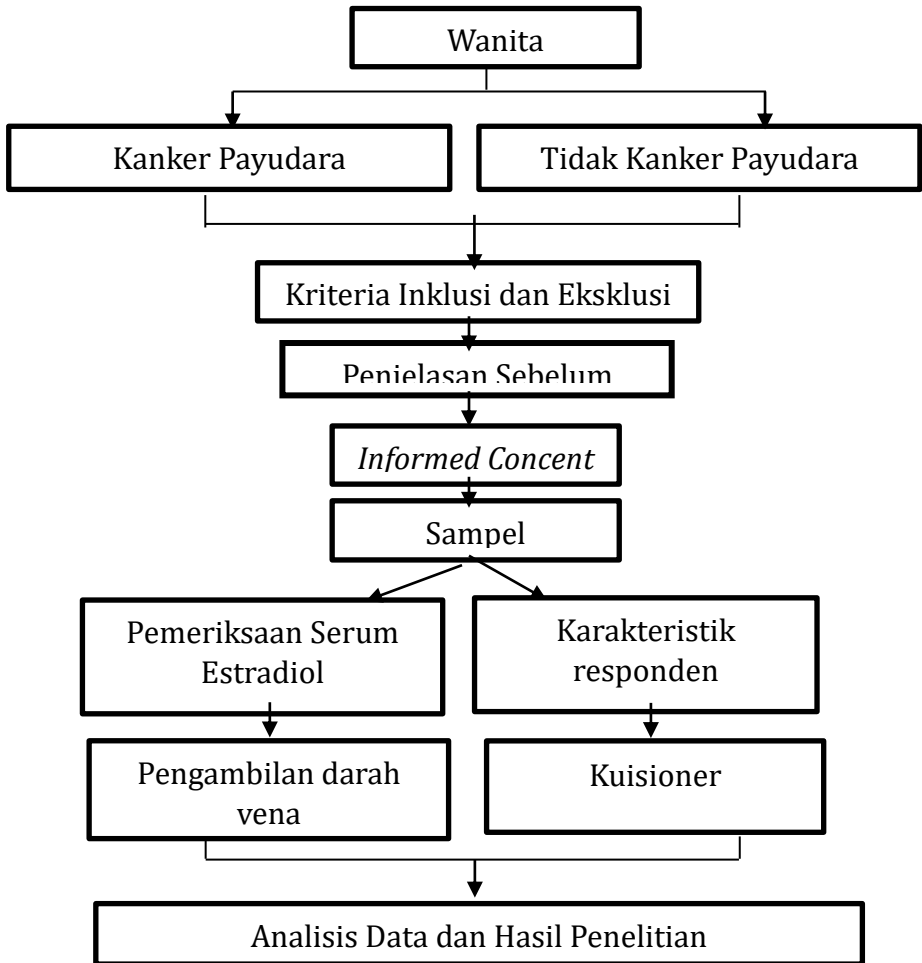
Penelitian dimulai dengan memberikan penjelasan kepada subjek tentang apa yang akan dilakukan, tujuan, manfaat, dan efek samping. Kemudian, subjek mencantumkan tanda tangan pada *informed consent* sebagai bentuk persetujuan sebagai responden. Untuk mengambil sampel darah, ibu diminta untuk meluruskan lengannya dan mengepalkan tangannya. Kemudian, pasang tourniquet sekitar 10 cm di atas lipat siku dan pilih bagian vena median cubital atau cephalic. Untuk memastikan posisi vena, lakukan perabaan (palpasi). Vena memiliki dinding tebal dan teraba seperti pipa kecil, elastis. Setelah membersihkan bagian yang akan diambil, gunakan kapas alkohol 70% untuk membersihkan kulit. Setelah kering, tusuk bagian vena dengan lubang jarum menghadap ke atas. Setelah volume darah dianggap cukup, lepaskan tourniquet dan minta subjek membuka kepalan tangannya. Selanjutnya, letakkan kapas di tempat suntikan, tarik jarum, plester kapas, dan pindahkan sampel darah ke dalam tabung vacutainer.

Kadar hormone estradiol diperiksa di Laboratorium Biomedik dengan metode ELISA, sedangkan pengambilan sampel kanker payudara menggunakan data yang didapatkan dari rumah sakit (Rekam Medik), karakteristik responden menggunakan kuisioner, untuk menilai IMT dilakukan dengan

menimbang berat badan dan mengukur tinggi badan dengan *microtoise* untuk melihat IMT dengan rumus

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat badan (Kg)}}{[\text{Tinggi badan (m)}]^2}$$

Sebelum penelitian dilakukan, dilaksanakan uji kelayakan etik sampai komisi etik penelitian memberikan izin kelayakan etik untuk penelitian ini. Karakteristik responden IMT, usia menarche, usia ibu hamil anak pertama, usia menopause, riwayat lama menyusui, riwayat penggunaan terapi sulih hormon, dan riwayat kontrasepsi oral digunakan dalam analisis data untuk melihat hubungan antara kadar hormon estradiol dan kejadian kanker payudara yang menggunakan uji T-Independent.



Gambar 1. Alur Penelitian

Hasil penelitian didapatkan bahwa rerata kadar estradiol pada kelompok kanker payudara ($56,05 \pm 45,05$ pg/ml) lebih tinggi dibandingkan dengan rerata estradiol

kelompok tidak kanker payudara ($49,14 \pm 25,88$ pg/ml). Hasil uji statistik T-test independen menunjukkan adanya hubungan kadar estradiol dengan kejadian kanker payudara ($p < 0,05$).

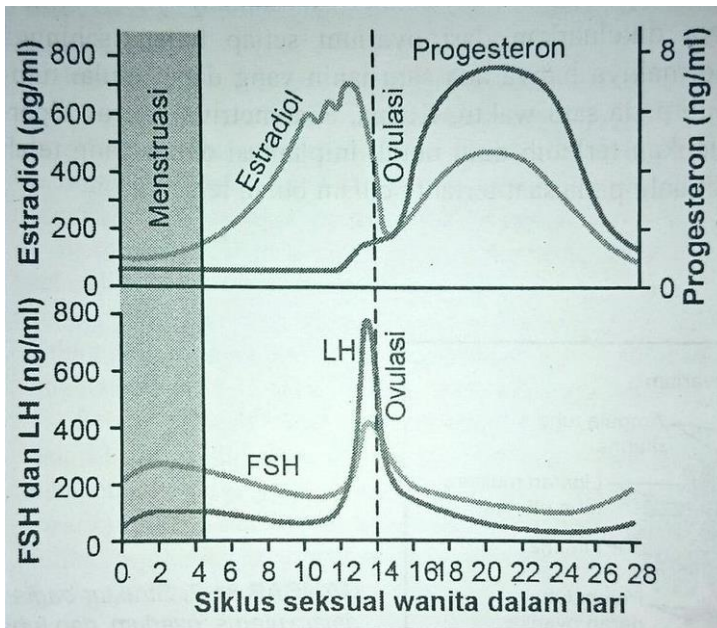
BAB II

SISTEM HORMON WANITA

Sistem hormon perempuan, terdiri atas tiga hierarki hormon sebagai berikut: (Guyton, 2014)

- a. Hormon yang dikeluarkan hipotalamus, hormon pelepas gonadotropin (GnRH).
- b. Hormon seks hipofisis anterior, hormon perangsang folikel (FSH) dan hormon luteinasi (LH), keduanya disekresi sebagai respons terhadap pelepasan GnRH dari hipotalamus.
- c. Hormon-hormon ovarium, estrogen dan progesteron, yang disekresi oleh ovarium sebagai respons terhadap kedua hormon seks perempuan dari kelenjar hipofisis anterior.

Hormon ini disekresi dengan sangat berbeda dari siklus bulanan wanita. Gambar di bawah ini menunjukkan bagaimana konsentrasi hormon gonadotropik hipofisis anterior FSH dan LH berubah, serta hormon ovarium, estradiol (estrogen), dan progesteron.



Gambar 2. Perkiraan konsentrasi gonadotropin plasma dan hormon- hormon ovarium selama siklus seks normal perempuan. FSH, hormon perangsang folikel LH hormon luteiniasi.

2.1 Siklus ovarium bulanan : fungsi hormon gonadotropik

Siklus seksual bulanan perempuan, yang rata-rata berlangsung 28 hari, menunjukkan masa reproduksi normal perempuan, yang mencakup perubahan ritmis pada kecepatan sekresi hormon-hormon perempuan serta perubahan fisik yang terkait dengan ovarium dan organ-organ seks lainnya. Siklus ini dapat berlangsung paling singkat 20 hari atau paling lama 45

hari untuk sebagian perempuan, dan siklus yang tidak normal biasanya dikaitkan dengan penurunan kesuburan. (Guyton, 2014)

2.2 Hormon gonadotropik serta efeknya pada ovarium

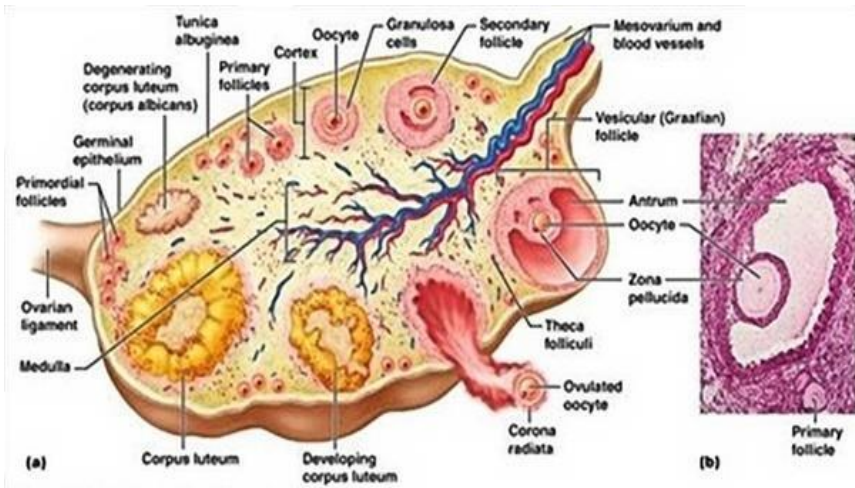
Hormon FSH dan LH yang disekresikan oleh kelenjar hipofisis anterior, merupakan hormon yang bertanggung jawab terhadap perubahan ovarium selama siklus reproduksi. Masa kanak-kanak, hormon yang dihasilkan ovarium tidak aktif. Hipofisis mulai menyekresikan lebih banyak FSH dan LH antara usia 9 hingga 12 tahun. Pada saat usia 12 hingga 15 tahun, siklus bulanan normal dimulai. Periode perubahan ini dikenal sebagai pubertas, dan saat siklus menstruasi pertama terjadi disebut menarke. Baik FSH maupun LH adalah glikoprotein kecil yang memiliki berat molekul sekitar 30.000. (Guyton, 2014)

FSH dan LH meningkat dan turun setiap bulan selama siklus menstruasi perempuan. Kedua hormon ini berikatan dengan reseptornya masing-masing yang berada di ovarium. Reseptor yang diaktifkan ini meningkatkan pertumbuhan dan proliferasi sel target. Aktivasi sistem ceraka kedua siklus adneodin monofast dalam sitoplasma sel menyebabkan hampir

semua efek perangsangan ini. Ini menyebabkan pembentukan protein kinase dan berbagai fosforilasi enzim penting yang merangsang sintesis hormon seks. (Guyton, 2014)

2.3 Siklus Ovarium: Fase Folikular

Setiap ovum dibungkus oleh selapis sel granulosa, yang disebut folikel primordial, seperti yang digambarkan dalam gambar 2.2. Sebelum masa pubertas, sel-sel granulosa memiliki peran utama untuk perkembangan ovum dan sebagai faktor inhibin pematangan oosit, yang memastikan bahwa ovum tetap berada dalam keadaan primordial selama tahap profase pembelahan meiosis. Setelah pubertas, FSH dan LH disekresikan dari kelenjar hipofisis anterior, bekerja di sel target ovarium sehingga folikel primordial mulai berkembang seperti pada gambar dibawah ini.



