

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

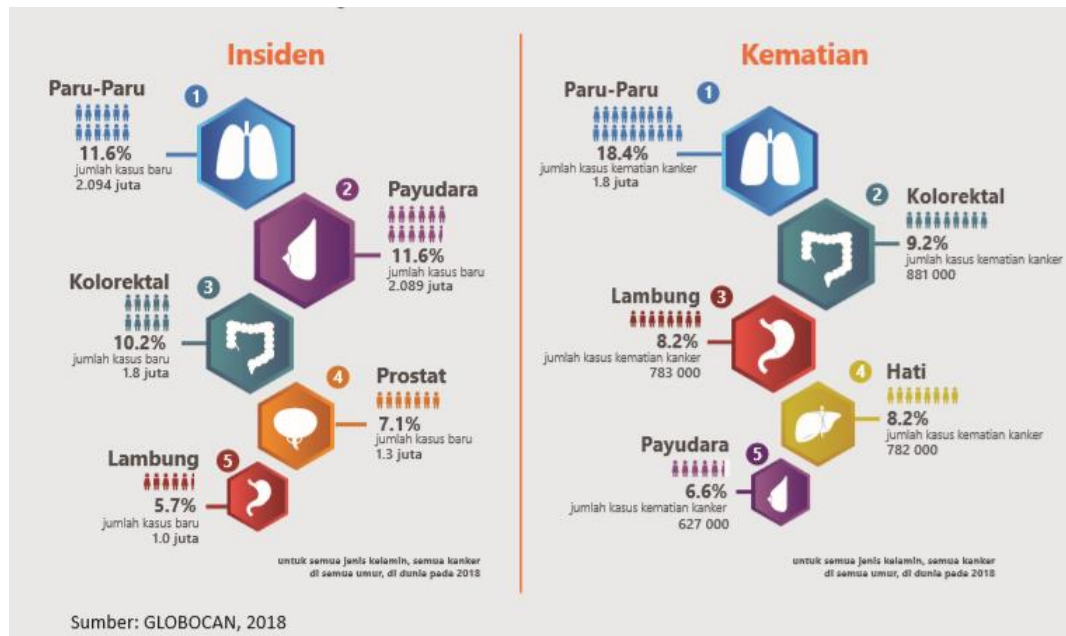
1. Definisi Kanker Payudara

Kanker payudara terjadi karena adanya sekelompok sel yang berubah bentuk menjadi abnormal pada bagian payudara yang berkembang biak pada jaringan payudara sehingga sel – sel abnormal ini membentuk benjolan pada payudara (Yulianti *et al.*, 2016). Sel kanker muncul jika terjadinya mutasi genetik karena rusaknya DNA pada sel yang normal. Kanker payudara ialah keganasan pada bagian dalam payudara yang asalnya dari sel kelenjar, saluran kelenjar, serta jaringan penunjang payudara, tetapi tak termasuk bagian kulit payudara (Azmi *et al.*, 2020).

