

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobusnnya. Kanker payudara adalah tumor ganas yang terbentuk dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang tanpa terkendali sehingga dapat menyebar di antara jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya (Kementrian Kesehatan, 2016).

Kanker payudara menyerang jaringan payudara tersebut terdiri dari kelenjar susu (kelenjar pembuat air susu), saluran kelenjar (saluran air susu), dan jaringan penunjang payudara. Kanker payudara tidak menyerang kulit payudara yang berfungsi sebagai pembungkus. Kanker payudara menyebabkan sel dan jaringan payudara berubah bentuk menjadi abnormal dan bertambah banyak secara tidak terkendali (Mardiana, 2014). Terdapat beberapa faktor risiko yang mampu memicu terjadinya kanker payudara diantaranya :

- a. Faktor kesehatan reproduksi meliputi nuliparitas, menarche pada usia muda, menopause pada usia lebih tua, kehamilan pertama pada usia tua (lebih dari 30 tahun) atau tidak mempunyai anak sama sekali dan bertambahnya usia.
- b. Pemakaian hormon .
- c. Kegemukan (lemak berlebih) .
- d. Terpapar radiasi.
- e. Riwayat keluarga (anak perempuan yang ibunya menderita kanker payudara memiliki peningkatan risiko terkena kanker payudara).
- f. Ras.
- g. Gaya hidup meliputi merokok, konsumsi alkohol dan malas bergerak.

Tanda dan gejala: Hampir 90% keabnormalan pada payudara ditemukan oleh penderita sendiri, sedangkan 10% ditemukan melalui pemeriksaan fisik atas sebab tertentu. Sebagian besar atau sebanyak 66% temuan awal yang dijumpai pada kasus kanker payudara adalah terabanya benjolan yang masih bersifat invasi lokal, kemudian sekitar 11% muncul tanda rasa nyeri pada jaringan payudara, terjadi nipple discharge sebanyak 9%, terjadi local edema sebanyak 4%, dan terjadi nipple retraction sebanyak 3%. Gejala lanjut yang terjadi meliputi munculnya ulserasi pada payudara yang menimbulkan rasa gatal, nyeri, pelebaran, kemerahan, atau axillary adenopathy. Gejala klinik yang dapat digunakan sebagai warning signs kanker payudara, diantaranya (Rasjidi, 2009):

- a. Keluhan adanya benjolan pada sekitar payudara.
- b. Perubahan ukuran dan bentuk payudara.
- c. Adanya discharge/secret yang keluar dari puting susu.
- d. Perubahan warna atau rasa kulit payudara (seperti kulit jeruk).

Gejala-gejala lain yang mungkin ditemukan, yaitu (Rasjidi, 2009):

- a. Benjolan atau massa di ketiak.
- b. Keluar cairan yang abnormal dari puting susu (biasannya berdarah atau berwarna kuning sampai hijau mungkin juga bernanah)
- c. Perubahan pada warna atau tekstur kulit pada payudara, puting susu maupun aerola (daerah berwarna coklat tua disekeliling puting susu).
- d. Payudara tampak kemerahan
- e. Kulit disekitar puting susu bersisik.
- f. Puting susu tertarik kedalam atau terasa gatal
- g. Nyeri payudara atau pembengkakan salah satu payudara.
- h. Pada stadium lanjut bisa timbul nyeri tulang, penurunan berat badan, pembengkakan lengan atau ulserasi kulit.

Penyebaran penyakit kanker payudara terbagi beberapa stadium, antara lain (Kemenkes RI, 2016):

- a. Stadium I (Stadium Awal)

Besarnya tumor tidak lebih dari 2 – 2,25 cm dan tidak terdapat penyebaran (metastase) pada kelenjar getah bening ketiak. Pada

stadium ini kemungkinan penyembuhan secara sempurna adalah 70%. Untuk memeriksa ada atau tidaknya metastase pada bagian tubuh lain harus dilakukan di laboratorium.

b. Stadium II (Stadium lanjut)

Kanker sudah lebih besar dari sebelumnya dan terjadi metastase pada bagian ketiak. Pada stadium ini kemungkinan untuk sembuh hanya 30-40% tergantung pada luasnya penyebaran kanker. Pada stadium I dan II dapat dilakukan operasi untuk mengangkat sel kanker yang ada pada seluruh bagian penyebaran, yang kemudian dilakukan penyinaran untuk memastikan ada atau tidaknya sel kanker yang tertinggal.

c. Stadium III (Stadium lanjut)

Sel kanker cukup besar dan telah menyebar keseluruh tubuh. Pada stadium ini, kemungkinan untuk sembuh sangat kecil. Pengobatan pada stadium ini sudah tidak ada artinya lagi tetapi biasanya pengobatan yang dilakukan adalah penyinaran dan kemoterapi, yaitu pemberian obat melalui cairan infus yang dapat membunuh sel kanker. Cara lain yang dapat dilakukan yaitu dengan mengangkat payudara yang sudah parah melalui operasi. Namun demikian, usaha tersebut hanya untuk menghambat proses perkembangan sel kanker dalam tubuh, serta meringankan kesakitan penderita semaksimal mungkin.

Kanker payudara dapat dicegah dengan dua cara, yaitu dengan pencegahan primer dan sekunder. Pencegahan primer adalah usaha agar tidak terkena kanker payudara berupa adanya promosi dan edukasi pola hidup sehat serta menghindari faktor-faktor risiko seperti riwayat keluarga dengan kanker payudara, tidak mempunyai anak, tidak menyusui, riwayat tumor jinak sebelumnya, obesitas, kebiasaan makan tinggi lemak kurang serat, merokok, dan pemakaian obat hormonal selama >5 tahun.

Pencegahan primer pada kanker payudara masih sulit diwujudkan karena beberapa faktor risiko mempunyai Odds Ratio (OR) atau Hazard Ratio (HR) yang tidak terlalu tinggi dan masih bertentangan hasilnya sehingga yang bisa dilakukan adalah dengan meniadakan atau memperhatikan

beberapa faktor risiko yang erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara (Kemenkes RI, 2016).

Pencegahan kedua adalah pencegahan sekunder, yaitu pencegahan dengan melakukan skrining kanker payudara. Skrining kanker payudara adalah pemeriksaan atau usaha untuk menemukan abnormalitas yang mengarah pada kanker payudara seseorang atau kelompok orang yang tidak mempunyai keluhan. Tujuan dari skrining adalah untuk menurunkan angka morbiditas akibat kanker payudara dan angka kematian. Skrining kanker payudara dilakukan untuk mendapatkan orang atau kelompok orang yang terdeteksi mempunyai kelainan atau abnormalitas yang mungkin merupakan kanker payudara dan selanjutnya memerlukan diagnosis konfirmasi. Skrining ditujukan untuk mendapatkan kanker payudara dini sehingga hasil pengobatan menjadi efektif, dengan demikian menurunkan kemungkinan kekambuhan, mortalitas, dan memperbaiki kualitas hidup. Pencegahan sekunder ini meliputi (Kemenkes RI, 2016):

- a. Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI) .
- b. Pemeriksaan Payudara Klinis (SADANIS), untuk menemukan benjolan dengan ukuran kurang dari 1 cm.
- c. Ultrasonography (USG) untuk mengetahui batas-batas tumor dan jenis tumor.
- d. Mammografi untuk menemukan adanya kelainan sebelum adanya gejala tumor dan adanya keganasan.

2. **Kemoterapi pada Kanker Payudara**

- a. Kemoterapi secara umum

Meskipun pemahaman terhadap sifat dasar molekular dari transformasi neoplastik masih terbilang primitif, perkembangan yang signifikan telah dibuat pada tiga dekade belakangan dalam terapi yang sukses terhadap neoplasma yang tidak dapat disembuhkan dengan pembedahan dan/ atau radiasi saja sebelumnya sampai 1970 (Pitot, 2002).

Sekarang kemoterapi dapat digunakan sebagai terapi tunggal untuk keganasan, tetapi yang lebih sering digunakan adalah

mengombinasikannya dengan pembedahan, radioterapi, atau keduanya. Dosis dan banyaknya siklus kemoterapi adalah keseimbangan antara efikasi dan efek toksis pada sistem organ vital (Shaw AD., 2005).

Kebanyakan obat anti neoplastik dirancang untuk manghalangi pembelahan sel dengan cara merusak proses sintesis, replikasi, transkripsi, dan translasi DNA (Shaw AD., 2005). Perkembangan dan aplikasi dari teknik molekular untuk menganalisis ekspresi gen dari sel-sel normal dan ganas pada tingkat DNA, RNA, dan protein telah membantu untuk mengidentifikasi beberapa mekanisme penting dimana kemoterapi memberikan efek anti-tumor dan mengaktifkan kematian sel terprogram (apoptosis) (DeVita., 2008). Sel-sel yang bereplikasi dengan cepat biasanya akan lebih sensitif terhadap agen kemoterapi.

b. Regimen terapi untuk karsinoma nasofaring

Seperti yang sudah disebutkan sebelumnya, oleh Paulino, dkk. Kombinasi kemoterapi dan radiasi terbukti efektif terhadap karsinoma nasofaring. Berikut adalah rekomendasi regimen kemoradioterapi dari National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines 2015 (Tabel 2.1 dan Tabel 2.2):

Tabel 2.1. Kemoradiasi Disertai Kemoterapi Adjuvan

Regimen	Dosis
Cisplatin + radioterapi+ cisplatin + 5-FU	Siklus 1-3 Hari 1: Cisplatin 100mg/m ² ; <u>ditambah radioterapi.</u> Ulangi siklus tiap 3 minggu; <u>diikuti dengan Siklus 4-6</u> Hari 1-4: Cisplatin 80mg/m ² /hari+ 5-FU 1,000mg/m ² /hari IV dalam 96 jam. Ulangi siklus tiap 4 minggu selama 3 siklus.
Carboplatin + radioterapi+ Siklus 1-3 carboplatin + 5-FU	Siklus 1-3 Hari 1: Carboplatin AUC 6 IV; <u>ditambah radioterapi: 200cGy/ fraksi dengan 5 fraksi harian/ minggu (hingga total dosis 6600-7000cGy).</u> Ulangi tiap 3 minggu selama 3 siklus; <u>diikuti dengan</u> Siklus 4-6 Hari 1-4: Carboplatin AUC 5 IV + 5-FU 1,000mg/m ² /hari IV dalam 96 jam. Ulangi siklus tiap 3 minggu.

Tabel 2.2. Kemoterapi Induksi/ Kemoterapi Sekuensial

Regimen	Dosis
Docetaxel + cisplatin + 5-FU	Hari 1: Docetaxel 70mg/m ² IV dalam 1 jam dan cisplatin 75mg/m ² IV dalam 3 jam; <u>diikuti dengan</u> Hari 1-4: 5-FU 1,000mg/m ² IV dalam 96 jam. Ulangi tiap minggu selama 3 siklus; diikuti dengan Cisplatin 100mg/m ² ; ditambah radioterapi: 1.8 atau 2Gy/hari sebanyak 5 fraksi harian (total dosis 68.4Gy) Ulangi tiap 3 minggu.
Docetaxel + cisplatin	Hari 1: Docetaxel 75mg/m ² IV + cisplatin 75mg/m ² IV tiap 3 minggu selama 2 siklus, <u>diikuti dengan</u> Cisplatin 40mg/m ² IV mingguan yang diiringi radioterapi.
Cisplatin + 5-FU	Hari 1: Cisplatin 100mg/m ² /hari IV. Hari 1-4: 5-FU 1,000mg/m ² /hari infusi IV kontinu. Ulangi siklus tiap 3 minggu, minimum 6 siklus.
Cisplatin + epirubicin + Paclitaxel	Regimen ini dimasukkan dalam guideline NCCN tetapi tidak disediakan petunjuk untuk dosis yang sesuai

Pemilihan regimen harus dibedakan pada tiap individu, karena tiap pasien mempunyai karakteristiknya masing-masing.

3. Fungsi Ginjal

a. Gambaran umum ginjal

Ginjal adalah sepasang organ yang berbentuk seperti kacang, dan terletak di retroperitoneal regio posterior abdomen. Pada posisi supine, ginjal tebantang setentang vertebra T.XII di superior, hingga vertebra L.III di inferior, dengan ginjal kanan terletak lebih rendah dibandingkan ginjal kiri, karena letaknya yang berbatasan langsung dengan liver.

Masing-masing ginjal mempunyai panjang 10-15 cm dan mempunyai berat sekitar 160 gram.²¹ Setiap ginjal manusia rata-rata memiliki satu juta unit fungsional mikroskopik yang dikenal sebagai nefron.²² Angka ini sangat bervariasi tergantung setiap individu. Tiap nefron memiliki glomerulus yang selanjutnya terhubung dengan tubulus, yang akan mengantarkannya kepada tubulus kolektifus. Ginjal melakukan fungsi-fungsi spesifik yang sebagian besar membantu mempertahankan stabilitas lingkungan cairan internal. Setiap harinya kedua ginjal mengekskresikan sekitar 1.5 sampai 2.5 liter urin. Salah satu fungsi terpenting dari ginjal adalah untuk meregulasi kadar air dan garam yang diekskresi. Kurang lebih 99% garam yang telah difiltrasi glomerulus akan direabsorpsi oleh tubulus.

b. Evaluasi klinik fungsi ginjal

Fungsi ginjal dapat dievaluasi dengan berbagai uji laboratorium secara mudah. Langkah awal dimulai dengan pemeriksaan urinalisis lengkap, termasuk pemeriksaan sedimen kemih. Berbagai informasi penting mengenai status fungsi ginjal dapat diperoleh dari urinalisis. Pengukuran kadar nitrogen urea darah (BUN) dan kreatinin serum berguna untuk evaluasi gambaran fungsi ginjal secara umum. Dalam keterbatasannya kedua uji tersebut mampu membuat estimasi laju filtrasi glomerulus (LFG) yang akurat. Untuk menetapkan LFG yang lebih tepat dapat dilakukan pengukuran dengan klirens kreatinin atau klirens inulin atau penetapan LFG secara kedokteran nuklir. Evaluasi fungsi tubulus diukur melalui pengukuran metabolisme air dan mineral serta keseimbangan asam basa.

c. Urea serum

Urea disintesa terutama di liver (sebagai produk katabolisme protein). Dibandingkan dengan kreatinin serum, kadar urea serum kurang akurat dalam menilai LFG, oleh karena beberapa faktor ekstra renal yang mempengaruhi kadarnya dalam serum. Produksinya meningkat seiring dengan konsumsi protein yang tinggi, saat fase katabolik, pemecahan darah pada lumen usus pada perdarahan gastrointestinal dan tetracycline, dan dapat menurun pada penyakit liver. Urea secara bebas difiltrasi oleh glomerulus dengan reabsorpsi yang bervariasi, yang dipengaruhi oleh kadar volume ekstraselular. Penurunan volume intravascular, diuretik, gagal jantung kongestif, perdarahan gastrointestinal, tetracycline dan gagal ginjal menyebabkan peningkatan kadar urea serum.

4. **Kemoterapi dan Fungsi Ginjal**

a. Pengaruh kemoterapi terhadap ginjal secara umum

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya pada guidelines NCCN 201520, regimen kemoterapi untuk karsinoma nasofaring adalah cisplatin dan 5-FU (fluorouracil). Cisplatin berperan pada 80% protokol antineoplastik yang dikombinasikan.

Efek antineoplastik cisplatin bergantung dengan dosis, dosis tinggi akan menyebabkan kerusakan ginjal, reaksi gastrointestinal, ototoksisitas, dan neuropati perifer. Toksisitas ginjal sering ditemukan pada pemakaian analog platinum (cisplatin, carboplatin, dan oxaliplatin). Pada penelitian yang dilakukan oleh Janus, dkk., toksisitas ginjal disebabkan overdosis obat-obat antikanker. Obat-obat tersebut adalah zoledronate (19 peresepan), carboplatin (6-16 peresepan), cisplatin (5 peresepan), capecitabine (3 peresepan), dan etoposide (1 peresepan). Oleh karena itu, penggunaan cisplatin dibatasi karena efek samping utamanya adalah nefrotoksik itu sendiri.

Nefrotoksisitas yang diinduksi cisplatin dapat memunculkan beragam manifestasi klinis. Gejala-gejala ini sering terlihat setelah sepuluh hari administrasi cisplatin, diantaranya adalah penurunan LFG,

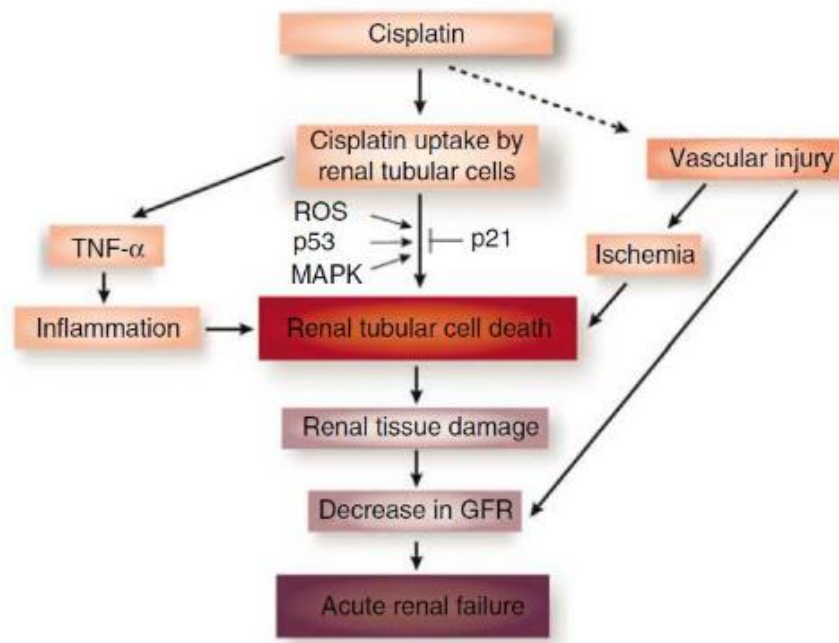
peningkatan kreatinin serum, dan penurunan magnesium serum dan level potassium. Estimasi fungsi ginjal digunakan untuk penyesuaian dosis secara empirik bagi obat-obat anti kanker yang diekskresi dari ginjal atau yang nefrotoksik. 31 LFG <60 adalah batas bagi kebanyakan obat antikanker untuk dipertimbangkan modifikasi dosisnya. Klirens ginjal dapat menurun secara bermakna setelah beberapa siklus terapi menggunakan cisplatin atau carboplatin, walau demikian, kadar serum kreatinin yang dapat tetap normal.

b. Patofisiologi toksisitas cisplatin

Kerusakan ginjal yang diinduksi cisplatin secara patofisiologi dapat diklasifikasikan menjadi empat tipe, yaitu:

- 1) Toksisitas tubulus (kematian sel disebabkan oleh apoptosis atau nekrosis).
- 2) Kerusakan vaskular (vasokonstriksi renal).
- 3) Kerusakan glomerulus (kerusakan kompartemen glomerulus termasuk kapiler, basal membran, podosit, sel mesangial, dan sel parietal).
- 4) Kerusakan interstitial (kerusakan akibat respon inflamasi).

Proses kompleks dan bertahap yang dapat menghasilkan kerusakan ginjal disebabkan oleh akumulasi senyawa yang berpotensi toksik di cairan tubulus, yang selanjutnya berdifusi ke sel tubulus berpermeabilitas tinggi.



Gambar 2.1. Patofisiologi nefrotoksisitas cisplatin

Sumber : LPPM-UNILA Institutional Repository.

Cisplatin memasuki sel-sel renal dengan mekanisme pasif dan/ atau difasilitasi. Seperti yang terlihat di Gambar 2.1, pemaparan cisplatin pada sel-sel tubulus mengaktifasi complex signaling pathways yang mengarah ke kerusakan kematian sel (MAPK, p53, ROS, dan seterusnya) atau sitoprotektif (p21). Sementara itu, cisplatin menginduksi produksi TNF- α di sel-sel tubulus, yang mencetuskan respon inflamasi kuat, yang akan berkontribusi dalam kerusakan sel tubulus dan kematian sel. Cisplatin juga dapat menginduksi kerusakan di vaskularisasi ginjal, yang akan mengarah ke kematian sel karena iskemik dan penurunan LFG. Bersama-sama, proses patologik ini akan berujung ke gagal ginjal akut.

5. Pemeriksaan Laboratorium untuk Fungsi Ginjal

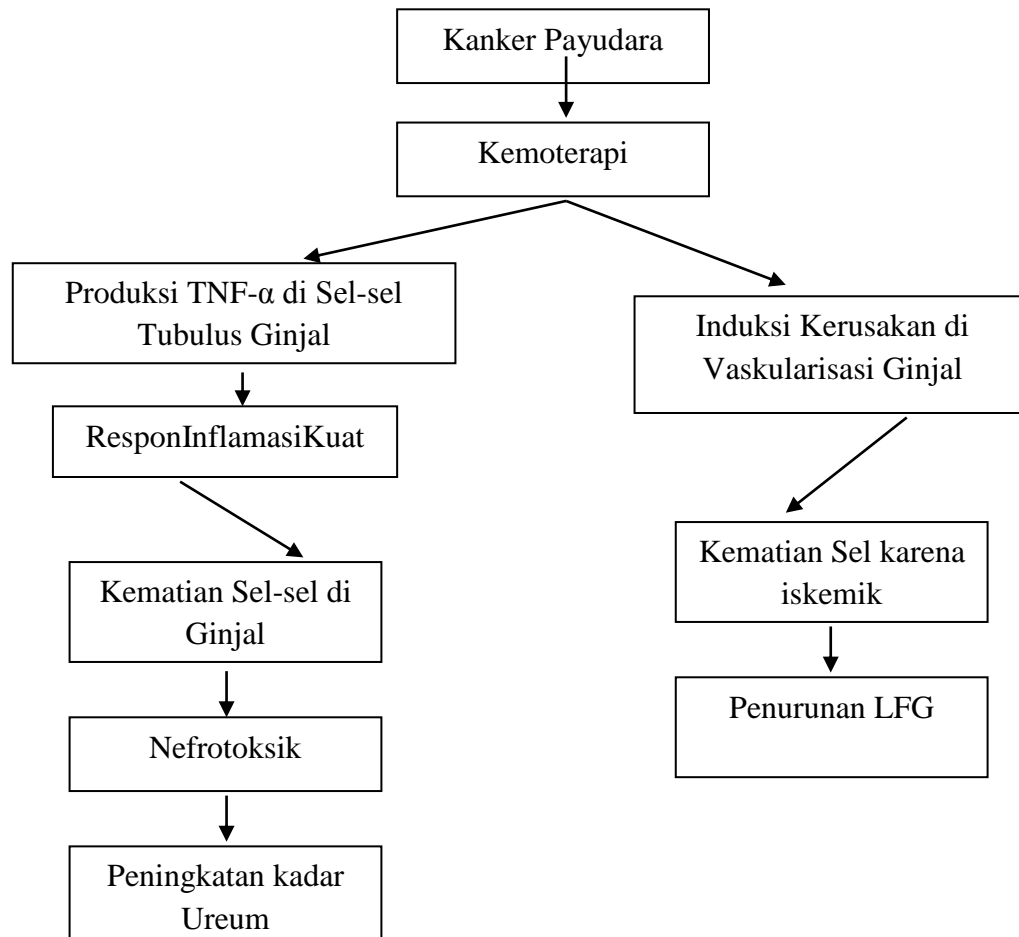
Pemeriksaan fungsi ginjal merupakan prosedur pemeriksaan yang dilakukan untuk mengetahui seberapa baik fungsi ginjal dalam bekerja. Pemeriksaan fungsi ginjal ada yang dilakukan secara rutin, dan ada juga yang sifatnya hanya pemeriksaan tambahan. Beberapa jenis pemeriksaan fungsi ginjal:

- a. Ureum atau *blood urea nitrogen* (BUN), yaitu tes yang digunakan untuk menentukan kadar urea nitrogen dalam darah yang merupakan zat sisa metabolisme protein, dan zat ini seharusnya dibuang melalui ginjal
- b. Tes urine yang dilakukan untuk mengetahui adanya protein dan darah dalam urine yang menandakan adanya penurunan fungsi ginjal.
- c. *Glomerulo filtration rate* (GFR), yaitu tes yang digunakan untuk melihat kemampuan ginjal dalam menyaring zat sisa metabolisme dalam tubuh.
- d. Kreatinin darah, yaitu tes untuk menentukan kadar kreatinin dalam darah. Kreatinin merupakan zat sisa hasil pemecahan otot yang akan dibuang melalui ginjal. Kadar kreatinin yang tinggi dalam darah dapat menjadi tanda adanya gangguan pada ginjal.

Selain yang dilakukan secara rutin, ada beberapa tes tambahan yang harus dilakukan, seperti biopsi ginjal, tes kandungan albumin dalam darah, tes kandungan elektrolit dalam darah dan urine, dan sistoskopi atau ureteroskopi.

B. Kerangka Teori

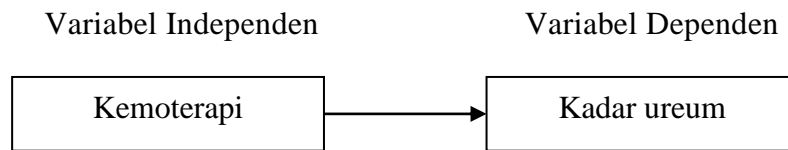
Kerangka teori adalah ringkasan dari tinjauan pustaka yang digunakan untuk mengidentifikasi variabel-variabel yang akan diteliti (diamati) yang berkaitan dengan ilmu pengetahuan yang digunakan untuk mengembangkan kerangka konsep penelitian (Notoadmodjo, 2012).



Gambar 2.2 Kerangka Teori

Sumber: Kemenkes RI (2016)

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

Sumber: Kementrian RI (2016).

D. Hipotesis

Hipotesis (Ho): Tidak ada perbedaan kadar ureum penderita kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2020.

Hipotesis (Ha): Ada perbedaan kadar ureum penderita kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2020.