Gambar 3. Pertumbuhan folikel dalam ovarium

Gambar menunjukkan siklus tahapan pertumbuhan folikel, sampai terjadinya tahapan pembesaran ovum dan peningkatan diameternya menjadi dua sampai tiga kali lipat. Selanjutnya, lapisan sel granulosa tambahan muncul di sebagian besar folikel, yang disebut folikel primer. (Guyton, 2014)

Setiap bulan dari siklus wanita terjadi perkembangan folikel antral dan vesikular. Konsentrasi FSH dan LH yang diekresi oleh kelenjar hipofisis anterior meningkat sedikit menjadi sedang. Peningkatan FSH sedikit lebih besar daripada LH dan lebih awal beberapa hari dari LH. FSH mempercepat pertumbuhan beberapa folikel primordial mencapai dua belas

folikel. Hasil pertama adalah proliferasi sel granulosa yang cepat yang meningkatkan lebih banyak lapisan sel. Selain itu, sel-sel berbentuk kumparan yang berasal dari interstitium ovarium berkumpul menjadi beberapa lapisan di luar granulosa dan membentuk massa sel kedua yang berbentuk teka. Teka terbagi menjadi dua lapisan. Lapisan luar, teka eksterna, berkembang menjadi kapsul jaringan ikat yang sangat vaskular dan menghasilkan kapsul folikel yang sedang tumbuh. Di dalam teka interna, sel-sel memiliki ciri epitelium yang mirip dengan sel granulosa. (Guyton, 2014; Sherwood, 2015)

Setelah tahap proliferasi awal pertumbuhan, yang berlangsung selama beberapa hari, massa sel granulosa mengeluarkan cairan folikular yang mengandung banyak estrogen, salah satu hormon seks perempuan yang paling penting. Antrum muncul di dalam massa sel granulosa setelah pengumpulan cairan ini. (Guyton, 2014)

FSH merangsang pertumbuhan folikel primer sampai tahap antral. Setelah itu, folikel vesikular berkembang dengan cepat. (Guyton, 2014)

- a. Estrogen disekresi ke dalam folikel dan menyebabkan pembentukan reseptor FSH yang lebih banyak pada sel-sel granulosa; hal ini menyebabkan umpan balik positif

- karena estrogen membuat sel-sel granulosa lebih sensitif terhadap FSH.
- b. FSH dari hipofisis dan estrogen bekerja sama untuk memacu reseptor LH pada sel-sel granulosa, sehingga terjadi rangsangan LH bersamaan dengan FSH dan menyebabkan sekresi folikel yang lebih cepat.
 - c. Proliferasi sel-sel teka folikular dan peningkatan sekresi disebabkan oleh kombinasi estrogen folikel yang meningkat dengan LH dan kelenjar hipofisis anterior yang meningkat.

Folikel antral tumbuh sangat cepat sejak mulai tumbuh. Ovum juga membesar tiga sampai empat kali lipat lagi. Ini menghasilkan peningkatan diameter total ovum menjadi sepuluh kali lipat, atau peningkatan massa menjadi 1.000 kali lipat. Ovum tetap tertanam di dalam massa sel granulosa di sebuah kutub folikel selama pertumbuhannya. (Guyton, 2014)

Setiap bulannya ada folikel yang siap untuk dibuahi yang berjumlah satu folikel, namun folikel yang lainnya akan mengalami atresia. Setelah tumbuh selama satu minggu lebih, salah satu folikel mulai tumbuh lebih besar daripada yang lain; sisa 5 hingga 11 folikel yang sedang tumbuh berinvolusi (suatu

proses yang disebut atresia), dan folikel-folikel ini dinyatakan atretik. (Guyton, 2014)

Faktor penyebab atresia masih belum diketahui, tetapi hal-hal berikut diduga sebagai akibatnya: sejumlah besar estrogen berasal dari folikel yang tumbuh paling cepat ini bekerja pada hipotalamus untuk menghentikan sekresi FSH yang lebih besar oleh kelenjar hipofisis anterior. Hal ini mengakibatkan satu folikel akan terus mengalami pertumbuhan yang dipengaruhi oleh umpan balik positif dari siklus hormone. Sedangkan hal yang berbeda terjadi pada folikel lainnya. (Guyton, 2014)

Proses atresia merupakan proses yang dapat mencegah terjadinya kehamilan gameli pada kehamilan. Folikel yang cukup untuk berovulasi adalah folikel yang berukuran diameter 1 hingga 1,5 cm. (Guyton, 2014; Sherwood, 2015)

2.4 Ovarium Postmenopause

Ovarium setelah menopause sangat kecil dan tidak memiliki folikel. Pada wanita, fertilitas menurun drastis pada saat memasuki usia 35 tahun dan lebih cepat lagi setelah usia 40 tahun. Percepatan setelah usia 40 tahun mungkin merupakan tanda pertama dari kegagalan ovarium. Kadar FSH mulai meningkat sedikit sekitar 3-4 tahun sebelum menopause,

dan produksi estrogen, inhibin, dan progesteron ovarium menurun. Siklus menstruasi cenderung berkurang seiring dengan fase folikular. Ini adalah saat ovulasi dan menstruasi berakhir. (Heffner, 2006)

Karena penurunan produksi estrogen dan inhibin ovarium selama menopause, kadar gonadotropin meningkat secara bertahap karena penurunan sinyal umpan balik negatif terhadap hipofisis dan hipotalamus. Jika ada keraguan, peningkatan kadar FSH serum menunjukkan diagnosis menopause. Sementara produksi estrogen ovarium berhenti, ovarium masih menghasilkan androgen, testosteron, dan androstenedion. (Heffner, 2006)

2.5 Sifat Kimia Hormon Estrogen

Pada wanita, estrogen adalah hormon reproduksi, yang merupakan steroid. Estron (E1), estradiol (E2), dan estriol (E3) adalah tiga jenis estrogen utama yang secara alami ditemukan dalam tubuh perempuan. Enzim aromatase tubuh mengubah ketiga jenis estrogen tersebut menjadi androgen. Testosteron menghasilkan estradiol, sedangkan androstenedion menghasilkan estron. Sifat estradiol lebih kuat daripada estron (Block and Beale, 2012). Estradiol adalah yang paling aktif secara biologis. Khasiat biologis dari ketiga hormon tersebut adalah 10 : 5 : 1. Estradiol, estron, dan estriol adalah estron

endogen yang aktif. Sementara estron lebih lemah, diikuti oleh estriol dan estradiol memiliki aktivitas estrogenik yang kuat. (Block and Beale, 2012).

Untuk mengembangkan beberapa karakteristik seks sekunder perempuan, sel-sel yang ada pada organ tersebut akan membentuk pematangan organ yang dibantu oleh hormone estrogen. Estradiol, produk ovarium, adalah estrogen yang paling poten. Estron dihasilkan di hati melalui konversi 17β -hidroxysteroid dehydrogenase dari estradiol. Plasenta menghasilkan estrogen utama selama kehamilan, yang dikenal sebagai estriol. Selama fase folikuler siklus menstruasi, kadar estradiol serum meningkat seiring dengan pertumbuhan folikel. Dalam kebanyakan kasus, estradiol terikat pada protein pembawa dalam aliran darah. Sekitar 60% estradiol dibawa oleh albumin, sedangkan 38% diikat oleh globulin, dan 2% sisanya bebas dalam aliran darah. Hormon ini memiliki kemampuan untuk memasuki sel yang dituju secara bebas. (Beshay, 2013; Guyton, 2014)

Selama awal fase mid-folikular, kadar estradiol serum rendah (25-50 pg/mL), pada akhir fase folikuler dan awal fase luteal (100-400 pg/mL), dan naik selama fase mid-luteal (200-300 pg/mL), kemudian mengalami penurunan sebelum masa menstruasi 25-50 pg/mL. Korpus luteum menghasilkan

estrogen. Menurut Beshay (2013), estrogen terkonjugasi beredar dalam hati untuk membentuk sulfat dan glukuronida. 80% dari ini diekstraksi dalam urin, dan 20% lagi disimpan di empedu. Kadar estradiol akan sangat berkurang setelah menopause. Kadar estradiol postmenopause adalah 10-20 pg/mL, sebagian besar berasal dari konversi jaringan lemak perifer. (Fritz, 2011)

Ada tiga jenis estrogen yang signifikan yang ditemukan dalam plasma wanita: β -estradiol, estron, dan estriol. Jumlah kecil estron juga disekresi, tetapi sebagian besar dibuat di jaringan perifer dari androgen yang disekresi oleh sel teka ovarium. Hati mengubah estradiol dan estriol, yang merupakan estrogen yang lemah. Estradiol disebut sebagai estrogen yang paling kuat karena kapasitasnya sebagai estrogen adalah dua belas kali lipat dari estron dan delapan puluh kali lipat dari estriol. (Guyton, 2014; Chunningham, 2013)

2.6 Metabolisme estrogen

Prekursor umum untuk estrogen adalah androgen. Aktivitas 17 β -hidroksi steroid dehidrogenase adalah mengubah androstenedion menjadi testosteron, yang bukan merupakan produk utama dari ovarium normal. C-9 cepat didemetilasi dan aromatisasi menjadi estradiol, produk utama ovarium. Selain itu, estradiol meningkat dalam jumlah besar melalui

androstenedion melalui estron, meskipun estron sendiri disekresi dalam jumlah yang signifikan setiap hari. (Fritz, 2011)

Produk inaktivasi tidak selalu menyebabkan konversi steroid di jaringan perifer. Di kulit dan sel-sel lemak, androgen bebas di perifer diubah menjadi estrogen bebas. Wanita obesitas menghasilkan androgen lebih banyak. Sirkulasi androgen, terutama androstenedion, pada wanita masih berasal dari kelenjar adrenal. Berbagai aktivitas di luar ovarium memengaruhi pola sirkulasi steroid wanita. (Fritz, 2011)

Steroid seks yang penting pada laki-laki dan perempuan berasal dari kelenjar adrenal. Salah satu androgen sirkulasi utama yang berasal dari adrenal adalah androstenedion, DHEA, dan DHEA-S. Androgen adrenal berfungsi sebagai sumber utama prekursor estrogen, dan peran androgen adrenal sangat penting bagi wanita pascamenopause. Ovarium wanita pascamenopause tidak lagi memproduksi hormon steroid dalam jumlah yang cukup, sehingga produksi androgen adrenal secara klinis sangat penting. (Greenstein, 2007)

2.7 Penyakit yang mempengaruhi kadar estrogen

a. Riwayat sirosis hepar

Fungsi hati adalah mengonjugasi estrogen untuk membentuk glukoronida dan sulfat, 25 % di eksresikan ke

empedu dan Sebagian besar keluar melalui urine. Selain itu, hati dapat mengubah estrogen poten seperti estradiol, estron, dan estriol, menjadi tidak poten. Sehingga Oleh ketika fungsi hati menurun, kadar estrogen dalam tubuh meningkat. (Guyton, 2014)

b. Riwayat hipertiroidisme

Hipotiroid sangat memengaruhi metabolisme estrogen dan androgen, fungsi menstruasi, dan hubungannya dengan fertilitas. Pada semua fase siklus menstruasi, kadar plasma estrogen dalam keadaan hipertiroid dapat meningkat dibandingkan dengan wanita normal. Selain itu, kadar Sex Hormon Binding Globulin (SHBG) meningkat sebagai akibat dari hipertiroid. Pada wanita hipertiroid, kadar LH meningkat pada fase folikuler siklus haid. (Sukandar, 2015)

c. Riwayat Diabetes Mellitus

Glukosa dara dapat bersifat antagonis pada dua hormon diantaranya: hormon progesteron, yang bersifat anti-insulin sehingga mengakibatkan sel-sel menjadi kurang sensitif terhadap insulin, sehingga tubuh mengalami resistensi terhadap insulin; dan reseptor hormon estrogen pada sel pankreas, yang menyebabkan pelepasan insulin. Oleh karena itu, penyakit diabetes mellitus mempengaruhi kadar estrogen, karena insulin dan estrogen bekerja secara

antagonis, sehingga ketika insulin rendah kadar estrogen tinggi. (Fritz,2011)

BAB III

PERAN ESTROGEN PADA KANKER PAYUDARA

3.1 Definisi Kanker Payudara

Pertumbuhan sel payudara yang tidak terkontrol yang disebabkan oleh perubahan abnormal dari gen yang bertanggung jawab atas pengaturan pertumbuhan sel dikenal sebagai kanker payudara. Secara umum, sel payudara tua akan mati dan digantikan oleh sel baru yang lebih kuat, yang membantu mempertahankan fungsi payudara. (Putra, 2015).

Kanker payudara terjadi ketika sejumlah sel di dalam payudara tumbuh dan berkembang secara tidak terkendali. Ini terjadi ketika sel kehilangan kontrol dan mekanisme normalnya, menyebabkan pertumbuhan jaringan payudara yang tidak normal, cepat, dan tidak terkendali. Kanker payudara, juga dikenal sebagai *carcinoma mammae*, merupakan jenis sel ganas yang asalnya dari parenchyma. (Olfah, *et al*, 2013; Mulyani, 2013)

3.2 Patofisiologi

Masalah mendasar dalam kanker adalah sel kanker menunjukkan sifat divisi yang tidak tunduk pada mekanisme kontrol homeostatik biasa dari tuan rumah. Karena sel anak dari divisi ini menunjukkan sifat yang mirip, masalah kanker umumnya diyakini sebagai masalah genetik yang melibatkan gangguan biokimia atau penyimpangan biologi molekuler normal. Lesi neoplastik, atau tumor, terdiri dari banyak sel yang memiliki fenotipe yang diubah yang menghasilkan perbedaan baik dalam sifat histologis dan biologis dari sel lain. Sebagai contoh sel-sel kanker memiliki nuklei pewarnaan yang lebih gelap, lebih banyak kromatin, dan lebih banyak mitosis dari pada sel-sel dari jaringan asal. (Busch, 2013)

Selain itu, lesi kanker menunjukkan sifat patologis invasi jaringan normal dan masuk ke dalam massa sel seperti otot. Metastasis adalah pelarian sel kanker dari lokus tumor dan bagian asli melalui darah atau jaringan limfatik ke jaringan atau organ lain dimana sel-sel mengajukan dan menghasilkan massa tumor sekunder, yang mungkin jauh lebih besar daripada jaringan asal dan mungkin mematikan. (Busch, 2013)

Ada tiga tahapan utama dalam perkembangan kanker, (Mulyani, 2013)

a. Inisiasi

Setelah agen penyebab kanker merusak materi genetis sel, bahan genetiknya berubah menjadi ganas. Tahap ini disebabkan oleh perubahan bahan genetik yang disebabkan oleh suatu agen yang disebut karsinogen, yang dapat berupa virus, bahan kimia, radiasi, atau sinar matahari, tetapi beberapa sel memiliki kepekaan yang berbeda terhadap karsinogen. Kelainan genetik dalam sel atau bahan lainnya yang disebut promotor menyebabkan sel lebih rentan terhadap karsinogen. Sel abnormal biasanya akan mengalami perbaikan DNA, hal ini dikenal sebagai DNA repair. Jika ini tidak berhasil, akan terjadi apoptosis pada sel tersebut yaitu kematian sel, namun jika tidak terjadi maka DNA tersebut akan rusak.

b. Promosi

Sel yang rusak berkembang menjadi banyak sel melalui diferensiasi dan proliferasi sel yang berkelanjutan. Pada akhirnya, sel-sel ini berubah menjadi tumor ganas yang dikenal sebagai sel malignant. Pembelahan sel semakin cepat jika ada reaksi kimia dan mengakibatkan berkembangnya sel

kanker, faktor gizi memiliki peranan yang penting sebagai penyebab kanker pada tahap ini.

c. Progresi

Ketika sel berubah menjadi ganas, maka sel tersebut memiliki kemampuan metastasis ke organ disekitarnya. Proses terbentuknya benjolan kanker membutuhkan waktu yang cukup lama yang melibatkan berbagai kejadian biologis, Seiring berjalannya waktu sel tumor akan berkembang, masuk ke aliran darah, sistem kelenjar getah bening dan akan berkembang ke organ lainnya.

3.3 Peran Hormon Estrogen pada Kanker Payudara

Estrogen sangat memengaruhi pertumbuhan, diferensiasi, dan fungsi jaringan payudara. Hormon seks, yaitu estrogen, progesteron, dan androgen, memiliki banyak efek biologis pada kondisi seluler normal dan abnormal, yang sering berkontribusi pada perkembangan tumor payudara. Sel-sel stroma payudara memiliki kemampuan untuk mengontrol pertumbuhan sel-sel epitel payudara baik normal maupun neoplastik. Mereka juga memiliki kemampuan untuk mengeluarkan faktor pertumbuhan setelah distimulasi oleh hormon endogen. Wanita postmenopause menghasilkan estradiol dari jaringan adiposa yang mengandung enzim aromatase. (Abdulkareem, 2013)

Estrogen dikatakan berkontribusi pada perkembangan kanker payudara melalui dua reseptor intraseluler tertentu, estrogen alfa dan beta (ER-alfa dan ER-beta), yang dibuat oleh gen yang berbeda dan berfungsi sebagai faktor transkripsi. Meskipun keduanya mengikat estradiol pada tempat yang sama, afinitas dan reaksi mereka berbeda. Gen yang berbeda menkode kedua jenis reseptor estrogen ini, ESR1 dan ESR2, yang ditemukan pada kromosom 6 dan 14 (6q25 dan 14q). Mereka diekspresikan pada banyak jaringan, dengan pola ekspresi yang berbeda. ER β ditemukan pada ginjal, otak, tulang, jantung, mukosa usus, dan sel endotel sedangkan ER α ditemukan endometrium, sel stroma ovarium, dan hipotalamus dan sel-sel kanker payudara. (Abdulkareem, 2013).

Dengan bekerja pada interaksi ER dan PR, estrogen dan progesteron mengontrol berbagai aspek patologis kelenjar payudara. Keduanya bertanggung jawab untuk meningkatkan pertumbuhan, diferensiasi, dan ketahanan hidup epitel payudara. Dalam patologi payudara, respons jaringan terhadap stimulus proliferasi estrogen dapat berupa transisi dari pertumbuhan normal ke hiperplasia atau bahkan neoplasia. Dengan menginduksi enzim dan protein yang terlibat dalam sintesis asam nukleat dan aktivasi onkogen, pembentukan

tumor memiliki kemampuan untuk menghentikan efek awal tumor langsung. (Fritz, 2011)

Keterlibatan estrogen dalam karsinogenesis kanker payudara diperkirakan terjadi melalui proses alkilasi molekul seluler, pembentukan radikal bebas yang merusak DNA, dan potensi genotoksitas oleh estrogen dan metabolitnya. Estrogen melalui interaksi dengan reseptornya dapat memiliki efek transkripsi genomik, transkripsi mitokondrial, dan efek non-genomik melalui *second messenger* sehingga mengubah ekspresi gen. hal ini berakibat peningkatan proliferasi sel dan menurunkan kemampuan apoptosis. Metabolit estrogen berupa 4-hidroksi estradiol dan 2-hidroksi estradiol dapat diubah menjadi quinon yang menimbulkan kerusakan DNA. (Fritz, 2011)

Dua mekanisme yang dapat menjelaskan peningkatan risiko kanker payudara adalah hormon estradiol dan metabolisme estradiol, yaitu stimulasi yang dimediasi oleh reseptor estrogen (ER) dari proliferasi sel payudara dengan peningkatan mutasi yang bersamaan dan metabolisme estradiol sehingga menjadi metabolit genotoksik dengan peningkatan mutasi DNA. Sedangkan, Metabolisme estradiol dapat menyebabkan kerusakan DNA dengan dua cara yaitu pembentukan estradiol-adenin- guanin yang dilepaskan dari

DNA kemudian meninggalkan situs-situs yang mengalami depurinisasi sehingga mengalami kesalahan perbaikan mutasi DNA dan pembentukan radikal bebas. Jika salah satu atau kedua jalur beroperasi, jumlah mutasi yang cukup menumpuk selama periode waktu yang lama dapat menginduksi transformasi neoplastik (Santen, *et al* 2015)

3.4 Karsinogenesis Estrogen

Banyak gen dan protein yang saling berhubungan saat sel dalam keadaan normal mengatur siklus sel. Gen dapat berubah karena berbagai faktor. Kelainan pada gen dan ekspresi protein gen dikenal sebagai protoonkogen. Gen-gen dalam kelompok ini termasuk gen HER2-neu, Ras, MYC, dan CDK1. Protoonkogen meningkatkan proliferasi sel dalam kondisi normal, sementara gen penekan tumor yang mengalami inaktivasi, termasuk gen BRCA1, BRCA2, dan p53. (Abdulkareem, 2013)

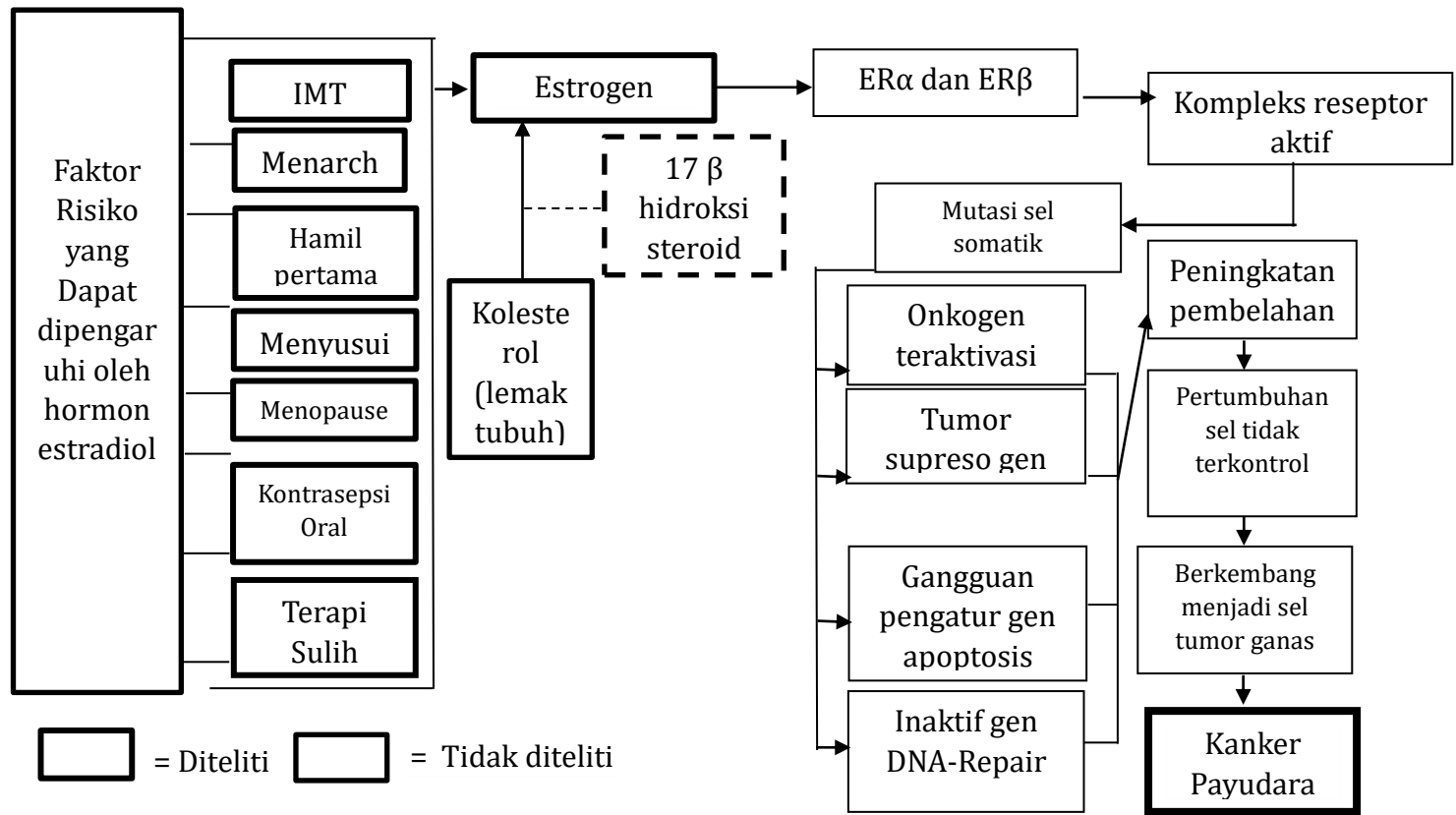
Adanya aktivasi atau overekspresi beberapa protein, seperti reseptor estrogen (ER) dan Erb-2 (HER-2), menyebabkan metastase kanker payudara. Protein-protein ini merupakan protein predisposisi kanker payudara. Estrogen mengikat dengan reseptor ER dan mempengaruhi transkripsi gen yang mengatur proliferasi sel. Aktivasi reseptor estrogen juga berkontribusi pada aktivasi beberapa onkoprotein seperti Ras, MYC, dan CYCD1. Aktivasi protein ini menyebabkan

pertumbuhan berlebih melalui aktivasi onkoprotein lain seperti PI3K, Akt, Raf, dan ERK. Ekspresi protein seperti Cyclin D1, CDK4, Cyclin E, dan CDK2. (Abdulkareem, 2013).

Sementara CYCD1 bertanggung jawab atas kelangsungan cycle progression sel, protein MYC adalah faktor transkripsi yang penting untuk pertumbuhan. Akibatnya, aktivasi protein ini akan mempercepat perkembangan kanker. Estrogen akan menstabilkan keberadaan protein MYC. Protein ini sendiri menghambat CDK2, meskipun kompleks Cyclin E/CDK2 bertanggung jawab atas transisi sel dari fase G1 ke fase S. (Ostad dan Parsa, 2011)

Selain itu, transkripsi gen yang menghambat tumor seperti BRCA1, BRCA2, dan p53 juga akan diinduksi oleh kompleks estrogen dengan reseptor. Resiko mutasi gen BRCA1 adalah 85% pada wanita dan 50% pada wanita di bawah 50 tahun. Resiko mutasi gen BRCA2 adalah 80-90% pada wanita. Secara umum, gen p53 mengubah dirinya menjadi protein dengan berat molekul 53 kDa yang bertanggung jawab atas pengendalian pertumbuhan sel menjadi tidak terkontrol. Salah satu fungsi BRCA1 dan BRCA2 adalah untuk menjaga kestabilan dan integritas genetik melalui kemampuan mereka untuk melakukan rekombinasi homolog. (Abdulkareem, 2013).

Berikut adalah gambaran kerangka konsep dari penelitian ini:



Gambar 4. Kerangka Konsep Hubungan Kadar Hormon Estradiol dengan Kejadian Kanker Payudara Wanita Postmenopause di Padang.

BAB IV

FAKTOR RISIKO KANKER PAYUDARA

4.1 Hubungan Kadar hormon Estradiol dengan Kejadian Kanker Payudara pada Wanita Postmenopause

Hasil yang ditemukan bahwa rerata kadar estradiol pada kelompok kanker payudara ($56,05 \pm 45,05$ pg/ml) lebih tinggi dibandingkan dengan rerata estradiol kelompok tidak kanker payudara ($49,14 \pm 25,88$ pg/ml). Hasil uji statistik *T-test independen* menyatakan nilai ($p < 0,05$). Hasil penelitian ini didapatkan beberapa wanita kelompok kanker payudara memiliki kadar estradiol yang sangat rendah, yaitu < 2 pg/ml, dan 1 sampel dengan kadar estradiol yang cukup tinggi yaitu 209.979 pg/ml. Estradiol yang rendah pada wanita kanker payudara terjadi karena sudah mendapatkan terapi hormon inhibitor dan obat anti estrogen. Sedangkan estradiol yang tinggi pada wanita kanker payudara terjadi karena wanita tersebut baru terdiagnosis kanker payudara dan belum mendapatkan terapi obat.

Pada penelitian ini tingginya rerata kadar hormon estradiol pada wanita postmenopause kanker payudara merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker payudara. Faktor yang mempengaruhinya adalah hormonal yang dialami, seperti IMT ≥ 25 , usia menarche < 12 tahun, wanita yang hamil diusia ≥ 30 tahun, wanita yang lama menyusui < 12 bulan, usia menopause ≥ 50 tahun dan wanita yang menggunakan kontrasepsi oral ≥ 5 tahun.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Fard, *et al* (2018) juga menunjukkan hal yang sama yaitu terdapat hubungan antara kadar estradiol dengan kejadian kanker payudara. Penelitian ini dilakukan di Iran pada 105 ibu postmenopause kanker payudara dengan rerata estradiol $53,55 \pm 1,76$ nmol/L, dan 105 ibu postmenopause tidak kanker payudara dengan rerata estradiol $47,29 \pm 1,24$ nmol/L, dengan nilai $p < 0,05$. Tingginya rerata kadar hormon estradiol pada ibu kanker payudara postmenopause membuktikan bahwa kejadian kanker payudara dipengaruhi oleh faktor hormonal. (Fard, *et al* 2018)

Pertumbuhan, perkembangan dan fungsi jaringan payudara sangat dipengaruhi oleh hormone estrogen. Hormon yang dihasilkan oleh organ reproduksi seperti estrogen, progesterone dan androgen sangat berperan pada kondisi biologis sel sel normal maupun sel abnormal pada payudara. Sel-sel stroma

payudara memiliki kemampuan untuk mengeluarkan faktor pertumbuhan setelah stimulasi hormon endogen dan untuk mengontrol pertumbuhan sel-sel epitel payudara normal dan neoplastik. Wanita postmenopause menghasilkan estradiol dari kolesterol yang bersirkulasi melalui jaringan adiposa yang mengandung enzim aromatase. (Abdulkareem, 2013)

Estrogen berfungsi melalui dua reseptor intraseluler tertentu, estrogen α dan β (ER- α dan ER- β), yang dianggap memainkan peran penting dalam penyebab kanker payudara. Beberapa gen menghasilkan estrogen ini. ER α dan ER β adalah faktor transkripsi yang memperantarai kerja estrogen. Meskipun keduanya mengikat estradiol pada tempat yang sama, afinitas dan reaksi mereka berbeda. ER α ditemukan di organ salah satunya di sel-sel endotel; endometrium, sel-sel stroma ovarium, dan hipotalamus. (Abdulkareem, 2013).

Dua mekanisme yang dapat menjelaskan peningkatan risiko kanker payudara adalah hormon estradiol dan metabolisme estradiol, yaitu stimulasi yang dimediasi oleh reseptor estrogen (ER) dari proliferasi sel payudara dengan peningkatan mutasi yang bersamaan dan metabolisme estradiol sehingga menjadi metabolit genotoksik dengan peningkatan mutasi DNA. Sedangkan, Metabolisme estradiol dapat menyebabkan kerusakan DNA dengan dua cara yaitu

pembentukan estradiol-adenin-guanin yang dilepaskan dari DNA kemudian meninggalkan situs-situs yang mengalami depurinisasi sehingga mengalami kesalahan perbaikan mutasi DNA dan pembentukan radikal bebas. Jika salah satu atau kedua jalur beroperasi, jumlah mutasi yang cukup menumpuk selama periode waktu yang lama dapat menginduksi transformasi neoplastik (Santen, *et al* 2015)

Menurut analisa peneliti tingginya kadar hormon estradiol pada wanita postmeopouse kanker payudara merupakan indikasi terjadinya kanker payudara yang dipengaruhi oleh berbagai faktor hormonal yang dialaminya. Estradiol merupakan estrogen utama pada wanita, ketika kadar estradiol didalam tubuh seseorang beredar dalam jangka waktu lama dan jumlah level yang tinggi pada masa postmenopause, maka ini akan beresiko terhadap kanker payudara, karena pada payudara terdapat ER α yang berperan sebagai traskripsi pada jaringan payudara tersebut. Faktor risiko kanker payudara biasanya dibagi menjadi dua kategori: yang dapat dikendalikan / dicegah dan yang tidak dapat dikendalikan / dicegah. Faktor yang tidak dapat dikendalikan termasuk usia, menarche di usia muda, menopause di usia tua, serta faktor genetika. Namun, risiko yang dapat dikendalikan atau dicegah termasuk obesitas, stress, terapi hormon/sulih hormon, alkohol, merokok, laktasi, dan kontrasepsi oral. (Putra, 2015)

4.2 Usia

Wanita pada rentang usia 30 hingga 39 tahun memiliki risiko 1 dari 223 orang terkena kanker payudara, sedangkan pada rentang usia 40 hingga 49 tahun memiliki risiko 1 dari 69 orang, wanita pada rentang usia 50 hingga 59 tahun memiliki risiko 1 dari 38 orang, dan wanita pada rentang usia 60 hingga 69 tahun memiliki risiko 1 dari 27 orang. Oleh karena itu, risiko terkena kanker payudara akan meningkat dengan bertambahnya seseorang. (Putra, 2015)

Karena kanker yang tidak responsif terhadap hormon tidak menunjukkan perubahan kejadian yang signifikan selama periode reproduksi wanita, tingginya risiko kanker payudara pada usia tua menunjukkan bahwa hormon reproduksi yang diproduksi oleh ovarium dan kelenjar adrenal terlibat dalam patogenesis kanker payudara. Usia menjadi faktor utama dalam peningkatan reseptor estrogen ketika usia dan status menopausal dilihat bersamaan. (Abdulkareem, 2013)

Hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan rerata umur responden 56,64 tahun, berdasarkan teoritis pada kelompok umur ini memiliki risiko kanker payudara 1 dari 38

orang yang terkena kanker payudara. Hal yang sama menurut Fard *et al* 2018 yaitu umur responden wanita postmenopause kanker payudara ($60,88 \pm 0,85$) tahun lebih tinggi dari kelompok tidak kanker payudara ($55,56 \pm 0,81$) tahun dengan nilai $p < 0,05$. (Fard *et al* 2018)

4.3 Usia menarche

Wanita yang mengalami keterlambatan menarche akan mengurangi risiko kanker payudara, karena hormon reproduksi yang dihasilkan oleh ovarium belum memproduksi dan paparan hormon estradiol belum terjadi pada wanita tersebut, sedangkan wanita yang menarche dini dihubungkan dengan paparan kumulatif yang lebih tinggi terhadap hormon ovarium yang berperan dalam karsinogenesis payudara. (Abdulkareem, 2013)

Hasil yang didapatkan pada kelompok kanker payudara dengan usia menarche < 12 tahun $38,60 (1.809-139,022)$ pg/ml. Sedangkan pada wanita menarche usia ≥ 12 tahun ditemukan lebih tinggi $54,83 (1,426-209,979)$ pg/ml. Hasil analisis statistik *Man Whitney* didapatkan nilai ($p > 0,05$). Sedangkan kelompok kontrol didapatkan rerata kadar hormon estradiol pada wanita dengan usia menarche < 12 tahun $53,74 \pm 24,46$ pg/ml lebih tinggi dibandingkan wanita dengan menarche ≥ 12 tahun $48,72 \pm 26,32$ pg/ml. Hasil analisis statistik *T- test Independent*

didapatkan nilai ($p > 0,05$). Berdasarkan telaah karakteristik sampel ditemukan 10 wanita postmenopause yang mengalami menarche dini, 7 diantaranya pada wanita kanker payudara dan 3 pada wanita tidak kanker payudara. Risiko ini akan bertambah ketika seorang wanita mengalami menarche dini karena paparan estrogen sudah terjadi dalam tubuh wanita tersebut lebih awal.

Siklus menstruasi wanita dipengaruhi oleh beberapa hormon diantaranya estrogen dan progesterone yang di stimulasi oleh FSH dan LH. Pada setiap siklus, ovarium berkembang menjadi banyak folikel atau kumpulan sel, tetapi hanya satu yang berkembang sepenuhnya dan yang lainnya akan mengalami degenerasi. Folikel berkembang dibawah pengaruh hormon luteinisasi (LH) yang menstimulasi produksi estrogen, dan hormon penstimulasi folikel (FSH) yang memacu pertumbuhan folikel. (Greenstein, 2007)

Selama maturasi folikel, ovarium menghasilkan estradiol, yang menstimulasi proliferasi kelenjar pada bagian dalam endometrium uteri. Selama fase ini, estradiol terus meningkat dalam sirkulasi dan menekan sekresi FSH, mencegah penghambatan folikel yang baru. Hal ini akan berlangsung sampai lonjakan LH terjadi, yang menandakan ovulasi. (Heffner, 2006)

Jika siklus ovarium wanita berlangsung lebih awal, itu akan menjadi karsinogenik bagi payudara. Hal ini disebabkan oleh siklus hormonal pada organ reproduksi wanita serta reseptor estrogen yang ada pada payudara karena overekspresi protein payudara. Menarche pada usia muda dapat meningkatkan risiko kanker payudara, dan sebaliknya, menarche terlambat dapat menurunkan risikonya. (Fritz, 2011)

Menarche pada usia kurang dari dua belas tahun meningkatkan risiko kanker payudara setengah lebih besar daripada menarche pada usia lebih atau sama dua belas tahun. Stimulasi hormon steroid oleh ovulasi berlangsung dalam waktu yang lebih lama. Produksi hormon estrogen dan progesteron merupakan salah satu pemicu terjadinya karsinogenik bagi payudara jika terjadi overekspresi protein payudara. (Laamiri, *et al*, 2015)

Menurut analisa peneliti, wanita yang mengalami menarche pada usia ≤ 12 tahun akan berisiko kanker payudara dibandingkan wanita yang mengalami menarche ≥ 12 tahun. Wanita yang mengalami menarche dini akan meningkatkan risiko kanker payudara melalui mekanisme kerja estrogen dalam payudara yang berikatan dengan $E\alpha$. Mekanisme ini kemudian membentuk kompleks reseptor aktif sehingga mempengaruhi proliferasi sel serta replikasi DNA, sehingga terjadilah mutasi gen

dan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Mekanisme ini dapat mengakibatkan terjadinya kanker payudara jika paparan estrogen dalam tubuh wanita tersebut berlangsung lama.

4.4 Usia Hamil Pertama

Selama kehamilan, estrogen mendorong perkembangan ekstensi duktus payudara, sementara itu progesteron merangsang pembentukan alveolus-lobulus payudara. Konsentrasi prolaktin yang lebih tinggi juga berperan dalam perkembangan payudara dengan membuat enzim-enzim yang diperlukan untuk memproduksi air susu. (Sherwood,2014)

Hasil yang didapatkan pada kelompok kasus dengan usia ibu hamil pada saat kehamilan pertama ≥ 30 tahun yaitu 84,54 (32,39-139,022) pg/ml lebih tinggi dibandingkan dengan usia hamil anak pertama < 30 tahun 45,10 (1,426-209,979). Sementara itu, hasil analisis statistik *Man Whitney* didapatkan nilai ($p > 0,05$). Pada kelompok kontrol didapatkan rerata kadar hormon estradiol ibu hamil anak pertama usia ≥ 30 tahun $48,92 \pm 17,71$ pg/ml sedangkan pada ibu hamil anak pertama usia < 30 tahun sedikit lebih tinggi $49,18 \pm 27,46$ pg/ml. Hasil uji statistik *T- test independen* nilai ($p > 0,05$). Pada penelitian ini ditemukan 3 wanita kanker payudara yang bekerja dan hamil diusia ≥ 30 tahun, dan 4 wanita tidak kanker payudara yang bekerja dan hamil di usia ≥ 30 tahun. Wanita yang bekerja serta tekanan pekerjaan yang berat

dapat mempengaruhi stress, sehingga dapat mengganggu keseimbangan hormon wanita usia reproduktif.

Prolaktin banyak disekresi selama kehamilan, hormone yang berpengaruh pada saat ini adalah estrogen, progesterone, (hPL) human placenta lactogen, serta hormone cortisol. Hormone ini sangat penting untuk perkembangan payudara pada masa kehamilan dan dapat menyebabkan diferensiasi jaringan payudara dan proliferasi jaringan pada epithelium payudara yang cepat. Pada kehamilan dan paritas yang tinggi, risiko kanker payudara akan berkurang hingga setengah dari risiko wanita yang tidak pernah melahirkan anak. (Abdulkarem, 2013; Laamiri, *et al*, 2015)

Hormon estriol akan dihasilkan oleh plasenta pada saat hamil. Estriol diproduksi selama kehamilan dalam jumlah yang rendah tapi signifikan akan terus meningkat. Hal ini menjadi salah satu faktor yang menyebabkan payudara tidak rentan pada transformasi menjadi ganas, karena estriol diketahui mampu melindungi terhadap induksi karsinogenesis dari bahan kimia. (Fritz, 2011)

Kehamilan pertama pada wanita di bawah usia 30 tahun mengurangi risiko kanker payudara sebesar 25% dibandingkan dengan wanita yang belum pernah melahirkan, karena jaringan

payudara dapat berubah dan epitelium payudara dapat berkembang dengan cepat. (Laamiri, *et al*, 2015)

Menurut analisis peneliti, wanita hamil di usia lebih dari 30 tahun memiliki risiko kanker payudara yang lebih tinggi karena keterpaparan hormon estrogen yang lama. Dengan menyusui, risiko kanker payudara akan berkurang setelah kehamilan karena produksi hormon estrogen dikurangi oleh hormon prolaktin. Salah satu cara untuk melindungi wanita hamil di usia lebih dari tiga puluh tahun dari risiko kanker payudara adalah dengan melakukan pemeriksaan rutin yang dilakukan oleh petugas kesehatan untuk mendeteksi dini kanker payudara.

4.5 Menyusui

Hormon estrogen mendorong pertumbuhan sistem duktus payudara. Sistem duktus payudara tumbuh dan bercabang karena plasenta menyekresi banyak estrogen selama kehamilan. Hormon pertumbuhan, glukokortikoid adrenal, insulin, dan prolaktin adalah hormon yang penting untuk pertumbuhan duktus. Seiring dengan itu, stroma payudara meningkat dan banyak lemak terbentuk di dalamnya. (Sherwood, 2014)

Hormon sebagian besar mengatur kuantitas dan kandungan air susu ibu, dengan prolaktin sebagai hormon utama yang berfungsi sebagai pengatur, tetapi fungsinya memerlukan

sinergisme dengan beberapa hormone lainnya. Selama kehamilan, kadar prolaktin dalam plasma meningkat dari < 20 ng/mL menjadi > 200 ng/mL. Kadar prolaktin serum basal pada wanita menyusui terus meningkat selama empat hingga enam minggu postpartum, tetapi kemudian turun kembali ke tingkat sebelum kehamilan walaupun masih menyusui. Isapan bayi dapat menyebabkan peningkatan pelepasan prolaktin selama sekitar dua bulan kemudian. (Heffner, 2006)

Median kadar estradiol minimum maksimum pada kelompok kasus dengan riwayat lama menyusui < 12 bulan 49,40 (32,398-139,022) pg/ml sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan riwayat lama menyusui ≥ 12 bulan 49,26 (1,426-209,979) pg/ml. Hasil uji statistik *Man Whitney* didapatkan nilai ($p > 0,05$). Pada kelompok kontrol didapatkan rerata kadar estradiol pada ibu dengan riwayat menyusui < 12 bulan $59,73 \pm 19,77$ pg/ml lebih tinggi dibandingkan riwayat menyusui ≥ 12 bulan $46,58 \pm 26,80$ pg/ml. Sehubungan dengan itu, hasil uji statistik *T- test independen* didapatkan nilai ($p > 0,05$). Pada penelitian ini ditemukan 8 wanita kanker payudara menyusui bayinya < 12 bulan, dan 7 wanita tidak kanker payudara menyusui bayinya < 12 bulan. Wanita yang menyusui bayinya ≥ 12 bulan atau sering menyusui bayinya akan mengurangi risiko kanker payudara, begitu sebaliknya jika wanita tersebut menyusui bayinya dalam jangka waktu < 12 bulan atau tidak

menyusui sama sekali akan meningkatkan risiko kanker payudara.

Reflek menghisap yang dilakukan oleh bayi dapat mempengaruhi aktivitas GnRH. Isapan ini menghambat pelepasan gonadotropin sehingga ovulasi tidak terjadi. Prolaktin yang dihasilkan selama menyusui dapat menekan produksi estrogen. (Heffner, 2006)

Setelah melahirkan, terjadi penurunan estrogen, mengakibatkan peningkatan hormon prolaktin, yang merangsang pengeluaran ASI dari payudara. Wanita yang menyusui selama minimal dua belas bulan mengurangi risiko kanker payudara sebanyak tiga puluh tiga persen dibandingkan dengan wanita yang tidak menyusui. Dengan mengurangi dan menekan produksi estrogen, laktasi dapat mencegah perkembangan dan perkembangan kanker payudara. (Laamiri, *et al*, 2015).

Menurut analisa peneliti risiko kanker payudara akan menurun bagi ibu yang menyusui bayinya ≥ 12 bulan. Reflek isap yang ada pada bayi merangsang hipotalamus untuk mensekresikan hormon prolaktin. Hormon prolaktin ini mampu menekan produksi estrogen selama ibu menyusui bayinya.

4.6 Menopause

Usia menopause yang terlambat dapat mempengaruhi terjadinya kanker payudara. Menopause pada usia setelah 50 tahun meningkatkan risiko kejadian kanker payudara karena produksi hormon ovarium yang terlalu lama. Produksi hormon estrogen dan progesteron yang berasal dari mekanisme kerja ovarium merupakan salah satu pemicu terjadinya karsinogenik bagi payudara akibat overekspresi protein payudara (Mørch, *et al* 2017)

Median kadar estradiol minimum maksimum pada kelompok kasus dengan usia menopause ≥ 50 tahun 54,83 (6,22-209,979) pg/ml lebih tinggi jika dibandingkan dengan ibu menopause pada usia < 50 tahun 49,21 (1,426-139,022) pg/ml. Hasil uji statistik *Man Whitney* didapatkan nilai ($p > 0,05$). Pada kelompok kontrol didapatkan rerata kadar estradiol ibu dengan menopause usia ≥ 50 tahun $71,35 \pm 30,32$ pg/ml lebih tinggi dibandingkan ibu menopause usia < 50 tahun $43,77 \pm 22,07$ pg/ml. Hasil uji statistik *T- test independen* didapatkan nilai ($p > 0,05$). Pada penelitian ini ditemukan 17 wanita kanker payudara yang menopause diusia ≥ 50 tahun, dan 7 wanita tidak kanker payudara yang menopause diusia ≥ 50 tahun. Karena keterpaparan hormon estrogen yang lama pada wanita

yang menopause diusia ≥ 50 tahun mengakibatkan risiko kanker payudara meningkat pada wanita tersebut.

Menopause yang terlambat akan meningkatkan durasi paparan estrogen yang dihasilkan oleh organ reproduksi wanita. Hal ini bisa memicu paparan karsinogenik dari hormon gonad. Selain dari itu, lemak juga banyak ditemukan pada jaringan payudara wanita tua, sehingga ini menjadi faktor yang komplis terjadinya kanker payudara pada wanita yang terlambat menopause (Abdulkarem, 2013)

Postmenopause adalah masa setelah siklus menstruasi terakhir dan satu tahun setelah menstruasi. Menurut Kumiran (2011) Wanita pascamenopause memiliki estrogen sampai 20 mg per hari dari yang ada pada jaringan adiposa, hati, dan korteks adrenal, meskipun produksi estrogen ovarium menurun dari 300 mg per hari menjadi hampir nol. Hilangnya estrogen ovarium setelah menopause, selain berakhirnya daur ovarium dan haid, menyebabkan banyak perubahan fisik dan emosional. Perubahan ini termasuk atrofi bertahap organ genitalia dan kekeringan vagina, yang dapat menyebabkan ketidaknyamanan selama hubungan seks. (Sherwood, 2014)

Kehilangan hormon estrogen dalam tubuh menyebabkan gejala menopause pada sebagian wanita. Gejala ini diklasifikasikan sebagai jangka pendek dan jangka panjang.

Gejala jangka pendek termasuk gejala vasomotor, seperti rasa terbakar pada wajah dan leher disertai nafas terengah-engah, jantung berdebar, dan berkeringat saat tidur. Gejala psikologis seperti lesu, mudah tersinggung, emosi labil, pelupa, dan penurunan libido hingga depresi. Gejala urogenitas seperti vagina kering, nyeri senggama, dan inkontinensia urin. Keluhan kulit seperti kulit kering, rambut patah dan kusam, dan kuku rapuh. Namun, gejala jangka panjang seperti osteoporosis, penyakit kardiovaskuler, dan Demensia Alzheimer. (Ariyanti, 2016)

Fitoestrogen adalah tanaman yang memiliki kandungan non steroid yang mirip dengan estrogen dari segi struktur dan fungsi. Konsumsi fitoestrogen, produk kedelai yang mengandung isoflavonoid dapat mencegah kanker payudara, serta dapat membantu wanita menopause mengatasi masalah dan gejala menopause. Kandungan isoflavonoid secara biologis tidak memiliki efek samping meskipun dengan kadar yang tinggi berada pada plasma. Selain itu juga ada kandungan genistein dapat menjadi penghambat umum pertumbuhan kanker, melalui penghambatan faktor pertumbuhan, tyrosin kinase, dan angiogenesis. Selain itu, dapat mengurangi risiko serta pencegahan penyakit osteoporosis dan penyakit kardiovaskuler dengan melawan efek estrogenic dan antioksidannya. (Astawan, 2009)

Inhibitor protease, fitat, saponin, fitosterol, asam lemak omega -3 dan isoflavon adalah beberapa bahan kedelai yang dianggap anti kanker. Salah satu senyawa antikanker yang paling menonjol adalah isoflavone yang berfungsi sebagai antioksidan dan pertahanan sel. (Astawan, 2009)

Karena ovarium tidak lagi memproduksi estradiol, menopause menyebabkan produksi estradiol berkurang. Namun, estradiol terus diproduksi pada jaringan adiposa melalui enzim aromatase, yang menghasilkan estradiol dari kolesterol yang masuk ke dalam darah. Ini menjelaskan hubungan antara penuaan dan insiden kanker payudara. Ini juga mendukung peran hormon steroid dalam patogenesis kanker payudara. (Abdulkareem, 2013)

Metabolisme estradiol pada wanita postmenopause yaitu dari Androgen yang beredar diperifer dan dikonversi menjadi estrogen bebas seperti pada kulit serta jaringan adiposa, oleh karena itu wanita yang obesitas akan memproduksi lebih banyak androgen. Metabolisme estradiol yaitu melalui kolesterol yang dapat meningkatkan androstenedion kemudian diubah menjadi estron yang dibantu oleh enzim aromataase dan diubah menjadi estradiol oleh *17 β -hidroksisteroid dehydrogenase*. (Fritz, 2011).

Menurut analisa peneliti keterpaparan estrogen yang lama dapat terjadi pada wanita yang menopause terlambat. Hal ini tidak dapat dihindari karena seseorang tidak dapat mengontrol produksi ovarium. Untuk mengurangi risiko kanker payudara pada wanita yang mengalami menopause terlambat, bisa diatasi dengan melakukan olah raga yang teratur dan pola hidup sehat guna menjaga berat badan. Berat badan yang ideal dapat meminimalkan konversi jaringan lemak menjadi estradiol.

4.7 Obesitas

Indeks massa tubuh (IMT), yang dihitung berdasarkan dua parameter antropometri, yaitu berat badan dalam satuan kilogram dan tinggi badan dalam satuan meter, biasanya digunakan untuk mengklasifikasikan status gizi seseorang. (Romero *et al*, 2012)

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat badan (Kg)}}{[\text{Tinggi badan (m)}]^2}$$

Menurut WHO, klasifikasi IMT (Indeks Massa Tubuh) secara internasional yaitu, Underweight atau berat badan

kurang/kurus <18.50 , normal $18.50 - 24.99$, overweight ≥ 25.00 , dan obesitas ≥ 30.00 . (WHO, 2006)

Obesitas adalah kegemukan yang disebabkan oleh jumlah lemak yang berlebihan dalam tubuh. Obesitas dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara, terutama pada perempuan setelah menopause. Setelah ovarium berhenti menghasilkan hormon, estrogen diproduksi oleh jaringan lemak tubuh. Memiliki jaringan yang lebih banyak menandakan estrogen yang lebih tinggi, yang meningkatkan risiko kanker payudara. (Putra, 2015)

Peningkatan kadar hormon estradiol sejalan dengan risiko kanker payudara. Menurut Stone, *et al* 2019 dengan menurunkan berat badan dapat mengurangi kadar hormon estradiol, telah dibuktikan melalui penelitian yang dilakukannya pada wanita yang memiliki kelebihan berat badan. Penelitian ini menyatakan bahwa 50,8% serum estradiol berkurang pada wanita tersebut setelah ia menurunkan berat badannya selama 9 bulan. (Stone, 2019)

Wanita pascamenopause yang memiliki IMT berlebih/ overweight akan memproduksi estron dan estradiol yang cenderung tinggi. Hal ini menyatakan bahwa peningkatan risiko terkena kanker payudara akan meningkat pada wanita dengan IMT berlebih. Mekanisme ini dipengaruhi oleh

perubahan hormonal, seperti menurunnya sex hormones binding-globulins dan peningkatan estradiol bebas yang di konversi dari lemak. Berolahraga pada masa ini sangat dianjurkan untuk mengurangi faktor risiko. (Fritz, 2011)

4.8 Stress

Stres juga merupakan faktor risiko kanker payudara. Suatu keadaan atau kondisi tubuh yang terganggu karena tekanan psikologis disebut stres. Stres biasanya terkait dengan masalah mental daripada masalah fisik. Pengaruh stres tersebut dapat menyebabkan kelelahan dan rendahnya daya tahan tubuh. Wanita muda yang mengalami pengalaman hidup yang sulit lebih dari sekali dalam hidup mereka lebih rentan terkena kanker payudara. Stres dapat mengganggu keseimbangan seluler tubuh seseorang. Ketegangan yang berkepanjangan dapat menyebabkan sel menjadi hiperaktif dan menjadi ganas, yang berpotensi menyebabkan kanker. (Mulyani, 2013; Putra, 2015)

4.9 Terapi Sulih Hormon

Penurunan produksi estrogen dan inhibin ovarium selama menopause mengurangi sinyal umpan balik negatif terhadap hipofisis dan hipotalamus. Karena itu, kadar gonadotropin meningkat secara bertahap karena inhibin secara khusus mengontrol FSH. Kadar FSH meningkat secara tidak proporsional

terhadap LH, tetapi jika ada keraguan, peningkatan kadar FSH serum akan menunjukkan menopause. Akibat dari tidak adanya estrogen pada masa menopause ini salah satunya adalah rasa panas (*hot flashes*) dan osteoporosis, sehingga sebagian wanita menggunakan obat pengganti estrogen. (Heffner, 2006)

Terapi pengganti hormone (*hormone replacement therapy*) merupakan penggunaan hormon seks untuk menggantikan kekurangan hormon endogen akibat berhentinya fungsi ovarium siklus pada masa menopause. Hormon ini diberikan dalam bentuk dosis estrogen harian. Keuntungan dan kerugian penggunaan hormon pengganti ini sebaiknya diperhitungkan dengan mempertimbangkan semua gejala menopause dan sebaiknya tidak dikonsumsi lebih dari 5-10 tahun, mengingat adanya peningkatan risiko penyakit kanker payudara. (Greenstein, 2007)

Penggunaan hormon eksternal seperti terapi sulih hormon pada masa pascamenopause akan meningkatkan risiko kanker payudara jika penggunaan tetap dilakukan dalam jangka waktu yang lama. (Putra, 2015)

4.10 Kontrasepsi oral

Kontrasepsi oral kombinasi, yang juga dikenal sebagai kontrasepsi oral estrogen plus progesteron, adalah metode KB hormonal yang sering digunakan. Mekanisme kerja dari kontrasepsi ini yaitu mencegah ovulasi dengan menekan faktor pengeluaran hypothalamic gonadotropin dan kemudian mencegah sekresi hipofisis, yaitu hormon stimulasi folikel (FSH) dan hormon luteinizing (LH). Selain itu, progestin mengubah endometrium sehingga proses implantasi tampak lebih cepat, sehingga memperlambat masuknya sperma. Estrogen tidak hanya menstabilkan endometrium, mencegah perdarahan intermenstrual yang dikenal sebagai perdarahan *breakthrough bleeding*, tetapi juga mencegah ovulasi dengan menekan pengeluaran FSH. (Cunningham, 2013)

Kontrasepsi oral digunakan setiap hari. Ini terdiri dari estrogen saja selama 14-16 hari, kemudian estrogen dan progesterone bersamaan selama 5-6 hari, dan plasebo selama 7 hari yang bertujuan mengikuti siklus alami. Wanita dengan riwayat kanker payudara tidak boleh menggunakan kontrasepsi oral, meskipun beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral tidak meningkatkan risiko kanker payudara. (Greenstein, 2007)

Salah satu faktor eksogen penyebab kanker payudara adalah kandungan estrogen dalam kontrasepsi oral. Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral lebih rentan terhadap kanker payudara daripada wanita yang tidak menggunakannya dan lebih rentan lagi pada wanita yang menggunakannya selama lebih dari lima tahun. (Mørch, *et al* 2017)

Penggunaan kontrasepsi oral selama lebih dari lima tahun diketahui meningkatkan risiko terkena kanker payudara. Kontrasepsi oral adalah jenis kontrasepsi hormonal yang mengandung hormon estrogen dan progesteron, yang jika digunakan secara terus menerus dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan payudara. Selain itu, efek hormon steroid ini akan menyebabkan proliferasi berlebihan pada kelenjar payudara. (Mørch, *et al* 2017; Nasution, 2018)

Analisa peneliti menunjukkan bahwa 18 wanita dengan kanker payudara pernah menggunakan kontrasepsi oral, 6 di antaranya menggunakannya selama lebih dari 5 tahun. Di sisi lain, ditemukan bahwa 9 wanita dengan kanker payudara pernah menggunakan kontrasepsi oral, 1 di antaranya menggunakannya selama lebih dari 5 tahun. Ini merupakan salah satu faktor risiko kanker payudara pada wanita. Paparan hormon steroid eksogen yang lama dapat meningkatkan risiko kanker payudara.

BAB V

FITOESTROGEN

5.1 Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa alami yang banyak ditemukan pada tanaman dan umum ditemukan pada tanaman dan bukan steroid, disebut sebagai senyawa estrogenik karena mereka memiliki kemampuan untuk berikatan dengan reseptor estrogen. Fitoestrogen memiliki molekul geometri spasial yang sama dengan estrogen pada mamalia yaitu lignin dan isoflavon. Lignin didapatkan dalam bentuk produk nabati, diantaranya sayuran, buah dan biji-bijian sedangkan isoflavon didapatkan dalam bentuk genistein dan diadzein yang bersifat estrogenik. (Astawan, 2009).

Mikroba di saluran pencernaan akan mengubah zat dalam bentuk prekursornya menjadi bentuk heterocyclic fenol yang aktif. Fitoestrogen memiliki kemampuan untuk berasosiasi dengan lokasi pengikat estrogen karena memiliki sifat yang mirip dengan estrogen, tetapi potensinya jauh lebih kecil daripada estrogen sintetis. Fitoestrogen menghambat tyrosine kinase dan epidermal growth factor, serta menghambat pertumbuhan sel dan

angiogenesis, menjadikannya kandidat yang ideal untuk senyawa profilaktat melawan kanker. (Astawan, 2009).

Diet tinggi isoflavon mengurangi risiko adanya tumor payudara dan perkembangannya pada penelitian hewan. Hal yang sama juga ditekankan dalam studi in vitro tentang kanker payudara. Sel payudara dengan kaya isoflavon memberikan reaksi perlawanan terhadap dosis. Dosis tinggi genestein dapat mencegah sel kanker, meskipun tingkat ini lebih tinggi daripada yang diperoleh secara alami dari diet manusia. Hasil penelitian studi kasus yang dilakukan pada pasien dengan adenocarcinoma fitoesrogen sebanyak 160 mg selama satu minggu didapatkan hasil dengan tingkat apoptosis sel kanker yang lebih tinggi. (Astawan, 2009)

5.2 Isoflavon Kedelai

Isoflavon ada di legum, atau kacang-kacangan, tetapi terutama ada di kacang kedelai. Isoflavon kedelai memiliki kandungan utama daidzein 100 mg/g dan genestein 300 mg/g, selain itu juga ada kandungan glycthein, dan sedikit goumestrol sekitar 5 pg/g. Isoflavon diyakini dapat menghentikan perkembangan sel kanker termasuk pada payudara. (Astawan, 2009)

Isoflavon bersifat estrogenik yang berikatan dengan reseptor estrogen pada mamalia, seperti yang ditunjukkan oleh studi in vitro. Studi melaporkan bahwa genistein memiliki ikatan terkuat 100 kali lebih rendah daripada estradiol, sedangkan Daidzein 1000 kali lebih rendah. Meskipun mekanisme yang tepat untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker masih belum jelas, isoflavon telah terbukti kaya antioksidan dan dapat menghentikan sistem enzim yang menghasilkan transduksi sinyal, seperti tyrosin kinase, menghentikan angiogenesis, dan meningkatkan globulin pengikat hormon seks sebagai mekanisme antiestrogenic. (Astawan, 2009)

Ada banyak penelitian yang menyatakan genistein dapat menghentikan perkembangan sel kanker, baik yang dipengaruhi hormon maupun yang tidak. Kecuali p40 protein tyrosine kinase, topoisomerase II, dan protein histidine kinase, genistein adalah inhibitor protein tyrosine kinase. Ini berhubungan dengan reseptor seluler untuk faktor pertumbuhan epidermal, insulin, faktor pertumbuhan insulin serupa I, faktor pertumbuhan turunan platelet, dan faktor pertumbuhan fagosit mononuclear. (Astawan, 2009)

Tyrosine kinase adalah enzim yang memainkan peran penting dalam perkembangan antar sel. Enzim ini berasosiasi dengan produk onkogen dari family gen src retroviral dan

berhubungan dengan kemampuan retrovirus untuk mengubah sel. Selain itu, aktivitas tyrosine kinase berkorelasi dengan ekspresi oncogen kanker payudara yang dapat menekan proliferasi sel-sel kanker. (Astawan, 2009)

5.3 Pengaruh Isoflavon Terhadap Kanker Payudara

Beberapa studi yang dilakukan pada wanita di Timur Tengah, Eropa dan Amerika Utara menyatakan bahwa diet dengan konsumsi tinggi lemak meningkatkan risiko kanker payudara, Efek isoflavon terhadap level hormon juga telah digunakan untuk menyelidiki kemungkinan kanker payudara. Secara teoritis, seseorang yang mengalami masa menstruasi dengan siklus panjang, perubahan metabolit yang kurang karsinogenik, dan penurunan hormon dalam serum dapat dikaitkan dengan risiko kanker payudara. Konsumsi makanan dengan kandungan kedelai yang kaya isoflavon dapat mengubah siklus menstruasi pada fase follikuler dengan waktu yang lama. Akibatnya, konsumsi produk kedelai yang mengandung banyak isoflavon menyebabkan siklus menstruasi menjadi lebih panjang karena hormon luteinizing dan hormon penstimulan folikel menurun. Siklus menstruasi wanita dengan kanker payudara lebih pendek daripada wanita sehat. Wanita yang memiliki tingkat kanker payudara yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita Barat memiliki siklus menstruasi yang lebih panjang. Wanita dengan siklus menstruasi yang lebih

pendek mengalami lebih banyak fase luteal selama kehidupan reproduksinya. Isoflavon kedelai dapat meningkatkan panjang fase follikuler dan mengurangi risiko kanker payudara karena tingkat mitosis jaringan payudara hampir empat kali lebih besar selama fase luteal daripada fase follikuler. (Astawan, 2009)

Meskipun kadar estrogen wanita premenopause sudah menurun namun jika wanita tersebut diet dengan kandungan kaya fitoestrogen, maka senyawa ini memberikan respon terhadap reseptor estrogen dan memberikan kesan yang sama pada estrogen alami pada tubuh. Hal ini terjadi karena ovarium mendapatkan sinyal bahwa sudah memiliki estrogen yang cukup, dan estrogen yang diproduksi oleh tubuh akan menurun. Mekanisme ini dikenal sebagai proestrogen dan antiestrogen. (Astawan, 2009)

Wanita yang telah mencapai menopause memproduksi sedikit estrogen dan memiliki tingkat total estrogen yang rendah. Wanita menopause yang melakukan diet tinggi fitoestrogen dapat mempengaruhi jumlah estrogen secara keseluruhan menjadi lebih tinggi dibandingkan yang tidak konsumsi fitoestrogen, walaupun sebenarnya dengan kandungan estrogen sangat lemah, namun tubuh akan merespon secara keseluruhan dengan jumlah estrogen yang tinggi, sehingga akan mempengaruhi payudara. Studi tentang dampak konsumsi

kedelai pada wanita postmenopause menemukan bahwa isoflavon dan bahan-bahan kedelai lainnya dapat mencegah kanker pada wanita postmenopause dengan mekanisme estrogen yang bersifat genotoksik berubah menjadi inaktif. (Astawan, 2009)

Isoflavon mengontrol metabolisme estrogen sehingga tidak menghasilkan 16alpha-(OH) estrone, 4-(OH) estrone, dan 4-(OH) estradiol, metabolit yang dapat menyebabkan kanker. Genistein menghambat ekspresi gen ER, seperti pS2 dan TGF-beta, dalam reseptor estrogen positif (ER+) tetapi penghambatan ini bergantung pada estrogen. Aktivitas protein tyrosine kinase (PTK) yang diinduksi oleh estrogen juga dihambat oleh genistein. Genistein berfungsi sebagai aktivator transkripsional yang lemah dan menurunkan level ERE-CAT yang diinduksi oleh 17-beta estradiol pada jalur ER+. Oleh karena itu, Genistein dianggap sebagai "estrogen yang baik" pada tumor payudara ER+.(Astawan, 2009)

Sinergisme genistein dengan eicosapentanoic acid (EPA) melawan sel kanker payudara manusia (MCF-7). Konsumsi kombinasi EPA dan genistein dalam diet dapat membantu dalam pengendalian kanker payudara. Ada bukti bahwa daidzein dan genistein berfungsi sebagai antiproliferasi terhadap sel kanker. Selain itu, genistein menghentikan perkembangan reseptor negatif

sel kanker payudara. Ini terjadi karena mekanisme kerjanya yang berbeda dari reseptor estrogen. (Astawan, 2009)

Produk kedelai tahu memiliki kandungan isoflavon sebanyak 20-50 mg / 100 gram nya, tepung kedelai 200 mg/100 gram, sedangkan kecap adalah kedelai yang tidak mengandung isoflavon. Rata-rata kandungan isoflavone kedelai mentah adalah 150 mg/ 100 gram. Olahan kedelai banyak digunakan untuk bahan pangan dengan kandungan isoflavon yang bervariasi seperti isolat dan konsentrat protein kedelai. Produk olahan kedelai sudah diupayakan untuk untuk menghasilkan kandungan isoflavon yang tinggi dengan menghilangkan kandungan lemak dan karbohidrat sehingga menghasilkan isoflavon alami dengan jumlah yang tinggi. Beberapa produksi produk kedelai dengan kandungan yang kaya isoflavon dengan mudah didapatkan seperti produk tepung protein tinggi kedelai ataupun dalam bentuk kapsul dan tablet yang sudah dikomersialkan dipasaran. (Astawan, 2009)

Beberapa penelitian yang telah dilakukan pada produk olahan kedelai dan kanker payudara:

1. Pengaruh ekstrak vigna unguiculata terhadap ekspresi enzim aromatase dan kadar estradiol pada payudara rattus norvegicus yang dilakukan oleh Sari, 2016

Kacang tunggak, atau *Vigna unguiculata*, adalah tanaman yang sangat populer di Indonesia karena mengandung fitoestrogen isoflavon. *Vigna unguiculata* memiliki kandungan gizi yang sama dengan kacang kedelai, tetapi kandungan lemaknya lebih rendah. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan ekstrak kacang tunggak dapat menurunkan kadar estradiol dan membatasi ekspresi enzim aromatase pada payudara *Rattus norvegicus* yang telah ovariectomi dan tidak ovariectomi.

Penelitian ini dilakukan dengan pemberian beberapa dosis kacang tunggak pada kelompok yang di ovariectomi diantaranya kelompok kasus dengan dosis 1,25; 2,5; dan 5 mg/kgBB, sedangkan kelompok kontrol adalah sampel yang tidak diberikan ekstrak kacang tunggak dan sampel yang tidak di ovariectomi serta tidak diberikan ekstrak kacang tunggak.

Hasil menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kacang tunggak dapat menurunkan ekspresi enzim aromatase dan hormone estradiol pada sampel yang telah di ovariectomi,

2. Asupan kedelai dan risiko kanker payudara: studi prospektif terhadap 300.000 wanita Cina dan meta-analisis dosis-respons, (Wei, 2019)

Hasil studi ini dilakukan pada 300.000 wanita dengan rentang umur 30-79 tahun yang terdaftar pada tahun 2004 hingga 2008 di 10 Wilayah Tiongkok, kemudian pada tahun

2016 didapatkan data kejadian kanker payudara sampai akhir Desember 2016. Penelitian ini menggunakan studi kohor prospektif. Informasi konsumsi kedelai diperoleh dari survei yang dilakukan beberapa kali dan menilai menu makanan setiap hari dengan rerata asupan kedelai 5,4 mg/hari. Setelah 10 tahun pemantauan didapatkan 2.289 wanita dengan kanker payudara. Hasil penelitian ini menyatakan peningkatan konsumsi isoflavon sebanyak 10 mg/hari dapat menurunkan risiko kanker payudara sebanyak 3%. Berdasarkan anjuran diet negara Tiongkok tahun 2016, makanan dengan kandungan isoflavon 15-25 g/hari dapat menurunkan risiko kanker payudara 3-15%.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulkareem, I. H. (2013). Aetio-pathogenesis of breast cancer. *Nigerian Medical Journal* Vol 54. pp.371–376. Issue 6. Doi: 10.4103/0300-1652.126284
- Alfita, Dewi. (2017). Faktor Risiko Penyakit Kanker Payudara di Wilayah Asia (Dengan Pendekatan Studi Meta Analisis). *Jurnal Kesehatan Andalas*. Vol 13. pp 1-8
- Anggrowati, Lindra. (2013). Faktor Risiko Kanker Payudara Wanita. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. Vol 8, No 2. pp 121-126.
- Astawan, Made., Febrinda AA. (2009). Isoflavon Kedelai sebagai Antikanker. *Jurnal Pangan*. Vol. 18 No 3. pp 42-50
- Busch, Harris. (2013). *The Molecular Biology of Cancer*. New York: Academic Press. pp 342-348
- Beshay, V. E., & Carr, B. R. (2013). *Hypothalamic-pituitary-ovarian axis and control of the menstrual cycle*. In *Clinical Reproductive Medicine and Surgery*. Pp. 31-42. Doi: 10.1007/978-1-4614-6837-02
- Block John H and Beale John M. (2012). *Wilson & Gisvold. Buku Ajar Kimia Medisinal Organik dan Kimia Farmasi. Edisi 11*. Diterjemahkan oleh : A. A. Kd. Harnita, Emelia Devi L, M. Sumitro, Liliek Nurhidayati, Novi Yantih, Diah Widowati, Deni Rahmat, dkk. Jakarta: EGC. pp 662-667
- Cunningham, FG. Leveno, KJ. Bloom, LS. Hauth, JC. Rouse, DJ. Spong, CY. (2013). *Obstetri Williams*. (Edisi 23). Jakarta: EGC. Pp 704-710

- Dahlan, MS. (2016). Statistik untuk kedokteran dan kesehatan : Deskriptif, Bivariat dan multivariat.. Epidemiologi Indonesia : Jakarta. pp 61-78, 92-105, 165-169
- Danish, S., Ahmed, H., Idrees, F., Ahsan, M., Khanam, A., Sultan, N., & Akhter, N. (2018). Association of serum leptin with serum estradiol in relation to breast carcinogenesis : A comparative case-control study between pre- and postmenopausal women Association of serum leptin with serum estradiol in relation to breast carcinogenesis : a comparative case-control study between pre- and postmenopausal women. Turkish Journal of Medical Sciences. Doi.org/10.3906/sag-1704-10
- DeSantis, Carol E., Jiemin Ma, Ann Goding Sauer, Lisa A. Newman, and Ahmedin Jemal. (2017). "Breast Cancer Statistics, 2017, Racial Disparity in Mortality by State." *CA: A Cancer Journal for Clinicians*.pp. 1–10. Doi: 10.3322/caac.21412.
- Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat. (2016). Data akseptor Keluarga Berencana.
- Faida, Wilda Eka. (2016). Analisa Pengaruh Faktor Usia, Status Pernikahan dan Riwayat Keluarga Terhadap Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Onkologi Surabaya. *Jurnal Manajemen Kesehatan Yayasan RS. Dr. Soetomo 2 (1)*, 1-7, 2016. Vol 2 No 1.
- Fard, Tahmasebi Z., Rouhollah, F., & Nafisi, N. (2018). Serum Liver Proteins and 17 β Estradiol in Postmenopausal Women with Breast Cancer. *Research in Molecular Medicine*, 6(4), 48–58. <https://doi.org/10.18502/rmm.v6i4.4803>

- Fritz and speroof. (2011). Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins pp. 995-1000
- Greenstein, ben. Wood, Diana. (ed Amalia Safitri). (2007). At a Glance. Sistem Endokrin. Edisi kedua. Jakarta : Erlangga. Pp 54-65
- Guyton, A. C., Hall, J. E., (Ed Suthitchana Tharmapalan). (2014). Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 12. Jakarta: EGC.pp 803-813.
- Heffner, Linda J. Schust, danny J. (ed Amalia Safitri). (2006). At Glance Sistem Reproduksi . Edisi ke dua. Jakarta: Erlangga. pp 54-59, 84-85
- International Agency for Research on Cancer. (2018). Latest global cancer data : Cancer burden rises to 18 . 1 million new cases and 9 . 6 million cancer deaths in 2018 Latest global cancer data : Cancer burden rises to 18 . 1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018, (September), 13-15. Retrieved from http://www.iarc.fr/en/mediacentre/pr/2018/pdfs/pr263_E.pdf
- Kemenkes. (2013). Riset Kesehatan Dasar 2013. Diakses tanggal 12 September 2018. [www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil %20Risk esdas%202013.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Risk%20esdas%202013.pdf)
- Kementrian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi Kesehatan. (2016). Bulan Peduli Kanker Payudara. *Infodatin Kanker*.
- Kusmiran, Eny. (2012). Kesehatan Reproduksi Remaja dan Wanita. Jakarta: Salemba Medika. pp 28-33

- Lamar, C. A., Dorgan, J. F., Longcope, C., Stanczyk, F. Z., Falk, R. T., & Stephenson, H. E. (2003). Serum sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 12(4), 380–383.
- Laamiri, F. Z., Bouayad, A., Hasswane, N., Ahid, S. (2015). Risk Factors for Breast Cancer of Different Age Groups : Moroccan Data. *Journal of Obstetrics and Gynecology*. pp79–87. Doi: 10.4236/ojog.2015.52011
- Lovett, J. L., Chima, M. A., Wexler, J. K., Arslanian, K. J., Friedman, A.B., Yousif, C. B., & Strassmann, B. I. (2017). Oral contraceptives cause evolutionarily novel increases in hormone exposure. *Evolution, Medicine, and Public Health*. pp. 97–108. Doi:10.1093/emph/eox009
- Mørch, L. S., Skovlund, C. W., Hannaford, P. C., Iversen, L., Fielding, S., & Lidegaard, Ø. (2017). Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. pp. 2228–2239. Doi: 10.1056/NEJMoa1700732
- Mulyani, NS. (2013). Kanker Payudara dan PMS Pada Kehamilan: Yogyakarta: Nuha Medika. pp 1-62
- Nani, Desiyani. (2009). Hubungan Umur Awal Menopause dan Status Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Kanker Payudara. *Jurnal Keperawatan Soedirman*. Vol 04. No 3. Doi: <http://dx.doi.org/10.20884/1.jks.2009.4.3.237>
- Nasution, W. M., & Siregar, F. A. (2018). Pengaruh Pemakaian Kontrasepsi hormonal dan Riwayat Keluarga Terhadap

Kejadian Kanker Payudara di RSUD Dr . Pirngadi Medan
Tahun 2017. Vol. 13 No 2. pp. 39-47

Oh, H., Eliassen, A. H., Beck, A. H., Rosner, B., Schnitt, S. J., Collins, L. C., Tamimi, R. M. (2017). Breast cancer risk factors in relation to estrogen receptor, progesterone receptor, insulin-like growth factor-1 receptor, and Ki67 expression in normal breast tissue. *Npj Breast Cancer*. Doi: 10.1038/s41523-017-0041-7

Olfah, Y. Mendri, Ni Ketut. Badi'ah, A. (2013). Kanker Payudara dan SADARI: Yogyakarta. pp 1-24

Purwoastuti, Th Endang. Walyani, Elisabeth Siwi. (2014). Konsep Kebidanan. Yogyakarta: Pustakabaru press. pp 141-156

Putra, RS.(2015). Buku Lengkap Kanker Payudara: Yogyakarta: Laksana. pp 67-91

Romero, MM. Flores, RJ. Molina, RV. Ramos, MI. Reali, JY. Sigrist-Flores, SC. et al. (2012). The body mass index (BMI) as a public health tool to predict metabolic syndrome. *Journal of Preventive Medicine*. Vol.2, No.1, pp.59-66
<http://dx.doi.org/10.4236/ojpm.2012.21009>

Roy,S. S., & Vadlamudi, R. K. (2012). Role of Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer Metastasis. *International Journal of Breast Cancer*. Vol 2012. pp 1-8

RSUP DR. M DJAMIL. 2018. Data Rekam Medis Kejadian Kanker Payudara. Tahun 2014-2017

Saha Roy, S., & Vadlamudi, R. K. (2012). Role of Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer Metastasis. *International Journal of Breast Cancer*. Vol. 2012. pp. 1-8. Doi: 10.1155/2012/654698

- Samavat, H., & Kurzer, M. S. (2015). Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Letters*. pp. 231–243. Doi: 10.1016/j.canlet.2014.04.018
- Santen, J., Richard. Yue, Wei. Wang, Ji-Ping. (2014). Estrogen Metabolites and Breast Cancer. *Steroids*. Doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.003>
- Sherwood, L. (Eds Ong, H., Oktavianus. Mahode, A., Agung. Ramadhani, Dian) (2014). Fisiologi Manusia (Edisi 8). Jakarta : EGC
- Sieri, S., Krogh, V., Bolelli, G., Abagnato, C. A., Grioni, S., Pala, V., Muti, P. (2009). Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: The ORDET cohort. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 18(1), 169–176. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0808>
- Stone, A.S., Han, J.C., Senn, Taurence., Korde, A.L., Allot, Kristen., Reding, Scott., Whittington, Dale., and Reding W. K. (2019). Sex Hormones in Women With Elevated Breast Cancer Risk Undergoing Weight Loss. *Western journal of Nursing Research*. pp 1-21. Doi: 10.1177/0193945918820672
- Sukandar, Prihatin B. Yuniwati, Diah. Ihsan, Nur. (2015). Hubungan Status Hipertiroid dengan Siklus Menstruasi Penderita Hipertiroid di Klinik Litbang Gaki Magelang. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*. Vol 6
No 3. pp. : 183–193.
- The Global Cancer Observatory. (2018). Breast, 876, 99–100. Diakses tanggal 12 September 2018. Retrieved from <http://gco.iarc.fr/today>

- Trisnadewi, Wayan. Ni., (2013). Faktor Risiko Kanker Payudara pada wanita di RSUP Sanglaah Denpasar. *Kesehatan Masyarakat dan arsip obat pencegahan*. Vol 01. No 2. pp 181-188
- Verkasalo, P. K., Thomas, H. V., Appleby, P. N., Davey, G. K., & Key, T. J. (2001). Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: A cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes and Control*, 12(1), 47–59. <https://doi.org/10.1023/A:1008929714862>
- Vistaria, Furkano. (2016). Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Kejadian Kanker Payudara di RSUP Dr M Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*.
- World Health Organization. (2017). Cancer Country Profiles: Indonesia. *Cancer Country Profiles*.

DAFTAR ISTILAH

BRCA	<i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i>
CDK1	<i>Cyclin Dependent Kinase1</i>
DNA	<i>Deoksiribonukleat</i>
E1	Estron
E2	Estradiol
E3	Estriol
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ER	Estrogen Reseptor
FSH	<i>follicle-stimulating hormone</i>
Globocan	<i>Global Burden of Cancer</i>
GnRH	<i>Gonadotropin releasing Hormone</i>
HER2-neu	<i>Human Epidermal Growth Factor Reseptor -2</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
LH	<i>luteinizing hormone</i>
NHB	<i>Non Hispanik Black</i>
NHW	<i>Non Hispanik White</i>
PR	Progesteron Reseptor
SHBG	<i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
TSH	<i>Terapi Sulih Hormon</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BIODATA PENULIS



Nirmala Sari, S.ST, M.Keb.

Dosen Program Studi DIII Kebidanan
Fakultas Vokasi Universitas Baiturrahmah

Penulis lahir di Padang tanggal 25 Juli 1988. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi DIII Kebidanan Fakultas Vokasi Universitas Baiturrahmah dari tahun 2011 sampai sekarang. Penulis menyelesaikan pendidikan DIII Kebidanan pada tahun 2009 di Prodi DIII Kebidanan Universitas Baiturrahmah, Pendidikan DIV Bidan Pendidik pada STIKes Prima Nusantara Bukittinggi pada tahun 2010 dan S2 Ilmu Kebidanan pada Fakultas Kedokteran Universitas Andalas pada tahun 2019.