2. Epidemiologi Kanker Payudara

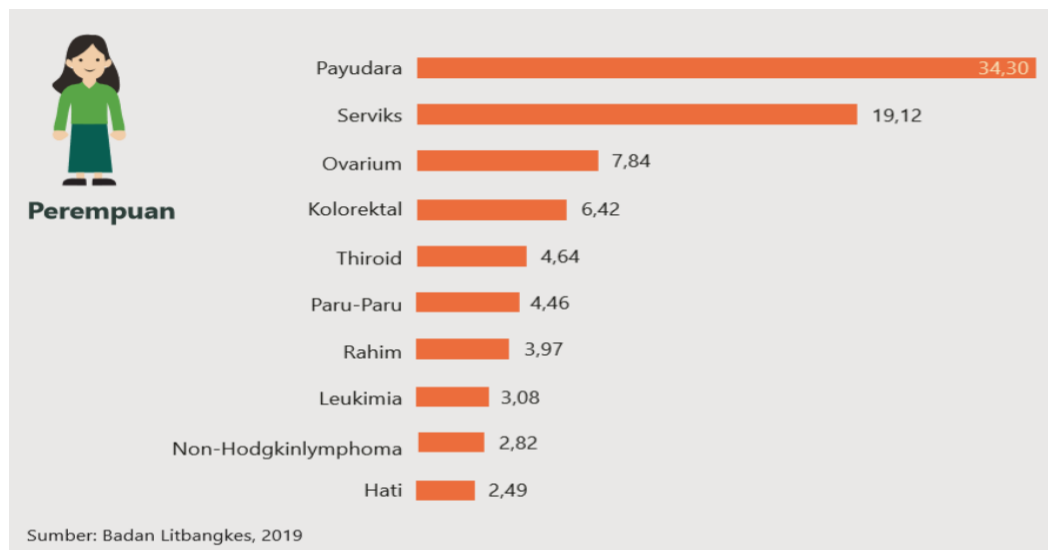
Menurut *International Agency for Research on Cancer (IARC)* tahun 2012, isu kanker pada wanita Indonesia ialah 134 per 100.000 penduduk dengan insidens terbesar pada wanita ialah kanker payudara yakni 40 per 100.000. Estimasi *Global Burden of Cancer Study (Globocan)* untuk besaran kematian di Indonesia pada kanker payudara ialah 16,6 kematian per 100.000 penduduknya (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Hingga tahun 2018 jenis kanker terbanyak ditemukan di dunia ialah kanker paru, payudara, prostat, serta kolorektal. Berdasarkan pada gambar 2.1, kanker payudara menduduki posisi kedua pada besaran kasus baru yakni 2,089 juta. Dan peringkat kelima pada kematian sebab kanker di dunia. Proposi kasus kanker pada gambar 2.1 menjelaskan bahwa mayoritas penderita perempuan mengidap kanker payudara sebesar 34,3% (Pangribowo, 2019).



Sumber: GLOBOCAN, 2020

Gambar 2. 1 Kasus Baru Kanker dan Kematian Akibat Kanker



Sumber: GLOBOCAN, 2020

Gambar 2. 2 Proporsi Kasus Kanker (%) di RS.Kanker Dharmais Tahun 2018

3. Tanda dan Gejala Kanker Payudara

Umumnya tanda serta gejala kanker payudara adalah terdapatnya benjolan yang teraba, perubahan bentuk payudara, perasaan nyeri pada payudara, kelainan puting susu, keluarnya cairan dari puting dan perubahan warna kulit payudara. Pemeriksaan payudara secara teratur dapat membantu mendeteksi tanda dan gejala tersebut untuk mencegah berkembang biaknya penyakit (Ikhuoria & Bach, 2018).

Pada studi yang dilaksanakan oleh Koo *et al.*, tahun 2017 menyatakan beberapa tanda serta gejala yang dialami penderita kanker payudara antara lain, benjolan payudara (83%), kelainan puting susu (7%), nyeri payudara (6%), kelainan kulit payudara (2%) (Koo *et al.*, 2017).



Sumber : GLOBOCAN, 2020

Gambar 2. 3 Tanda dan Gejala Kanker Payudara

4. Faktor Risiko Kanker Payudara

Banyak faktor risiko yang meningkatkan individu terkena kanker payudara. Jenis kelamin, usia, pengaruh hormon estrogen, historis keluarga, mutasi gen serta pola hidup tak sehat, faktor ini yang mampu memaksimalkan probabilitas menderita kanker payudara. Kebanyakan kanker payudara terjadi pada wanita serta jumlah kasus adalah 100 kali lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan pria.

a. Usia

Usia ialah faktor risiko yang diketahui dapat menyebabkan kanker payudara. Faktor usia berperan penting dalam menentukan seberapa besar risiko mengidap kanker payudara. Tingkat kejadian kanker payudara meningkat secara signifikan dengan penambahan umur serta bakal sampai pada puncaknya saat berusia menopause. Dalam studi kasus-kontrol, usia lebih dari 50 tahun dikaitkan dengan tingkat risiko kejadian kanker payudara (Momenimovahed & Salehiniya, 2019). Berikut ialah risiko kemungkinan mengidap kanker payudara didasari umur:

- 1) Dari usia 30 – 39 tahun, risiko mutlak 1 dalam 233, ataupun 0,43%. Maknanya 1 dari 233 wanita dalam kelompok usia 30 – 39 tahun berrisiko mengidap kanker payudara.
- 2) Dari usia 40 – 49 tahun, risiko mutlak 1 dari 69, ataupun 1,4%.
- 3) Dari usia 50 – 59 tahun, risiko mutlak 1 dari 38, ataupun 2,6%.
- 4) Dari usia 60 – 69 tahun, risiko mutlak 1 dalam 27, ataupun 3,7%.

b. Usia menstruasi pertama dan Siklus Menstruasi

Studi yang mengidentifikasi hubungan antara usia *menarche*, siklus ovulasi dini, serta pendeknya siklus reproduksi memiliki kenaikan risiko kanker payudara. Dikatakan jika pada umur *menarche* yang lebih muda (12 tahun) memiliki risiko terkena kanker payudara (Putra, 2015).

Pada satu riset, siklus menstruasi yang kurang dari 26 hari ataupun melebihi 31 hari kurun berusia 18-22 tahun diramalkan meminimalisir risiko kanker payudara. Riset lainnya menunjukkan pendeknya siklus menstruasi kala berusia 30 tahun, berhubungan dengan risiko kanker payudara. Jika terlambat menopause saat berusia relatif lebih tua (lebih dari 50 tahun) keadaan ini turut meningkatkan risiko kanker payudara (Putra, 2015).

c. Genetik / Riwayat Keluarga

Mutasi yang berperan pada terjadinya kanker payudara adalah pada gen BRCA 1 dan BRCA 2. Wanita dengan mutasi BRCA 1 dan BRCA 2, berpeluang 80% gen ini berekspansi jadi kanker payudara selama hidupnya (Putra, 2015).

5. Diagnosa Kanker Payudara

a. Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI/ *Breast Self Examination*)

Pemeriksaan payudara sendiri sebaiknya dilaksanakan rutin selama satu bulan sekali. SADARI dilaksanakan pada 7 – 10 hari pada saat masa menstruasi sebab kala itu kondisi payudara melunak. Tujuan melakukan SADARI secara berkala ialah guna merasakan serta mengenali lekukan payudara, sehingga dapat mengetahui dengan cepat jika terjadi perubahan pada payudara (Putra, 2015).

b. Mamografi

Mamografi merupakan skrining yang menggunakan sinar X terhadap payudara. Skrining mamografi sebaiknya dilakukan pada wanita yang berusia lebih dari 40 tahun, Mamografi dapat digunakan sebagai skrining dan diagnosis. Mamografi membantu dalam mendeteksi kanker payudara jika seseorang pasien mengalami gejala, seperti benjolan yang dapat dirasakan di payudara (Putra, 2015).

c. Pemeriksaan Biopsi

Biopsi payudara adalah aksi guna mencontohkan jaringan payudara serta diperhatikan di bawah lensa mikroskop guna mengidentifikasi eksistensi sel kanker payudara. Umumnya, tindak biopsi dilaksanakan guna mengidentifikasi lebih lanjut benjolan payudara yang didapatkan pada saat pemeriksaan dengan mammogram ataupun USG payudara (Putra, 2015).

6. Stadium Kanker Payudara

Sistem *staging* kanker payudara menyajikan informasi perihal opsi terapi yang sesuai didasarkan stadium. Ada perbedaan yang signifikan diantara stadium kanker payudara.

Tabel 2. 1 Staging Kanker Payudara

Kategori	Keterangan
Stage 0	Sel kanker payudara senantiasa berada pada kelenjar payudara, tanpa menginvasi jaringan payudara normal terdekat.
Stage I	Terdapat tumor berukuran 2 cm ataupun kurang.
Stage IIA	Sel – sel kanker ditemukan pada kelenjar getah bening ketiak, ataupun tumor berukuran 2 cm maupun kurang serta sudah menyebar menuju kelenjar getah bening ketiak, atau tumor yang melebihi 5 cm serta belum menyebar menuju kelenjar getah bening ketiak.
Stage IIB	Terdapat tumor berukuran 2-5 cm serta sudah menyebar menuju kelenjar getah bening yang berhubungan dengan ketiak, ataupun tumor yang melebihi 5 cm.
Stage IIIA	Kanker ditemukan pada kelenjar getah bening ketiak yang melekat bersama ataupun dengan struktur lainnya, ataupun kanker ditemukan pada kelenjar getah bening didekat tulang dada, ataupun tumor dengan berbagai ukuran yang sudah menyebar hingga kelenjar getah bening ketiak.
Stage IIIB	Tumor yang sudah menyebar hingga kelenjar getah

	bening ketiak. Kanker payudara inflamatori (berinflamasi) dipertimbangkan setidaknya pada tahap IIIB.
Stage III C	Eksistensi kanker di payudara ataupun mungkin sudah menyebar menuju dinding dada dan/atau kanker sudah menyebar hingga kelenjar getah bening baik di atas ataupun di bawah tulang belakang.
Stage IV	Kanker sudah menyebar atau metastatis menuju bagian lain dari tubuh.

Sumber : (Putra, 2015)

7. Kemoterapi

Kemoterapi adalah satu diantara sejumlah terapi pada penatalaksanaan kanker payudara, penggunaan obat kemoterapi ini guna menghancurkan sel kanker. Obat ini lazimnya bekerja dengan memperlambat serta mengganggu sintesis DNA pada siklus sel. Obat kemoterapi dibawa melewati aliran darah ataupun diberi langsung kedalam tumor. Kemoterapi ialah terapi yang diberikan mampu berbentuk obat tunggal ataupun kombinasi sejumlah kombinasi obat secara bertahap kurun 6-8 siklus (Arisanti *et al.*, 2020).

8. Kemoterapi pada Pasien Kanker Payudara

Kemoterapi yang diberikan mampu berbentuk obat tunggal ataupun berbentuk kombinasi sejumlah obat kemoterapi. Kemoterapi diberikan secara bertahap, lazimnya berjumlah 6 – 8 siklus supaya memperoleh efek yang dikehendaki dengan efek samping yang masih mampu ditolerir. Output pemeriksaan imunohistokimia mengindikasikan sejumlah pertimbangan penentuan regimen kemoterapi yang bakal diberikan. Sejumlah kombinasi kemoterapi yang sudah jadi acuan lini pertama (*first line*) ialah: (Panigroro *et al.*, 2019)

Tabel 2. 2 *First line* Kombinasi Kemoterapi

Nama Terapi	Nama Obat	Lama Penggunaan	Efek Samping
CMF	Cyclophosphamide 100 mg/m ² , hari 1 s/d 14 (oral) Dapat diganti injeksi cyclophosphamide 500 mg/m ² , hari 1 & 8.	Interval 3-4 minggu, 6 siklus	Mual, anemia
	Methotrexate 50 mg / m ² IV, hari 1 & 8.		
	5 Fluoro-uracil 500 mg/m ² IV, hari 1 & 8.		
CAF	Cyclophosphamide 500 mg/m ² , hari 1	Interval 3 minggu / 21 hari, 6 siklus	Mual, nyeri
	Epirubicin 70 mg/m ² , hari 1		
	5 Fluoro Uracil 500 mg/m ² , hari 1		
CEF	Cyclophosphamide 500 mg/m ² , hari 1	Interval 3 minggu / 21 hari, 6 siklus	Mual, muntah, diare, nyeri
	Epirubicin 70 mg/m ² , hari 1		
	5 Fluoro Uracil 500 mg/m ² , hari 1		
AC	Adriamicin 80 mg/m ² , hari 1	Interval 3-4 minggu, 4 siklus	Mal, muntah, rambut rontok
	Cyclophosphamide 600 mg/m ² , hari 1		

Sumber : Melani *et al.*, 2019

9. Mielosupresi

Mielosupresi atau yang biasa disebut dengan supresi sumsum tulang adalah kelainan hematologi yang disebabkan karena efek toksik kemoterapi yang menyebabkan penekanan pada bagian sumsum tulang, kejadian mielosupresi ditandai dengan menurunnya abilitas

sumsum tulang perihal produksi sel – sel darah. Sel – sel darah yang terkena dampak penurunan produksi adalah hemoglobin, leukosit, trombosit serta neutrofil. Hematologi adalah cabang ilmu biologi kesehatan yang mempelajari darah dan organ pembentuk darah. Menurunnya sel – sel darah terkait mampu memberi dampak negatif pada pasien selama pengobatan kemoterapi, memperburuk keadaan pasien yang dapat menunda proses pengobatan. Beberapa kejadian mielosupresi dapat menyebabkan pasien mengalami beberapa kondisi seperti, anemia, leukositopenia, trombositopenia dan neutropenia. Mielosupresi umumnya menjadikan menurunnya jumlah sel – sel darah pada hari ke 7 – 14 begitu dilakukannya kemoterapi (Syarifah *et al.*, 1967).

a. Hemoglobin

Hemoglobin mempunyai peran dalam mengangkut oksigen keseluruh tubuh, membawa karbondioksida menuju paru – paru, sebagai pewarna pada darah karena memuat besi (Fe) yang menjadikan darah dapat berwarna merah, dan mempertahankan bentuk sel darah merah. Kadar normal hemoglobin berkisar pada 13 – 17,5 gr/dl untuk pria serta 12 – 15,5 gr/dl untuk wanita (Syarifah *et al.*, 1967).

Penurunan kadar hemoglobin pada darah dapat menyebabkan terjadinya anemia. Seseorang dikatakan mengalami anemia jika kadar hemoglobin <12 gr/dL Anemia adalah gangguan sel darah yang lazim terjadi pada pasien kanker, serta hasil persentase kejadiannya berkisar 30% - 90%. Beberapa sebab timbulnya gangguan anemia pada penderita kanker dapat terjadi karena gangguan nutrisi serta metabolik, kehilangan darah dan menurunnya produksi sel darah sebab penyakit sumsum tulang. Kejadian anemia yang disebabkan kemoterapi dapat terjadi karena agen kemoterapi mengganggu proses hematopoiesis, termasuk

sintesis prekursor eritrosit pada sumsum tulang (Febriani & Rahmawati, 2019).

a. Leukosit

Leukosit adalah sel darah putih yang memiliki nukleus. Leukosit mempunyai peran sebagai pertahanan tubuh yang menghalangi masuknya benda asing penyebab penyakit. Leukosit dapat menghalangi benda asing seperti virus HIV, bakteri penyebab TBC dan sel kanker. Kadar normal leukosit dalam darah ialah 5.000 – 10.000 sel/ μ l. Menurunnya besaran leukosit dinamakan leukopenia. Leukopenia mampu dikarenakan oleh stress berkepanjangan, virus menginfeksi, penyakit ataupun rusaknya sumsum tulang, radiasi ataupun kemoterapi. Demam, menggigil, keringat dingin, berkeringat dan sakit kepala adalah gejala dari leukopenia. (Syarifah *et al.*, 1967).

b. Trombosit

Trombosit memiliki fungsi sebagai pembeku darah, mencegah kehilangan darah dan melawan virus. Jika kadar trombosit di dalam tubuh mengalami penurunan dapat menyebabkan trombositopenia. Trombositopenia memunculkan sejumlah problematika pada perawatan pengidap kanker. Risiko perdarahan naik hingga hitungan platelet $<10.000/\mu$ L sementara pada nilai $<50.000\mu$ L, perdarahan senantiasa jadi penyulit aktivitas operasi, serta pada nilai $<100.000\mu$ L, kemoterapi pula radioterapi diberikan dengan pengawasan bakal terjadinya trombositopenia serta naiknya risiko pendarahan. Gejala dari trombositopenia adalah kelelahan, adanya memar – memar pada tubuh, keluar daraj pada urin atau tinja. Trombositopenia mampu pula terjadi bersama infeksi ataupun reaksi obat terkait terapi kanker (Aliviameita & Puspitasari, 2019).

c. Neutrofil

Neutrofil ialah salah satu komponen leukosit. Fungsi neutrofil dalam darah untuk menyerang atau menghancurkan bakteri atau virus di dalam sirkulasi darah. Jumlah normal neutrofil dalam darah berkisar antara 1.500 sel / μl – 8.000 sel / μl . Neutrofil diproduksi kurun 7 – 14 hari serta dapat bertahan dalam sirkulasi darah kurun 4 – 8 jam dan menjadi granulosit yang paling dominan dengan fungsi utama yaitu fagositosis (Saputra *et al.*, 2019).

Kejadian penurunan kadar neutrofil dapat menyebabkan gangguan neutropenia. Neutropenia terjadinya karena kemoterapi merupakan salah satu efek toksisitas utama yang menggalangi dosis kemoterapi. Neutropenia terjadi jika hitung jenis neutrofil kurang dari 1500 sel/ mm^3 . Demam neutropenia merupakan tanda ketika penderita dengan ANC <500 μL ataupun dengan ANC 1000/ μL yang diramalkan bakal turun di bawah 500/ μL kurun 48 jam (Febriani & Rahmawati, 2019).

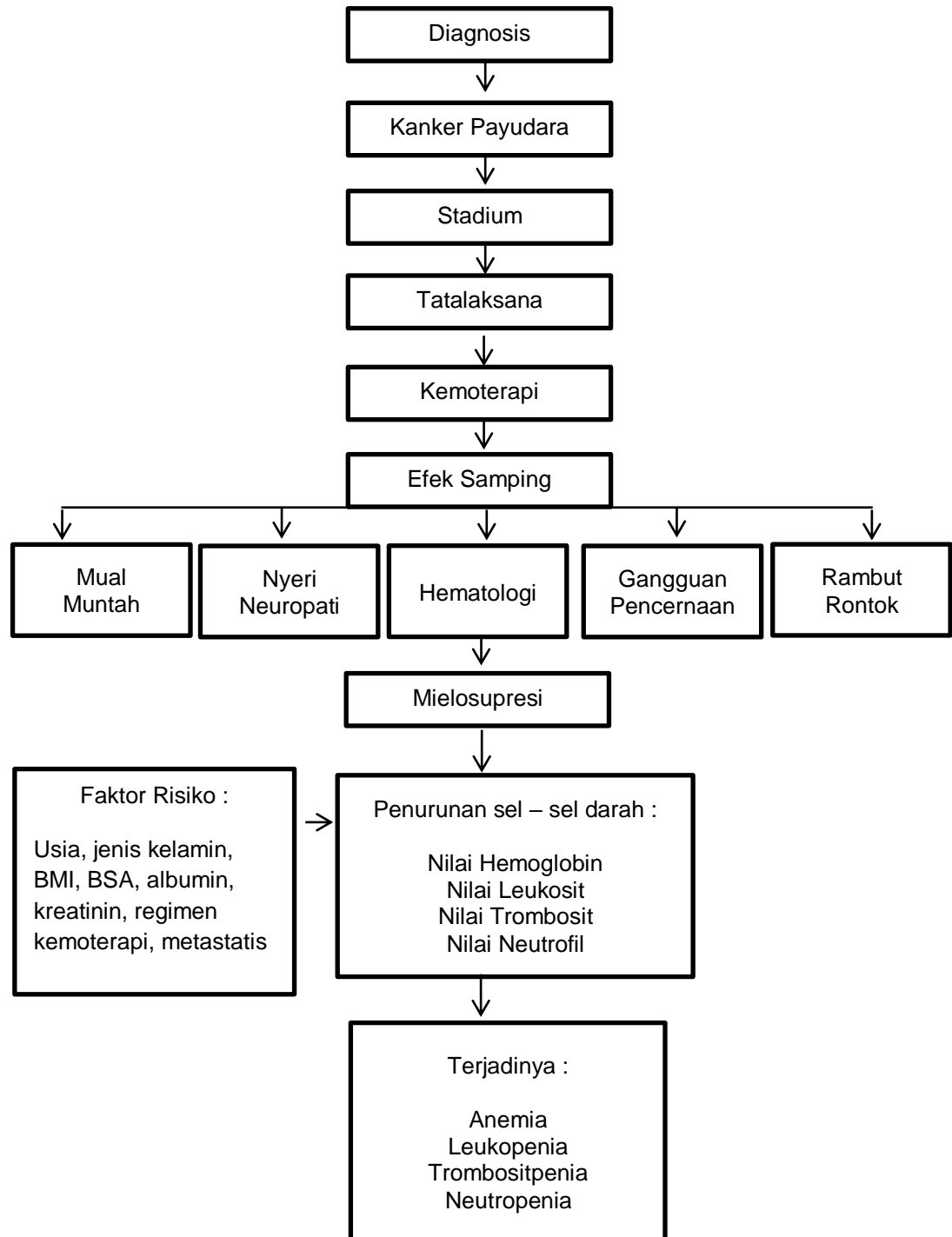
9. Derajat keparahan mielosupresi

Pengelompokan derajat keparahan untuk setiap jenis mielosupresi dilakukan dengan melihat kadar hematologi (hemoglobin, leukosit, trombosit dan neutrofil) pada hasil pemeriksaan laboratorium. Kategori derajat 1 dengan tingkat keparahan ringan, derajat 2 tingkat keparahan sedang, derajat 3 tingkat keparahan berat, derajat 4 tingkat keparahan mengancam nyawa dan derajat 5 dengan status kematian (U.S. Department of Health and Human Services, 2017).

Kriteria derajat keparahan pada anemia yaitu, derajat 1 dengan kadar hemoglobin <12 g/dL, derajat 2 dengan kadar hemoglobin <10 g/dL dan derajat 3 dengan kadar hemoglobin <8 g/dL. Kriteria derajat keparahan pada leukopenia yaitu, derajat 1 dengan kadar leukosit $3 \times 10^9/\text{L}$, derajat 2 dengan kadar leukosit < $3 - 2 \times 10^9/\text{L}$ dan derajat 3 dengan kadar leukosit < $2 - 1 \times 10^9/\text{L}$. Kriteria derajat keparahan

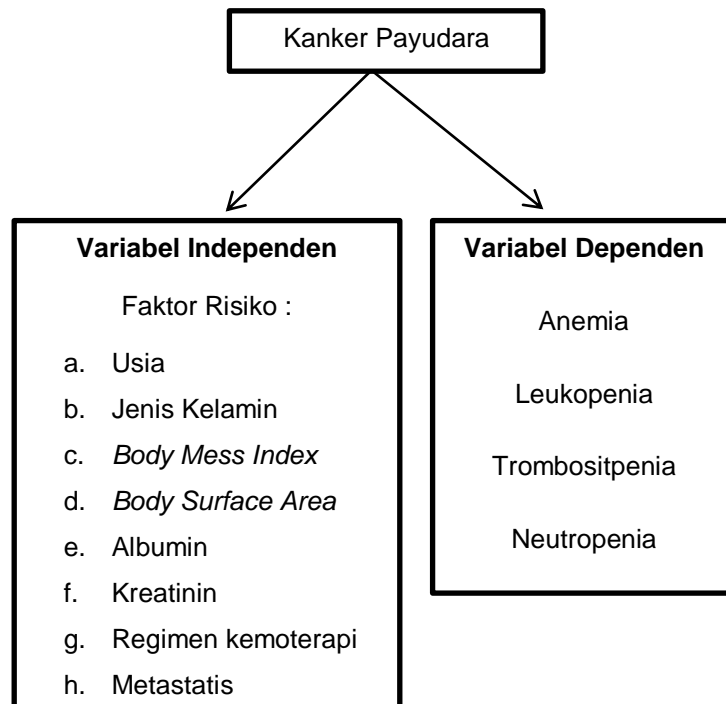
pada trombositopenia yaitu, derajat 1 dengan kadar trombosit $75 \times 10^9/L$, derajat 2 dengan kadar trombosit $< 75 - 50 \times 10^9/L$ dan derajat 3 dengan kadar trombosit $< 50 - 25 \times 10^9/L$. Kriteria derajat keparahan pada neutropenia yaitu, derajat 1 dengan kadar neutrofil $1,5 \times 10^9/L$, derajat 2 dengan kadar neutrofil $< 1,5 - 1 \times 10^9/L$ dan derajat 3 dengan kadar neutrofil $1 - 0,5 \times 10^9/L$ (U.S. Department of Health and Human Services, 2017).

B. Kerangka Teori Penelitian



Gambar 2. 4 Kerangka Teori Penelitian

C. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2. 5 Kerangka Konsep Penelitian

D. Hipotesis Penelitian

Hipotesis ialah respon tentatif terhadap permasalahan yang telah dirumuskan oleh seorang peneliti.

1. Hipotesis Alternatif (H_a)

Adanya faktor risiko terjadinya mielosupresi pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi.

2. Hipotesis Nol (H_0)

Tidak adanya faktor risiko terjadinya mielosupresi pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi.