

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Kanker Payudara**

Kanker adalah penyakit tidak menular yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal dan tidak terkendali. Sel kanker sangat ganas, berkembang biak dengan cepat dan dapat menyebar ke tempat lain sehingga menyebabkan kematian jika tidak dicegah dengan segera (Alita *et al.*, 2020). Kanker payudara adalah tumor ganas pada jaringan payudara yang dapat berasal dari lobulus atau epitel duktal. (Kementrian Kesehatan RI, 2016).

Kanker payudara secara umum terbagi menjadi dua golongan, yaitu jinak dan ganas. Kondisi dan pertumbuhan yang tidak bersifat kanker biasanya merupakan tanda kanker payudara jinak. Kanker ini dapat ditemukan tetapi, tidak menyebar atau merusak jaringan yang berdekatan. Bentuk yang tidak simetris, kasar dan nyeri adalah tanda kanker payudara ganas. Kanker payudara biasanya menyebar dan merusak jaringan dan organ lainnya di sekitarnya (Cahyanti dkk, 2020).

Ada beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya kanker payudara, antara lain: (Kementrian Kesehatan RI, 2015)

- a. Faktor pola makan dan gizi : dibagi menjadi dua kategori, yaitu faktor risiko yang meningkatkan kejadian kanker dan yang mengurangi kejadian kanker.
- b. Hormon dan faktor reproduksi: menstruasi pertama atau menarche pada usia yang relatif muda (dibawah 12 tahun), menopause pada usia yang relatif tua (di atas 50 tahun), belum pernah melahirkan, infertilitas, kelahiran anak pertama pada usia lanjut (lebih dari 35 tahun), dan penggunaan kontrasepsi oral jangka panjang.
- c. Radiasi pengion selama pertumbuhan payudara: Perubahan yang terjadi pada organ payudara selama fase pertumbuhan sangat cepat dan rentan terhadap radiasi pengion.

- d. Riwayat keluarga: Beberapa gen yang diketahui rentan terhadap kanker payudara terutama gen BRCA1 dan BRCA2, bersama dengan pemeriksaan histopatologi terhadap mutasinya. Faktor yang mendorong proliferasi germline p53
- e. Riwayat tumor jinak: Beberapa tumor jinak payudara dapat berkembang dan menjadi ganas, seperti hiperplasia duktal atipikal.

Gejala yang dialami penderita kanker payudara antara lain:(Kementerian Kesehatan RI, 2015)

- a. Benjolan dipayudara
- b. Tumbuh dengan mudah dan cepat
- c. Pengerasan kulit, retraksi puting dan keluarnya cairan dari puting
- d. Penyakit kulit, kerusakan gigi, bisul
- e. Benjolan dan bengkak di bawah lengan
- f. Nyeri pada tulang lengan (tulang belakang, tulang paha)
- g. Sesak nafas dll.

Tanda dan gejala lain yang mungkin di temukan yaitu:

- a. Pembesaran payudara yang nyata
- b. Salah satu payudara menggantung lebih rendah dari biasanya
- c. Cekungan berbentuk lesung pipit pada kulit dada
- d. kematian Rongga atau lipatan pada areola atau puting
- e. Pembengkakan pada lengan atas
- f. Perubahan tampilan puting susu
- g. Puting susu mengeluarkan cairan seperti susu atau darah.

Tanda dan gejala hampir 90% kelainan payudara diidentifikasi oleh pasien sendiri dan 10% ditemukan saat pemeriksaan fisik karena alasan tertentu. Kebanyakan 66% dari tanda awal kanker payudara adalah tumor yang teraba dan masih invasif secara lokal, sekitar 11% kemudian menunjukkan tanda-tanda nyeri pada jaringan payudara, 9% dengan keluarnya cairan dari puting susu, 4% dengan pembengkakan lokal dan retraksi payudara puting susu hingga 3%. Gejala lainnya antara lain munculnya luka dipayudara yang menimbulkan rasa gatal, nyeri, bengkak, kemerahan, atau pembesaran kelenjar getah bening diketiak (Kementrian Kesehatan RI, 2016)

Penyebaran kanker payudara dibagi menjadi beberapa stadium, diantaranya: (Kementrian Kesehatan RI, 2016)

a. Stadium I (Stadium Awal)

Stadium I ditandai dengan tumor kecil berukuran 2 hingga 2,25 cm yang belum menyebar ke kelenjar getah bening aksila. Kemungkinan pemulihan bertahap adalah 70%. Pemeriksaan harus dilakukan di laboratorium untuk mengetahui apakah terdapat metastasis ditempat lain ditubuh.

b. Stadium II (Stadium Lanjut)

Tumor stadium II berukuran lebih besar dari 2,25 cm dan memiliki metastasis kelenjar getah bening diketiak. Tergantung seberapa jauh kanker menyebar, peluang kesembuhan hanya 30-40%. Pembedahan mengangkat seluruh sel kanker dan bagian proliferasi biasanya dilakukan pada stadium awal dan akhir. Terapi radiasi dilakukan setelah operasi untuk menghilangkan sel kanker.

c. Stadium III (Stadium Lanjut)

Bentuk tumornya cukup besar berukuran 3-5 cm, tersebar hampir keseluruhan badan sel-sel kanker yang sudah menyebar, jadi tingkat kesembuhannya rendah. Radioterapi dan kemoterapi adalah hanya bisa diobati. Operasi Tujuan dari melakukan dalam beberapa kasus adalah payudara yang parah. Muncul permukaan benjolan tersebut bisa pecah dan berdarah.

d. Stadium IV (Stadium Lanjut)

Tumor stadium IV berukuran lebih besar dari 5 cm, ketika penyebaran sel kanker diorgan seluruh tubuh mulai melambat. Jika ini terjadi maka, perawatan payudara sudah tidak ada gunanya lagi Pasien dalam kondisi fisik baik dan lemah. Terapi hormon dapat dilakukan jika Progesteron Reseptor (PR) atau Estrogen Reseptor (ER) positif. Jika kondisi memungkinkan pengobatan kemoterapi sebelumnya dapat dipertimbangkan.

Kanker payudara dapat dicegah dengan dua cara, yaitu pencegahan primer dan pencegahan sekunder. Pencegahan primer melibatkan pengurangan atau penghapusan faktor risiko yang diduga terkait erat dengan peningkatan kejadian kanker payudara. Pencegahan primer atau mencegah timbulnya kanker ialah mengetahui faktor-faktor seperti riwayat kanker payudara dalam keluarga, riwayat tumor jinak dan radiasi pengion selama pertumbuhan payudara. Pencegahan primer kanker payudara masih sulit dicapai karena, Odds rasio (OR) atau Hazard rasio (HR) dari beberapa faktor risiko tidak terlalu tinggi dan hasilnya masih saling bertentangan sehingga, yang dapat dilakukan adalah menghilangkan atau memperhatikan faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian kanker payudara. Peningkatan angka tersebut erat kaitannya dengan beberapa faktor risiko.

Yang kedua adalah pencegahan sekunder, pencegahan sekunder adalah melakukan skrining kanker payudara. Skrining kanker payudara yaitu pengujian terhadap seseorang atau sekelompok orang yang tidak menunjukkan gejala atau mencoba mendeteksi kelainan yang mengarah pada kanker payudara. Tujuan skrining adalah untuk mengurangi kejadian dan kematian akibat kanker payudara. Pencegahan sekunder merupakan komponen utama dari manajemen kanker secara keseluruhan. Tujuan skrining untuk mendeteksi kanker payudara secara dini sehingga pengobatan dapat efektif juga mengurangi kemungkinan kekambuhan, angka kematian dan meningkatkan kualitas hidup. Pencegahan sekunder diantaranya: (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

- a. Periksa Payudara Sendiri (SADARI)
- b. Periksa Payudara Klinis (SADANIS), untuk menemukan benjolan ukuran kurang dari 1 cm.
- c. Mammografi skrining untuk mengidentifikasi kelainan sebelum gejala tumor atau keganasan.

## 2. Kemoterapi pada kanker payudara

### a. Kemoterapi secara umum

Kemoterapi ialah pemberian obat untuk membunuh sel kanker. Berbeda dengan terapi radiasi atau pembedahan yang bersifat lokal, kemoterapi merupakan terapi sistemik artinya obat menyebar ke seluruh tubuh dan dapat mencapai sel kanker yang telah menyebar luas atau bermetastasis ketempat lain. Kemoterapi diberikan secara bertahap, biasanya 6 hingga 8 siklus. Dengan efek samping yang dapat diterima (Riskawaty H.M dkk, 2021).

Tujuan kemoterapi adalah untuk menghancurkan, menghentikan, memperlambat pertumbuhan, dan membunuh sel kanker yang membelah dengan cepat. Namun, hal itu dapat menimbulkan efek samping pada sel-sel normal dalam tubuh. Efek samping kemoterapi biasanya fisik dan nonfisik (psikologis). Efek fisik termasuk gangguan sumsum tulang belakang, gangguan pencernaan (anoreksia), efek toksik pada organ lain seperti jantung, hati, ginjal, dan bahkan rambut rontok (Yelvita, 2022).

## 3. Fungsi Ginjal

### a. Gambaran umum ginjal

Ginjal merupakan organ terpenting yang bertanggung jawab untuk menjaga homeostatis cairan tubuh. Ginjal melakukan banyak hal, termasuk menjaga homeostasis dengan mengontrol volume cairan, keseimbangan osmotik, keseimbangan asam-basa, ekskresi limbah dan pengendalian hormon serta metabolisme. Ginjal terletak di retroperitoneum primer kiri dan ditulang belakang kanan di rongga perut dikelilingi oleh jaringan lemak dan ikat dibelakang peritoneum.

Sisi atas ginjal kiri berada diatas tulang rusuk ke-11, sisi kanan berada diatas tulang rusuk ke-12 dan sisi bawah ginjal kiri berada diatas vertebra lumbalis ke-3. Tiap ginjal panjangnya 11,25 cm, lebarnya 5-7 cm, dan tebalnya 2,5 cm. Ginjal kiri lebih panjang dari ginjal kanan. Berat ginjal pria dewasa berkisar antara 150-170 gram dan berat ginjal wanita dewasa berkisar antara 115-155 gram. Kelenjar adrenal berada diatas setiap ginjal yang

berbentuk kacang dengan bagian dalam menghadap ruas toraks. (Syaifuddin, 2019).

b. Evaluasi klinik fungsi ginjal

Fungsi ginjal dinilai menggunakan berbagai tes laboratorium. Langkah pertama dimulai dengan urinalisis lengkap, termasuk analisis sedimen urin. Dari tes urine bisa memperoleh beberapa informasi penting mengenai keadaan fungsi ginjal. Pengukuran nitrogen urea darah (BUN) dan kadar kreatinin serum sangat membantu dalam menilai fungsi ginjal secara keseluruhan. Kedua tes tersebut, dalam keterbatasannya memberikan perkiraan Glomerular Filtration Rate (GFR) yang akurat. Untuk menentukan GFR lebih akurat, pengukuran dilakukan dengan menggunakan klirens kreatinin atau GFR dapat ditentukan dengan menggunakan kedokteran nuklir. Fungsi tubulus dinilai dengan mengevaluasi metabolisme air dan mineral serta keseimbangan asam basa (Sherwood, 2009).

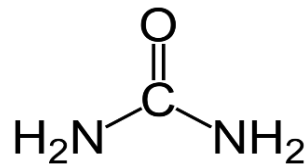
4. Ureum

a. Definisi

Ureum adalah senyawa nitrogen non-protein (NPN) yang terdapat dalam konsentrasi tinggi (45%) didalam darah. Urea terbentuk sebagai produk akhir metabolisme protein dan dikeluarkan melalui ginjal. Pemeriksaan urea serum juga disebut tes nitrogen urea darah (BUN). Pemeriksaan BUN menunjukkan dehidrasi, gagal prerenal atau gagal ginjal (Nugraha & Badrawi, 2021).

b. Metabolisme Ureum

Dibanyak jaringan tubuh, gugus amino dipertukarkan dengan asam amino yang dikatalisis oleh aminotransferase. Selain itu, gugus amino dikeluarkan dari asam amino selama proses pemrosesan dan daur ulang asam amino. Asam amino yang dilepaskan kemudian diubah menjadi amonia. Amonia kemudian mengalir kehati untuk bergabung dengan urea dalam jalur metabolisme yang disebut siklus urea. Urea adalah molekul kecil dengan struktur kimia sebagai berikut:



Sumber: Sacher, 2004

Gambar 2.1 Rumus Molekul Ureum

Urea berdifusi bebas dalam cairan intraseluler dan ekstraseluler. Setelah terkumpul dalam urin, zat ini harus dibuang. Dengan keseimbangan nitrogen yang stabil, sekitar 25 gram urea dilepaskan setiap hari. Produksi dan ekskresi urea seimbang, yang ditunjukkan oleh konsentrasi urea dalam darah (Sacher, 2004).

#### c. Pertimbangan Klinis

Nitrogen urea darah dihasilkan ketika protein dipecah, terutama protein yang berasal dari makanan. Pria memiliki nilai rata-rata sedikit lebih tinggi dibandingkan wanita. Nilai BUN biasanya di atas normal pada orang yang sehat yang mengonsumsi makanan tinggi protein. Nilai BUN yang sangat rendah menunjukkan penyakit hati yang parah dan menunjukkan bahwa hati tidak dapat menghasilkan urea dari sirkulasi amonia.

Kondisi kadar ureum yang tinggi dinamakan uremia dan disebabkan oleh gagal ginjal sehingga mengakibatkan penurunan ekskresi. Uremia prerenal adalah kenaikan azotemia disebabkan mekanisme yang bekerja sebelum darah disaring melalui glomeruli. Proses tersebut antara lain berkurangnya aliran darah ke ginjal secara signifikan sehingga menyebabkan syok, dehidrasi, atau peningkatan katabolisme protein, misalnya perdarahan masif di saluran cerna, disertai pencernaan dan penyerapan hemoglobin dalam bentuk protein dari makanan. Uremia postrenal terjadi ketika terdapat penyumbatan pada saluran kemih bagian bawah berupa ureter, kandung kemih sehingga menghambat keluarnya urin. Urea yang tertahan dalam urin bisa masuk ke aliran darah. Penyakit atau toksisitas yang mempengaruhi glomeruli, mikrosirkulasi ginjal, atau tubulus ginjal adalah penyebab uremia ginjal (Sacher, 2004).

## 5. Kreatinin

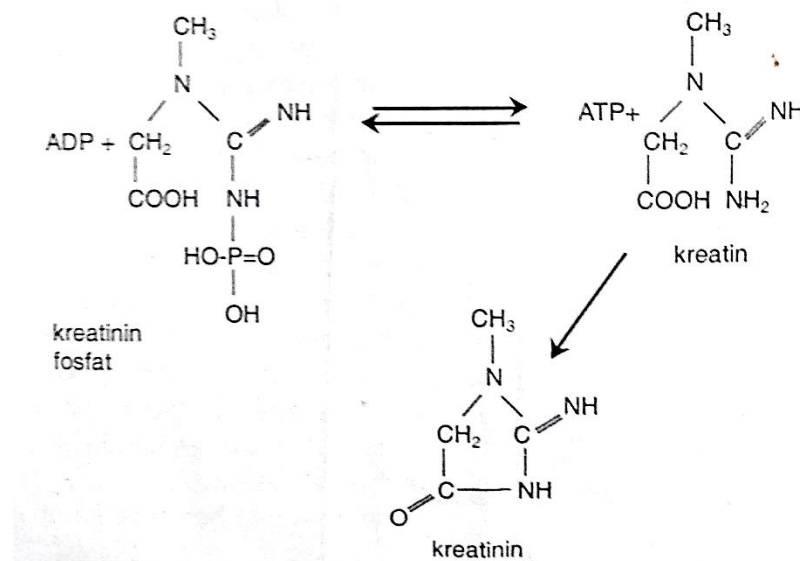
### a. Definisi

Kreatinin adalah produk katabolisme kreatin fosfat otot. Jumlah kreatin yang dihasilkan sebanding dengan massa otot. Oleh karena itu, jenis kelamin dan usia mempengaruhi kadar kreatinin. Pengukuran kadar kreatinin dalam darah (serum) digunakan untuk mengukur fungsi ginjal, tingkat kerusakan ginjal dan penyakit ginjal. Pada orang yang sehat, produksi kreatinin dalam darah dan ekskresinya melalui ginjal terjadi secara bersamaan dan hampir sama. Perubahan fungsi ginjal menghambat ekspresi kreatinin sehingga menyebabkan peningkatan kadar kreatinin jika terjadi kerusakan ginjal. Kreatinin serum dianggap sebagai indikator penyakit ginjal yang lebih sensitif dan spesifik dibandingkan BUN. Tingkat BUN dan kreatinin sering dibandingkan. Jika kadar BUN meningkat dan kreatinin serum tetap normal, ada kemungkinan dehidrasi atau hipovolemi yang terjadi. Jika kedua kadar tersebut meningkat, ada kemungkinan terjadi masalah ginjal. (Nugraha & Badrawi, 2021).

### b. Metabolisme Kreatinin

Produk akhir metabolisme kreatinin adalah kreatin, yang terutama ditemukan di otot rangka yang terlibat dalam penyimpanan energi dalam bentuk kreatine fosfat (CP) dan di otot jantung. Ketika ATP disintesis dari ADP kreatin fosfat diubah menjadi kreatin melalui katalisis enzim kreatin kinase (CK).





Sumber: Sacher, 2004

Gambar 2.2 Rumus Molekul Kreatinin

Saat energi digunakan reaksi ini berlanjut menghasilkan kreatin fosfat. Sebagian kecil kreatin diubah secara ireversibel menjadi kreatinin, yang dikeluarkan dari sirkulasi oleh ginjal selama proses ini. Jumlah kreatinin yang diproduksi seseorang sebanding dengan massa otot rangkanya. Jika tidak termasuk cedera berat atau penyakit degeneratif yang menyebabkan kerusakan otot secara bertahap, pembentukan kreatinin harian biasanya tetap. Kreatinin dikeluarkan oleh ginjal dengan sangat efektif. Karena perubahan dalam aliran darah dan aktivitas glomerulus diimbangi oleh peningkatan sekresi kreatinin tubulus urinaria, pengaruh aliran darah dan ekskresi urin terhadap ekskresi kreatinin jauh lebih lemah dari pada ekskresi urea. Jumlah kreatinin dalam darah dan ekskresinya melalui urin tidak banyak berubah setiap hari. Oleh karena itu, pengukuran ekskresi kreatinin secara serial berguna untuk menentukan apakah sampel urin 24 jam telah dikumpulkan secara lengkap dan akurat untuk analisis lebih lanjut (Sacher, 2004).

### c. Pertimbangan Klinis

Dengan adanya penurunan fungsi ginjal, kreatinin darah meningkat. Konsentrasi kreatinin dalam serum mungkin stabil dalam situasi dimana penurunan massa otot bersamaan dengan penurunan fungsi ginjal yang berlangsung secara lambat. Namun, angka ekskresi selama satu hari akan lebih rendah dari pada yang normal. Pasien yang sudah tua dapat mengalami pola ini. Akibatnya, bersihan kreatinin memperhitungkan kreatinin serum dan jumlah yang diekskresikan setiap hari, adalah indeks fungsi ginjal yang lebih baik.

Pemeriksaan kreatinin dan BUN hampir selalu digabungkan untuk memeriksa fungsi ginjal. Rasio BUN/kreatinin biasanya antara 12–20 dan merupakan alat yang baik untuk membedakan berbagai kemungkinan penyebab uremia. Nilai BUN yang meningkat pada pasien dengan tingkat kreatinin normal menunjukkan bahwa penyebab uremia adalah non-ginjal. Ketika terjadi disfungsi ginjal kadar nitrogen urea darah meningkat lebih cepat dibandingkan kadar kreatinin. Setelah dialisis atau transplantasi ginjal berhasil, kadar urea turun lebih cepat dari pada kadar kreatinin. Pada gagal ginjal yang parah dan berkepanjangan konsentrasi urea terus meningkat sedangkan konsentrasi kreatinin cenderung stabil, kemungkinan karena ekskresi melalui saluran pencernaan (Sacher, 2004).

### 6. Hubungan kemoterapi dengan kadar Ureum dan Kreatinin

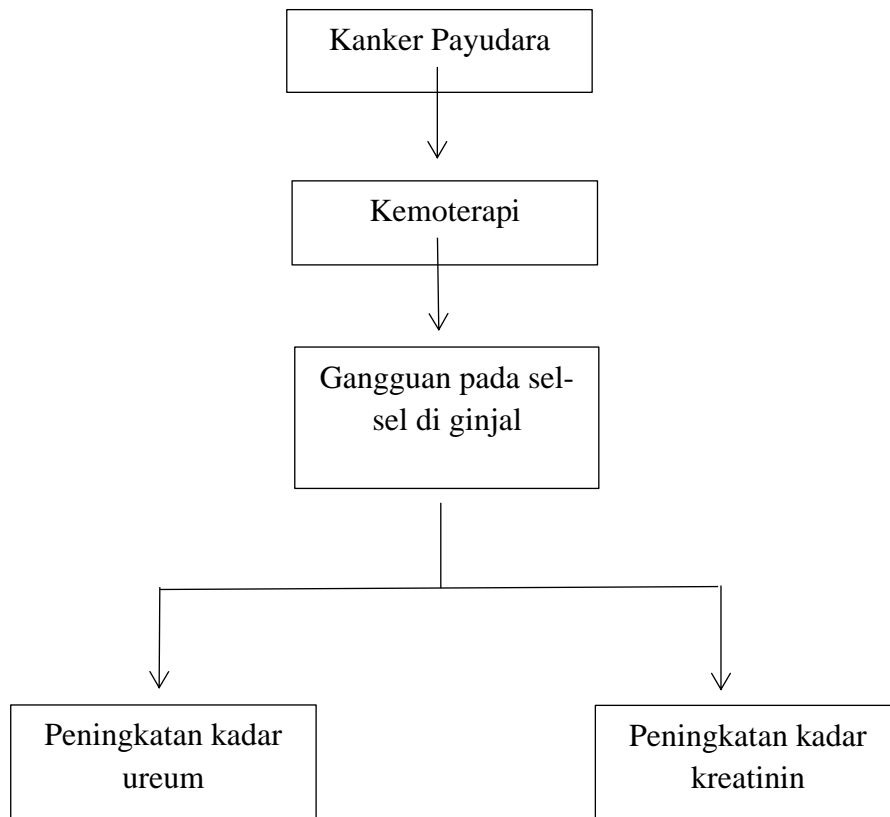
Ginjal menjaga komposisi cairan ekstraseluler dan mendukung fungsi seluruh sel dalam tubuh. Epitel tubulus ginjal secara bertahap mengontrol komposisi cairan ekstraseluler ginjal. Pengaturan volume terkait dengan laju filtrasi glomerulus (GFR) untuk zat yang tidak disekresi oleh tubulus ginjal. Setiap zat yang terlarut selama filtrasi glomerulus dapat diserap kembali atau disekresi oleh tubulus ginjal dan laju filtrasi glomerulus biasanya dianggap sebagai petunjuk terbaik untuk fungsi ginjal. (Yaswir & Maiyesi, 2012).

Kemoterapi terutama digunakan untuk membunuh sel kanker dan menghentikan pertumbuhannya. Prinsip dasar kemoterapi adalah golongan obat sitotoksik yang menghambat pertumbuhan kanker bahkan ada yang dapat membunuh sel kanker. Kemoterapi merusak DNA sel yang membelah

dengan cepat. Tujuan kemoterapi bergantung pada jenis kanker dan stadiumnya pada saat diagnosis. Tindakan paliatif untuk meningkatkan kualitas hidup jika kanker telah menyebar secara signifikan pada stadium akhir adalah kemoterapi (Hermanto dkk, 2021).

Ginjal rentan terhadap perkembangan toksisitas obat karena perannya dalam metabolisme dan ekskresi zat beracun. Tingkat pemberian dan penyerapan yang tinggi menghasilkan konsentrasi berbagai zat intraseluler yang tinggi, yang kemudian mengalami metabolisme ekstensif yang mengarah pada pembentukan metabolit yang berpotensi toksik dan spesies oksigen reaktif (Hermanto dkk, 2021). Fungsi ginjal dapat dinilai melalui berbagai pemeriksaan laboratorium, termasuk pemantauan nitrogen urea darah dan kreatinin. Untuk mengetahui fungsi ginjal, tingkat kerusakan ginjal dan tingkat penyakit ginjal. Kadar ureum dan kreatinin darah (serum) diukur. Jika, ginjal rusak kadar kreatinin dan urea meningkat karena perubahan fungsi ginjal menghambat ekskresi keduanya. Jika kadar BUN dan kreatinin serum meningkat dan kreatinin serum tetap normal, kemungkinan besar terjadi dehidrasi (hipovolemia), dan jika keduanya meningkat, diduga ada masalah ginjal. Rasio BUN dan kreatinin merupakan indikator yang baik untuk membedakan berbagai kemungkinan penyebab uremia (Nugraha & Badrawi, 2021).

## B. Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori

## C. Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep