

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

1. Deskripsi Lokasi Penelitian

Rumah Sakit Panembahan Senopati Bantul yang beralamat di jalan Dr. Wahidin Sudirohusodo Bantul merupakan pendukung penyelenggaraan pemerintah daerah yang dipimpin oleh seorang direktur yang berkedudukan di bawah dan bertanggungjawab kepada Bupati melalui Sekretaris Daerah.

Rumah Sakit ini ditetapkan sebagai Rumah Sakit yang menerapkan Pola Pengelolaan Keuangan sebagai Badan Layanan Umum Daerah (PPK-BLUD) Rumah Sakit Umum Daerah Panembahan Senopati Kabupaten Bantul sesuai Keputusan Bupati Bantul Nomor 195 Tahun 2009 Tanggal 21 Juli 2009.

Rumah Sakit Panembahan Senopati Bantul memiliki 1 unit Kemoterapi yang diketuai oleh Bapak Sukwan Sumono, S.Kep. Unit ini berisi beberapa ruangan yang masing-masing ruangan memiliki bed-bed untuk pasien kemoterapi, tiap sesi kemoterapi bisa memuat \pm 25 pasien.

2. Distribusi Subjek Penelitian (Analisis Univariat)

Jumlah subjek penelitian adalah 225 pasien, dengan 75 pasien untuk kelompok kasus dan 150 pasien untuk kelompok kontrol. Kemudian dilakukan analisis univariat terhadap subjek penelitian yang terdiri atas jenis kelamin, usia terdeteksi, usia menarke, riwayat melahirkan, usia melahirkan, jumlah anak kandung, lama pemberian ASI, usia menopause, penggunaan kontrasepsi hormonal, pajanan terhadap asap rokok, riwayat terdeteksi kanker sebelumnya, serta riwayat kanker pada keluarga pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol.

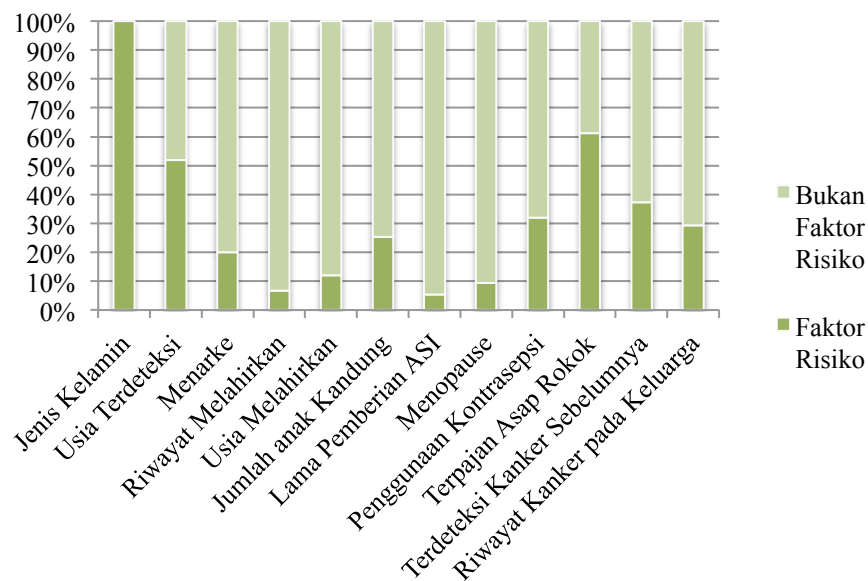
Tabel 5. Distribusi Subjek Kelompok Kasus

Variabel	Kategori Variabel	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Perempuan	75	100
	Laki-laki	0	0
Usia Terdeteksi	≥50 tahun	39	52
	< 50 tahun	36	48
Terdeteksi Kanker Sebelumnya	Ya	28	37,34
	Tidak	47	62,66
Menopause	> 55 tahun	7	9,34
	≤ 55 tahun	68	90,66
Jumlah Anak Kandung	1	19	25,33
	>1	56	74,67
Usia Melahirkan	> 30 tahun	9	12
	≤ 30 tahun	66	88
Riwayat Melahirkan	Tidak	5	6,67
	Ya	70	93,33
Lama Pemberian ASI	< 4 bulan	4	5,34
	≥ 4 bulan	71	94,66
Penggunaan Kontrasepsi Hormonal	Ya	24	32
	Tidak	51	68
Terpapaj Asap Rokok	Ya	46	61,34
	Tidak	29	38,66
Menarke	< 12 tahun	15	20
	≥ 12 tahun	60	80
Riwayat Kanker pada Keluarga	Ya	22	29,34
	Tidak	53	70,66

Tabel 6. Distribusi Subjek Kelompok Kontrol

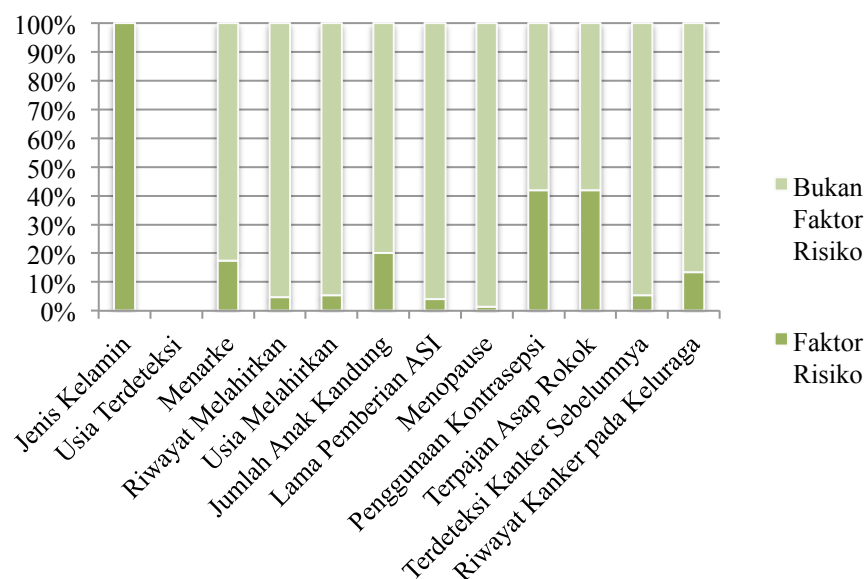
Variabel	Kategori Variabel	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Perempuan	150	100
	Laki-laki	0	0
Usia Terdeteksi	≥ 50 tahun	-	-
	< 50 tahun	-	-
Terdeteksi Kanker Sebelumnya	Ya	8	5,34
	Tidak	142	94,66
Menopause	> 55 tahun	2	1,34
	≤ 55 tahun	148	98,66
Jumlah Anak Kandung	1	30	20
	>1	120	80
Usia Melahirkan	> 30 tahun	8	5,34
	≤ 30 tahun	142	94,66
Riwayat Melahirkan	Tidak	7	4,66
	Ya	143	95,34
Lama Pemberian ASI	< 4 bulan	6	4
	≥ 4 bulan	144	96
Penggunaan Kontrasepsi Hormonal	Ya	63	42
	Tidak	87	58
Terpapar Asap Rokok	Ya	63	42
	Tidak	87	58
Menarke	< 12 tahun	26	17,34
	≥ 12 tahun	124	82,66
Riwayat Kanker pada Keluarga	Ya	20	13,34
	Tidak	130	86,66

Dalam analisis univariat, peneliti membuat persentase dari tiap-tiap faktor yang diteliti, hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok kasus dengan jumlah perempuan 100% memiliki persentase berbeda-beda tiap faktor yang diteliti. Di mana usia terdeteksi kanker ≥ 50 tahun memiliki persentase 52%, usia menstruasi pertama kali <12 tahun sebesar 20%, tidak ada riwayat melahirkan sebesar 6,67%, usia melahirkan >30 tahun sebesar 12%, anak kandung hanya 1 sebesar 25,33%, lama pemberian ASI kepada anak <4 bulan 5,34%, usia menopause >55 tahun sebesar 5,34%, penggunaan kontrasepsi hormonal 32%, paparan terhadap asap rokok sebesar 61,34%, terdeteksi kanker sebelumnya sebesar 37,34%, serta riwayat kanker pada keluarga 29,34%.



Gambar 3. Sebaran Data Kelompok Kasus

Sedangkan pada kelompok kontrol dengan jumlah perempuan 100% memiliki persentase usia menstruasi pertama kali <12 tahun sebesar 17,34%, tidak ada riwayat melahirkan sebesar 4,66%, usia melahirkan >30 tahun sebesar 5,34%, anak kandung hanya 1 sebesar 20%, lama pemberian ASI kepada anak <4 bulan 4%, usia menopause >55 tahun sebesar 1,34%, penggunaan kontrasepsi hormonal 42%, pajanan terhadap asap rokok sebesar 42%, terdeteksi kanker sebelumnya sebesar 5,34 %, serta riwayat kanker pada keluarga 13,34%.



Gambar 4. Sebaran Data Kelompok Kontrol

3. Faktor-Faktor yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Kanker Payudara Wanita (Analisis Bivariat)

Tabel 7. Faktor-Faktor yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Kanker Payudara Wanita

Variabel	p-value
Terpapaj Asap Rokok	0,006
Menarke	0,625
Riwayat Melahirkan	0,529
Usia Melahirkan	0,074
Jumlah Anak Kandung	0,361
Lama Pemberian ASI	0,647
Menopause	0,004
Penggunaan Kontrasepsi Hormonal	0,146
Terdeteksi Kanker Sebelumnya	0,000
Riwayat Kanker pada Keluarga	0,004

Keterangan: Uji dilakukan dengan menggunakan menggunakan *chi-square*

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui pengaruh masing-masing faktor risiko yang diteliti (usia haid pertama kali, riwayat melahirkan, usia pertama kali melahirkan, jumlah anak kandung, lama pemberian ASI, usia menopause, penggunaan kontrasepsi hormonal,

pajanan terhadap asap rokok, terdeteksi kanker sebelumnya, riwayat kanker pada keluarga) terhadap kejadian kanker payudara.

Pengambilan keputusan apakah H1 diterima atau ditolak pada uji ini ada 2 cara, yang pertama menggunakan nilai x^2 tabel dengan x^2 hitung, jika X^2 hitung $>$ X^2 tabel maka H1 diterima. Cara yang kedua dengan menggunakan p value, jika $p < 0,05$ maka H1 diterima. Dengan menggunakan cara kedua, maka faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian kanker payudara adalah:

- a. Usia menopause, dengan nilai $p=0,004$
- b. Terpajan asap rokok, dengan nilai $p=0,006$
- c. Terdeteksi kanker sebelumnya, dengan nilai $p=0,000$
- d. Riwayat kanker pada keluarga, dengan nilai $p=0,004$

4. Pengaruh Faktor Risiko yang Diteliti Terhadap Kejadian Kanker Payudara Wanita (Analisis Multivariat)

Tabel 8. Pengaruh Faktor Risiko Terhadap Kejadian Kanker Payudara Wanita

Variabel	p-value	OR	95% CI
Pajanan asap rokok	0,004	2,713	1,371-5,368
Usia Melahirkan	0,053	3,106	0,987-9,773
Usia Menopause	0,018	7,479	1,419-39,416
Penggunaan Kontrasepsi Hormonal	0,070	0,518	0,254-1,054
Terdeteksi kanker	0,000	12,493	5,043-30,944
Riwayat Kanker pada Keluarga	0,032	2,406	1,080-5,359

Analisis multivariat dilakukan untuk mengetahui pengaruh masing-masing faktor risiko terhadap kejadian kanker payudara dengan mempertimbangkan faktor-faktor lain. Dalam analisis multivariat ini, yang diikutkan adalah variabel-variabel yang pada analisis bivariat

mendapatkan nilai $p < 0,25$ (Bursac, Gauss, Williams, & Hosmer, 2008).

Sehingga yang diikutkan dalam analisis multivariat adalah:

- a. Terdeteksi kanker sebelumnya, dengan nilai $p=0,000$
- b. Usia menopause, dengan nilai $p=0,004$
- c. Riwayat kanker pada keluarga, dengan nilai $p=0,004$
- d. Terpajan asap rokok, dengan nilai $p=0,006$
- e. Usia melahirkan pertama kali, dengan nilai $p=0,075$
- f. Penggunaan kontrasepsi hormonal, dengan nilai $p=0,146$

Ada beberapa uji yang dilakukan dalam analisis multivariat ini:

- a. Hosmer and Lemeshow Test

Pada uji ini yang dapat dinilai adalah adanya pengaruh faktor risiko terhadap kejadian kanker payudara secara bersama-sama. Kesimpulan dapat ditarik dengan melihat nilai p , jika $p > 0,01$ berarti diterima. Pada penelitian ini nilai p yang didapatkan adalah 0,209 di mana dapat disimpulkan adanya pengaruh faktor-faktor risiko yang diteliti secara bersama-sama terhadap kejadian kanker payudara.

- b. Nagelkerke R Square

Uji ini dilakukan untuk melihat persentase pengaruh faktor risiko yang diteliti terhadap kejadian kanker payudara, dengan cara melakukan operasi perkalian dengan 100% dari hasil Nagelkerke R Square. Sehingga pada penelitian ini didapatkan:

$$0,348 \times 100\% = 34,8\%$$

dapat disimpulkan bahwa terdapat sebesar 34,8% faktor-faktor risiko yang diteliti terhadap semua faktor lain untuk memicu kejadian kanker payudara.

c. Uji Wald

Uji ini dilakukan untuk melihat pengaruh yang diberikan oleh faktor risiko secara sendiri-sendiri terhadap kejadian kanker payudara. Untuk pengambilan kesimpulan bisa menggunakan nilai p, jika $p < 0,05$ maka H1 diterima. Pada penelitian ini didapatkan:

Tabel 9. Pengaruh yang Diberikan oleh Faktor Risiko Secara Sendiri-Sendiri Terhadap Kejadian Kanker Payudara

Variabel bebas	Nilai p	Kesimpulan
Pajanan asap rokok	0,004	H1 diterima
Usia Melahirkan	0,053	H1 ditolak
Usia Menopause	0,018	H1 diterima
Penggunaan Kontrasepsi Hormonal	0,070	H1 ditolak
Terdeteksi kanker	0,000	H1 diterima
Riwayat Kanker pada Keluarga	0,032	H1 diterima

d. Kekuatan Pengaruh Setiap Faktor Risiko Terhadap Kejadian Kanker Payudara (Uji OR)

Uji OR dilakukan untuk mengetahui kekuatan pengaruh dari tiap-tiap faktor risiko. Pada penelitian ini didapatkan urutan kekuatan sebagai berikut:

Tabel 10. Kekuatan Pengaruh Dari Setiap Faktor Risiko

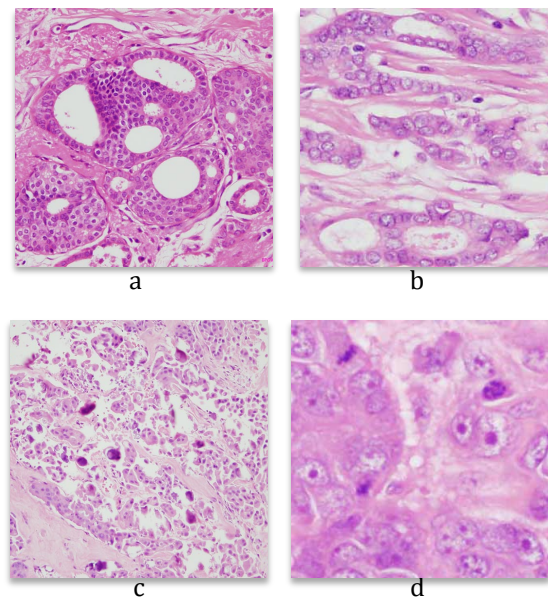
Urutan	Variabel	OR	95% CI
1.	Terdeteksi kanker sebelumnya	12,493	5,043-30,944
2.	Usia Menopause	7,479	1,419-39,416
3.	Pajanan asap rokok	2,713	1,371-5,368
4.	Riwayat Kanker pada Keluarga	2,406	1,080-5,359
5.	Usia Melahirkan	3,106	0,987-9,773
6.	Penggunaan Kontrasepsi Hormonal	0,518	0,254-1,054

Dari hasil uji OR pada penelitian ini, didapatkan bahwa faktor yang peneliti teliti yakni pajanan asap rokok memiliki nilai OR 2,713 (95% CI 1,371-5,368) dapat disimpulkan bahwa pada orang yang terpajan asap rokok memiliki kemungkinan terjadinya kanker payudara 2,713 kali dibandingkan dengan yang tidak pernah terpajan asap rokok.

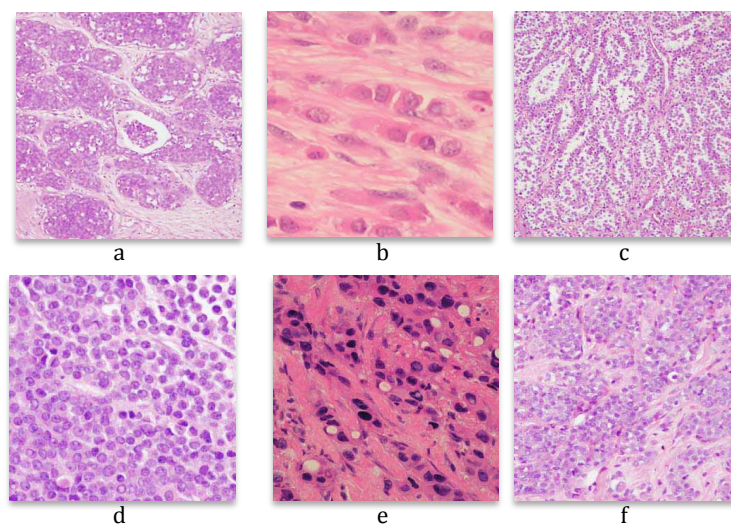
Sedangkan faktor usia melahirkan pertama kali dan penggunaan kontrasepsi hormonal hasilnya tidak dapat ditarik sebagai kesimpulan, karena pada 95% CI nya melewati angka 1, dimana mempunyai makna tidak mutlak.

B. Pembahasan

Untuk mendiagnosis kanker payudara dapat dengan menggunakan biopsi jaringan payudara dan kemudian diperiksa di laboratorium patologi anatomi. Dari hasil pemeriksaan secara mikroskopik, akan didapatkan gambaran seperti berikut ini:



Gambar 5. Histopatologis Kanker Payudara Ductal. (a) ductal carcinoma in situ (b) invasive carcinoma grade 1 (c) invasive carcinoma grade 2 dengan kalsifikasi (d) invasive carcinoma grade 4
(Breast Pathology on the Web, 2015)



Gambar 6. Histopatologis Kanker Payudara Lobular. (a) lobular carcinoma in situ (b) invasive lobular (c) alveolar variant (d) solid variant (e) Pleomorphic variant (f) Mixed classical and solid patterns
(Breast Pathology on the Web, 2015)

Dalam penelitian ini, didapatkan OR 2,713 (95% CI 1,371-5,368) yang berarti terdapat pengaruh dari pajanan asap rokok terhadap kejadian

kanker payudara wanita. Hasil ini selaras dengan penelitian yang dilakukan Gaudet, *et al.*, Illic, *et al.*, dan Gao, Chang-Ming.

Menurut P. Kunnnumakkara, & Sundaram, 90-95% kasus kanker disebabkan oleh hal-hal yang berkaitan dengan lingkungan dan gaya hidup. Termasuk di dalamnya pola makan (30-35%), rokok (25-30%) dan konsumsi alkohol (4-6%). International Agency for Research on Cancer (IARC) mengidentifikasi rokok sebagai bahan karsinogen tertinggi dibandingkan bahan karsinogen lain. Terdapat lebih dari 5000 senyawa kimia yang teridentifikasi di tembakau dan IARC telah menguji bahwa 62 di antaranya menunjukkan adanya bukti yang cukup kuat sebagai bahan karsinogen baik pada manusia maupun hewan (Tavassoli & Devilee, 2003). Senyawa-senyawa tersebut yang sangat berpengaruh adalah radioaktif polonium, N-nitrosamines seperti, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), polisiklik aromatik hidrokarbon (PAHs) (e.g., benzo[a]pyrene (BaP)), dan benzene, namun yang berpengaruh pada keadaan karsinogenitas tidak hanya senyawa-senyawa ini saja (Kuper, Boffetta, & Adami, 2002).

Proses karsinogenesis ini tergolong kompleks, yang melibatkan proses genetik yang rumit dan kerusakan molekul yang terjadi sebelum munculnya manifestasi kanker. Proses karsinogenesis biasanya disertai perubahan struktur dan fungsi informasi genom sentral yang terdapat di DNA, yang kemudian menyebabkan aktivasi berbagai onkogen dan penonaktifan gen supresor tumor. Sederhananya, terdapat tiga tahapan

karsinogenesis, yaitu: Inisiasi, Promosi, dan Progresi (Oliveira, *et al.*, 2007).

Senyawa dalam asap rokok telah tercatat berkontribusi meningkatkan kejadian kanker dalam ketiga tahap karsinogenesis. Medium genotoksik pada asap rokok meningkatkan kerusakan DNA melalui mekanisme-mekanisme penghapusan, penambahan, kombinasi ulang, pengaturan ulang dan mutasi gen, serta munculnya anomali kromosom. PAHs dan nitrosamine merupakan dua dari senyawa genotoksik terbanyak dalam asap rokok. Selain efek genotoksik, efek non-genotoksik pada asap rokok juga sangat penting. Efek-efek ini juga dapat berperan sebagai modulator yang mengubah fungsi selular termasuk proliferasi dan kematian sel (Peterson, 2010).

Tahapan pertama dalam tiga tahap karsinogenesis yang dipengaruhi oleh asap rokok adalah inisiasi karsinogenesis. Karsinogenesis merupakan hasil dari kerusakan kimia atau biologis terhadap sel normal melalui proses rumit yang melibatkan perubahan genom. Perubahan ini dapat berakibat pada pertumbuhan dan perkembangan kanker. Beberapa senyawa asap rokok dapat langsung beraksi pada DNA, tetapi banyak juga yang membutuhkan konversi enzim sebelum menjadi karsinogen (Akopyan & Bonavida, 2006). Kebanyakan konversi yang terjadi melibatkan perubahan metabolis melalui sitokrom *p450s* (*P450s*) seperti *P450s* 1A2, 2A13, 2E1, dan 3A4 untuk membentuk entitas elektrofilik yang dapat mengikat DNA. Ikatan DNA ini kemudian membentuk aduksi DNA. Formasi yang seperti ini

biasanya terjadi di situs adenin atau guanin pada DNA dan menyebabkan mutasi seperti yang tampak pada onkogen KRAS kanker paru-paru atau mutasi pada gen *TP53* dalam berbagai kanker yang disebabkan oleh asap rokok. Mutasi ini menampilkan apa yang disebutkan tahap inisiasi karsinogenesis (Williams, 2001).

4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) dan *N'*-nitrosonornicotine (NNN) merupakan nitramines paling kuat yang terdapat khusus pada tembakau termasuk produk-produknya. Senyawa-senyawa ini terbentuk dari alkaloid tembakau seperti nikotin selama proses produksi hasil tembakau dan merupakan karsinogen tembakau penting yang dapat mempengaruhi selaput yang berbeda-beda tergantung nitrosamines tertentu atau metabolit yang ada (Hecht, 2006). NNK merupakan karsinogen paru-paru yang dominan tetapi juga dapat meningkatkan kanker hati dan hidung. NNN telah menunjukkan potensinya sebagai karsinogen pada esofagus, rongga hidung, dan saluran pernapasan pada hewan percobaan. Pada manusia, metabolit yang berasal dari NNK dan metabolit NNK juga dapat diidentifikasi melalui urin perokok (Hecht, 2002).

Benzo[a]pyrene (BaP), salah satu dari PAHs, dimasukkan ke dalam karsinogen Kelompok 1 pada manusia. Hal ini sudah terlihat memiliki kaitan yang kuat dan potensi perkembangan tumor pada paru-paru, trakea, dan kelenjar payudara (Hecht, 2006). Potensi karsinogen BaP telah terbukti berhubungan dengan metabolitnya yang membentuk aduksi

DNA dengan mutasi pada lokasi *hotspot* spesifik pada gen supresor tumor *p53* (Hecht, 2002).

Tahap kedua pada promosi karsinogenesis. Promosi kanker dimulai dari hilangnya regulasi jalur sinyal yang mengatur proliferasi, apoptosis, dan lain-lain. Meskipun terdapat banyak jalur genetika yang mungkin menyebabkan pertumbuhan kanker, terdapat pula mekanisme khusus yang dimiliki oleh masing-masing tumor. Berikut mekanisme yang terjadi oleh asap rokok.

1. Efek asap rokok terhadap independensi sinyal pertumbuhan.

Sel-sel normal membutuhkan sinyal pertumbuhan untuk melakukan proliferasi. Sinyal-sinyal ini diteruskan ke sel-sel oleh reseptor yang mengikat molekul sinyal yang terpisah. Pada sel kanker, reseptor yang mengkonversi sinyal pertumbuhan ke sel merupakan target deregulasi selama proses pembentukan tumor. Reseptor yang berlebihan menyebabkan sel kanker menjadi hiperresponsif terhadap faktor pertumbuhan. Nikotin, komponen signifikan pada asap rokok, dikenal sebagai senyawa yang berperan penting dalam karsinogenesis pada perokok baik pasif maupun aktif. Nikotin bertindak seperti faktor pertumbuhan yang mengerahkan fungsi biologisnya terutama melalui reseptor nicotinic acetylcholine (nAChR), β -adrenoreseptor (β -AR) atau reseptor faktor pertumbuhan epidermis (Laag *et al.*, 2006). Fungsi dari reseptor ini sangat spesifik, dengan tingkat ekspresi dan kepekaan reseptor yang dapat dimodifikasi oleh nikotin.

Penelitian Lee, *et al*, pada tahun 2010 menunjukkan bahwa ekspresi α -9 nAChR berperan dalam kanker payudara manusia yang dapat meningkatkan stadium dari kanker tersebut. Nikotin telah terbukti dapat membantu sinyal α -9 nAChR dan meningkatkan regulasi ekspresi D3 cyclin pada kanker payudara. Selain itu, ditemukan pula bahwa ekspresi dari α -9 nAChR oleh sinyal AKT juga berpengaruh terhadap terjadinya metastasis pada kanker.

Selain nikotin, nitrosamine, seperti NNK dan NNN juga menyebabkan pertumbuhan sel kanker melalui nAChR. NNK menyebabkan karsinogenesis dengan mengikat nAChR secara khusus pada α 7 nAChR. Telah terbukti bahwa NNK menstimulasi proliferasi kanker paru-paru melalui α 7 nAChR dengan mengaktifkan PKC, RAF1, AKT, ERK1/2 serta faktor transkripsi seperti JUN, FOS, dan MYC (Arredondo, Chernyavsky, & Grando, 2006). Namun, kebanyakan kehadiran nAChR di sel kanker masih belum dapat diidentifikasi sehingga sangat dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk memahami fungsi serta jalurnya yang berbeda-beda dari subunit nAChR pada sel kanker.

2. Efek asap rokok terhadap sinyal antigrowth

Pada jaringan normal, sinyal antigrowth beroperasi untuk mengatur fase istirahat seluler dan homeostasis jaringan. Sinyal antigrowth dapat menghambat proliferasi dengan memaksa progresi siklus sel ke dalam fase istirahat (G0). Transisi siklus sel dari G1 ke fase S

merupakan langkah kunci untuk mengatur siklus sel, dan pada umumnya diatur oleh kompleks CDK4/6-cyclin D dan CDK2-cyclin E. Kompleks-kompleks ini menghalangi fosforilasi Rb dan membebaskan E2Fs, menyebabkan proliferasi sel terjadi (Fu, Wang, Li, Sakamaki, & Pestell, 2004). Gangguan pada jalur Rb dapat membuat sel-sel menjadi tidak sensitif terhadap faktor-faktor antigrowth. Nikotin dilaporkan dapat mengikat Raf-1 ke Rb melalui aktivasi cyclin dan CDK, begitu pula dengan aktivasi Rb. Melalui aktivasi-aktivasi nAChR dan β -AR, nikotin dan NNK memperlihatkan sifat-sifat mitogenik dengan menginduksi over-ekspresi siklin D1 yang mengarah pada transisi G1/S dan meningkatnya progresi siklus sel. NNK juga dapat menstimulasi proliferasi sel epitelial pada paru-paru manusia normal melalui NF- κ B dan regulasi siklin D1 dalam sebuah jalur yang bergantung pada ERK1/2 (Ho, Chen, & Wang, 2005).

3. Efek asap rokok terhadap antiapoptosis

Apoptosis berperan sangat penting untuk mengatur pertumbuhan normal, homeostasis dan imunitas dengan cara mengeliminasi sel-sel abnormal di dalam tubuh. Kegagalan dalam melakukan apoptosis akan menyebabkan peningkatan usia sel yang tidak diinginkan. Resistensi dari keadaan ini sering terlihat sebagai kanker, dimana proapoptosis sel-sel kanker gagal untuk melakukan apoptosis karena mutasi gen. Mutasi gen yang paling besar terjadi

pada supresor gen *p53*. Nikotin telah terbukti sebagai agen yang menginduksi gagalnya apoptosis dengan tumor nekrosis faktor, ultraviolet, radiasi, atau dengan agen-agen kemoterapi seperti cisplatin, vinblastine, paclitaxel, dan doxorubicin. Antiapoptosis ini telah terlihat melalui PI3K/AKT, Raf/MEKK/ERK1/2, NF-kB, Bcl-2, Bax (Chowdhury, Bose, & Udupa, 2007).

4. Efek asap rokok terhadap replikatif

Ketika sel mengalami proses replikasi yang cukup, secara otomatis akan berhenti dan memasuki proses yang dinamakan senescence. Sel tumor tidak memiliki batas itu, dia akan terus tumbuh dan bereplikasi tanpa batas. Telomer yang ada di akhiran kromosom, mengandung sekuensi DNA (TTAGGG)_n yang bersama-sama berasosiasi dengan protein. Sekuensi itulah yang memiliki peran mengatur pembelahan dan proliferasi sel (Hanahan & Weinberg, 2000).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yim, *et al.*, terdapat perbedaan distribusi dari aktifitas telomer pada kelompok perokok ataupun pernah merokok dengan yang tidak pernah merokok. Dimana didapatkan perbedaan aktivitas telomer, pada kelompok yang pernah terpapar asap rokok, ditemukan tingginya aktivitas telomer yang dapat memperpanjang masa replikasi dari sel sehingga meningkatkan risiko terjadinya keganasan.

5. Efek asap rokok terhadap mobilisasi sel

Proses pembentukan tumor memerlukan kemampuan untuk mensintesis protein dan energi untuk mengaktifkan sinyal. Hal yang berperan penting dalam proses tersebut adalah mTOR dan MAP kinase. Dalam penelitian Jin, *et al.*, baik nikotin dan metabolit NNK dapat menginduksi mRNA untuk mengaktifasi mTOR dan menjadi jalur sintesis protein secara *de novo*.

Tahapan ketiga dalam karsinogenesis adalah progresi. Untuk mengevaluasi adanya keganasan, biasanya dilihat dari kemampuannya untuk melakukan invasi dan metastasis ke organ lain. Jika dipengaruhi oleh asap rokok terutamanya nikotin, proses ini terjadi atas teraktivasinya $\alpha 7$ nAChR. Interaksi antara nAChR dan faktor pertumbuhan yang memediasi angiogenesis terjadi pada tahap signaling dan transkripsi. Ekspresi dari VEGF yang terinduksi oleh nikotin menunjukkan transaktivasi dari EGFR dan melalui jalur ERK1/2 di otot. Fosforilasi dari VEGF tersebut yang meningkatkan aktivitasnya (Kanda & Watanabe, 2007).

Namun, kanker merupakan penyakit yang multifaktorial, masih banyak faktor lain selain dari faktor risiko pajanan asap rokok yang telah dijelaskan diatas, dalam penelitian ini yang berpengaruh selain pajanan asap rokok adalah pernah terdeteksi tumor sebelumnya, usia menopause, serta riwayat penyakit kanker pada keluarga.