

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Ca Mammae*

Kanker payudara (*Carcinoma mammae*) dalam bahasa Inggris disebut *breast cancer* merupakan kanker pada jaringan payudara. *Ca Mammae* paling umum menyerang wanita, walaupun laki-laki mempunyai potensi terkena akan tetapi kemungkinan sangat kecil dengan perbandingan 1 diantara 1000. *Ca Mammae* terjadi karena kondisi sel telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali. *Ca Mammae* sering didefinisikan sebagai suatu penyakit neoplasma yang ganas yang berasal dari *parenchyma* (Kemenkes, 2013).

Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, *ca mammae* menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%. Angka kejadian *ca mammae* di Indonesia diperkirakan 12/100.000 wanita. Penyakit ini juga dapat diderita oleh laki-laki dengan frekuensi sekitar 1%. Lebih dari 80% kasus *ca mammae* di Indonesia ditemukan pada stadium lanjut sehingga upaya pengobatan sulit dilakukan. Pemahaman mengenai upaya pencegahan, diagnosis dini, pengobatan kuratif maupun paliatif serta upaya rehabilitasi yang baik sangat diperlukan agar pelayanan pada penderita dapat dilakukan secara optimal (Kemenkes, 2013).

2.1.1 Faktor Risiko *Ca Mammae*

Penyebab spesifik *ca mammae* masih belum diketahui, tetapi terdapat banyak faktor yang diperkirakan mempunyai pengaruh terhadap terjadinya *ca mammae* antara lain :

1. Faktor Reproduksi

Karakteristik reproduktif yang berhubungan dengan risiko terjadinya *ca mammae* adalah *nuliparitas*, *menarche* pada umur muda, *menopause* pada umur lebih tua, dan kehamilan pertama pada umur tua. Risiko utama kanker payudara adalah bertambahnya umur. Diperkirakan, periode antara terjadinya haid pertama dengan umur saat kehamilan pertama merupakan *window of initiation* perkembangan kanker payudara. Secara anatomi dan fungsional, payudara akan mengalami *atrofi* dengan bertambahnya umur. Kurang dari 25% *ca mammae* terjadi pada masa sebelum *menopause* sehingga diperkirakan awal terjadinya tumor terjadi jauh sebelum terjadinya perubahan klinis (Harianto, 2005).

2. Penggunaan Hormon

Hormon estrogen berhubungan dengan terjadinya *ca mammae*. Peningkatan *ca mammae* yang signifikan terdapat pada pengguna terapi *estrogen replacement*. Suatu meta analisis menyatakan bahwa walaupun tidak terdapat risiko *ca mammae* pada pengguna kontrasepsi oral, wanita yang menggunakan obat ini untuk waktu yang lama mempunyai risiko tinggi untuk mengalami *ca mammae* sebelum *menopause*. Sel-sel yang sensitif terhadap rangsangan hormonal mungkin mengalami perubahan degenerasi jinak atau menjadi ganas (Harianto, 2005).

3. Riwayat Keluarga dan Faktor Genetik.

Riwayat keluarga merupakan komponen yang penting dalam riwayat penderita yang akan dilaksanakan skrining kanker payudara. Terdapat peningkatan risiko keganasan pada wanita yang keluarganya menderita kanker payudara, ditemukan bahwa kanker payudara berhubungan dengan gen tertentu. Apabila terdapat BRCA 1, yaitu suatu gen kerentanan terhadap kanker payudara, probabilitas untuk terjadi kanker payudara 60% pada umur 50 tahun dan 85% pada umur 70 tahun.

4. Faktor Umur. Semakin bertambahnya umur meningkatkan risiko kanker payudara. Wanita yang paling sering terserang kanker payudara adalah usia di atas 40 tahun, meski wanita berumur di bawah 40 tahun juga dapat terserang kanker payudara, namun risikonya lebih rendah dibandingkan wanita di atas 40 tahun (Depkes, 2009).

2.1.2 Pencegahan *Ca Mammar*

Pencegahan primer dilakukan sebagai usaha agar tidak terkena kanker payudara antara lain dengan mengurangi atau meniadakan faktor-faktor risiko yang diduga sangat erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara. Pencegahan sekunder adalah melakukan skrining kanker payudara. Skrining kanker payudara adalah pemeriksaan atau usaha menemukan abnormalitas yang mengarah pada kanker payudara pada seseorang atau kelompok orang yang tidak mempunyai keluhan. Tujuan skrining adalah untuk menurunkan angka morbiditas akibat kanker payudara dan angka kematian (Khasanah, 2013).

Skrining untuk kanker payudara adalah mendapatkan orang atau kelompok orang yang terdeteksi mempunyai kelainan/abnormalitas yang mungkin *ca mammae* dan selanjutnya memerlukan diagnosis konfirmasi. Skrining ditujukan untuk mendapatkan *ca mammae* dini sehingga hasil pengobatan menjadi efektif; sehingga akan menurunkan kemungkinan kekambuhan, menurunkan mortalitas dan memperbaiki kualitas hidup (level-3). Beberapa tindakan untuk skrining adalah : Periksa Payudara Sendiri (SADARI), Periksa Payudara Klinis (SADANIS), dan Mammografi skrining (Kemenkes, 2013).

2.1.3 Diagnosis

Diagnosis *ca mammae* dilakukan dengan serangkaian pemeriksaan, meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, tumor marker, dan pencitraan mamografi. Keluhan utama penderita antara lain benjolan di payudara, kecepatan tumbuh dengan/tanpa rasa sakit, *nipple discharge*, retraksi puting susu, dan *krusta*, kelainan kulit, *dimpling*, *peau d'orange*, *ulserasi*, *venektasi*, dan benjolan ketiak dan edema lengan. Keluhan tambahan nyeri tulang (vertebra, femur), sesak dan lain sebagainya (Kemenkes, 2013).

Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan status lokalis, regionalis, dan sistemik. Pemeriksaan fisik dimulai dengan menilai status generalis (tanda vital-pemeriksaan menyeluruh tubuh) untuk mencari kemungkinan adanya metastase dan atau kelainan medis sekunder. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan untuk menilai status lokalis dan regionalis. Pemeriksaan dilakukan secara sistematis, inspeksi dan palpasi (Khasanah, 2013).

Pemeriksaan laboratorium dianjurkan pemeriksaan darah rutin dan kimia darah sesuai dengan perkiraan metastasis. Pemeriksaan tumor marker apabila hasil tinggi, perlu diulang untuk *follow up*. Pemeriksaan pencitraan mamografi adalah pencitraan menggunakan sinar X pada jaringan payudara yang dikompresi (Kemenkes, 2013).

2.2 Kemoterapi

Menurut Smeltzer dan Bare (2002), kemoterapi adalah penggunaan preparat antineoplastik sebagai upaya untuk membunuh sel-sel tumor dengan mengganggu fungsi dan reproduksi seluler. Susanti dan Tarigan (2010) juga menjelaskan bahwa kemoterapi adalah cara pengobatan tumor dengan memberikan obat pembasmi sel kanker (sitostatika) yang diminum ataupun diinfuskan ke pembuluh darah.

Menurut Desen (2008), kemoterapi merupakan terapi modalitas kanker yang paling sering digunakan pada kanker stadium lanjut lokal, maupun metastatis dan sering menjadi satu-satunya pilihan metode terapi yang efektif. Kemoterapi dapat diberikan sebagai terapi utama, *adjuvant* (tambahan), dan *neoadjuvant*, yaitu kemoterapi *adjuvant* yang diberikan pada saat pra-operasi atau pra-radiasi (Sukardja, 2000). Terapi *adjuvant* mengacu pada perawatan pasien kanker setelah operasi pengangkatan tumor (Johnson, 2014).

Toksisitas kemoterapi sebagai salah satu modalitas terapi kanker telah terbukti memperbaiki hasil pengobatan kanker, baik untuk meningkatkan angka kesembuhan, ketahanan hidup, dan kualitas hidup penderita, namun kemoterapi membawa berbagai efek samping dan komplikasi (Susanto, 2006).

Kemoterapi memberikan efek toksik terhadap sel-sel yang normal karena proliferasi juga terjadi di beberapa organ-organ normal, terutama pada jaringan dengan siklus sel yang cepat seperti sumsum tulang, mukosa epithelia, dan folikel-folikel rambut (Saleh, 2006). Semeltzer dan Bare (2002) juga menjelaskan bahwa sel-sel dengan kecepatan pertumbuhan yang tinggi (misalnya: epithelium, sumsum tulang, foikel rambut, sperma) sangat rentan terhadap kerusakan akibat obat-obatan kemoterapi. Hal-hal yang mempengaruhi terjadinya efek samping dan toksisitas dari obat kemoterapi yaitu jenis obat, dosis, jadwal pemberian obat, cara pemberian obat, dan faktor predisposisi. Efek toksik kemoterapi terdiri dari beberapa toksik jangka pendek dan jangka panjang (Desen, 2008).

Efek toksik jangka pendek meliputi depresi sumsum tulang, reaksi gastrointestinal meliputi mual, muntah, ulserasi mukosa mulut, diare. Trauma fungsi hati yaitu infeksi virus hepatitis laten memburuk dan nekrosis hati akut. Trauma fungsi ginjal, meliputi sistitis hemoragik, oliguria, uremia, nefropati asam urat, hiperurikemia, hiperkalemia, dan hiperfosfatemia. *Kardiotoksisitas*, *pulmotoksisitas* (fibrosis kronis paru), *neurotoksisitas* (perineuritis), reaksi alergi (demam, syok, menggigil, syok *nafilaktik*, udem), efek *toksik local* (*tromboflebitis*), dan lainnya (*alopesia*, *melanosis*, sindroma tangan-kaki/ *eritoderma palmar-plantar*). Efek jangka panjang meliputi karsinogenesis (meningkatkan peluang terjadinya tumor primer kedua), dan infertilitas. Toksisitas umum yang diakibatkan oleh obat-obatan kemoterapi yaitu mielosupresi (seperti anemia, leukopenia, trombositopenia), mual muntah, ulserasi membran mukosa, dan alopesia atau kebotakan (Saleh, 2006).

2.3 Limfosit

2.3.1 Morfologi Limfosit

Limfosit merupakan salah satu jenis lekosit yang berperan dalam proses kekebalan dan pembentukan antibodi. Limfosit merupakan lekosit agranular sel-sel kecil dengan sitoplasma sedikit. Nilai normal limfosit 20–40% dari seluruh lekosit. Peningkatan limfosit terdapat pada leukemia limpositik, infeksi virus, infeksi kronik, dan lain-lain. Penurunan limfosit terjadi pada pasien kanker, anemia aplastik, gagal ginjal, dan lain-lain (Sacher, 2009).

Limfosit berdasarkan fungsi dan penanda permukaannya dibedakan menjadi dua kelas, yaitu limfosit B yang berperan dalam imunitas humoral, dan limfosit T yang berperan dalam imunitas selular. Kedua kelas limfosit ini tidak dapat dibedakan secara morfologis. Sebagian besar limfosit yang terdapat dalam darah tepi merupakan sel kecil berdiameter 10 μm . Inti limfosit gelap, berbentuk bundar atau agak berlekuk dengan kelompok kromatin kasar dan tidak berbatas tegas. Limfosit yang beredar diperkirakan 10% merupakan sel lebih besar dengan diameter 12-16 μm dengan sitoplasma yang mengandung sedikit granula azuropilik. Bentuk yang lebih besar ini telah dirangsang oleh antigen, misalnya virus atau protein asing (Heckner, 2005).

2.3.2 Efek Kemoterapi Terhadap Jumlah Limfosit Pada *Ca Mammae*

Limfosit berperan penting pada kejadian imunitas keganasan yang menekan maturasi dari suatu tumor. Limfosit T sitotoksik (CTL) menginduksi apoptosis sel kanker melalui dua jalur, yaitu: interaksi molekul CD95L (Fas ligan) pada CTL dengan molekul CD95 (Fas) pada sel target tumor; dan kerja perforin serta protease

serin pada granula limfosit. Nilai hitung limfosit yang rendah berhubungan dengan kondisi buruk pasien yang terkena *ca mammae* stadium lanjut. Imunitas yang dimediasi sel-sel pada inang berlanjut dengan penghancuran sel-sel tumor residu dan mikrometastasisnya. Penelitian Azab *et al* (2013) melaporkan bahwa pasien dengan peningkatan hitung limfosit memiliki ketahanan hidup lebih lama dibandingkan pasien dengan hitung limfosit rendah (Hartono, 2015).

Pemberian kemoterapi dan operasi pada penderita *ca mammae* membuat sistem imun tubuh menjadi lebih baik. *Ca mammae* yang melemahkan keadaan umum serta menekan sistem imun penderita dihilangkan sehingga produksi limfosit sebagai pembentuk antibodi tubuh meningkat kembali (Hartono, 2015).

2.3.3 Limfosit Pada *Ca mammae*

Sel-sel kanker beredar ke bagian lain dari tubuh melalui aliran darah, mulai tumbuh dan membentuk tumor baru yang menggantikan jaringan normal, proses ini disebut metastasis. Hal ini terjadi ketika sel kanker masuk ke dalam aliran darah. Sel kanker bersifat antigenik pada sistem imunitas tubuh manusia sehingga akan menimbulkan respon imun secara seluler maupun humoral. Peran dalam imunitas humoral oleh limfosit B, dan limfosit T dalam imunitas selular. Limfosit di sekitar sel kanker secara histologi memiliki prognosis yang baik karena kecepatan pertumbuhan sel kanker akan menurun. Secara invitro beberapa sel imun di sekitar sel kanker terbukti dapat membunuh sel kanker di sekelilingnya (CDK, 2001).

2.4 Pemeriksaan Jumlah Limfosit

Pemeriksaan darah rutin merupakan pemeriksaan laboratorium yang dianjurkan untuk menunjang diagnosis *ca mammae*. Pemeriksaan hitung jenis leukosit sebagai bagian dari pemeriksaan darah rutin yang berguna untuk mengetahui jumlah prosentase masing-masing jenis sel. Pemeriksaan hitung jumlah limfosit merupakan bagian dari pemeriksaan hitung jenis leukosit, dapat dilakukan secara manual dengan metode sediaan apus darah tepi (SADT) dan secara otomatis. Penghitungan cara manual dengan menghitung persentase setiap jenis leukosit yang dihitung pada sediaan apus darah tepi. Cara otomatis dengan menggunakan alat analisis sel darah otomatis sebagaimana hitung jumlah leukosit (Erlin, 2014).

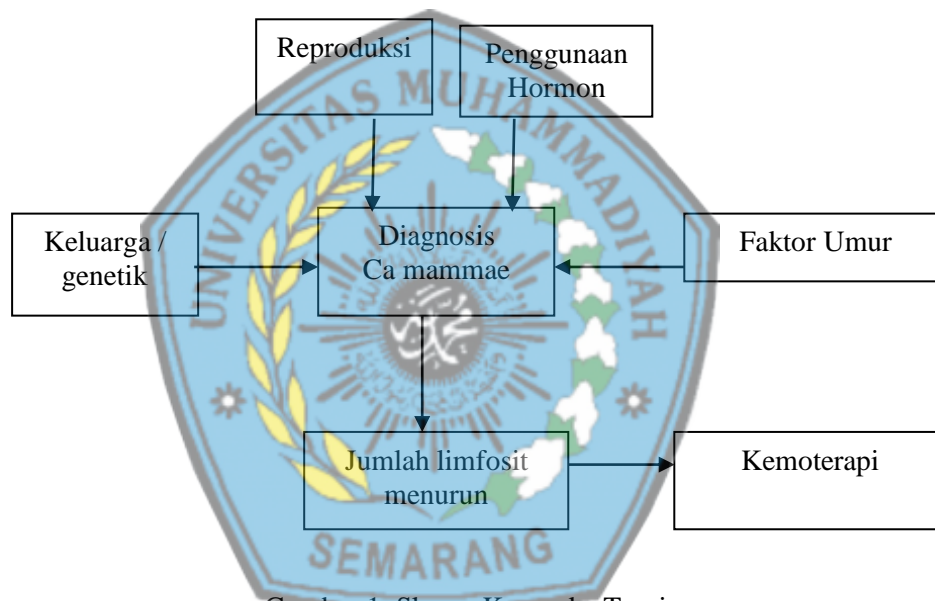
Hasil pemeriksaan hitung jenis dilaporkan dengan persentase dari masing-masing sel yang dihitung dalam 100 sel leukosit dengan mengikuti urutan yang pasti mulai dari basofil, eosinofil, staf netrofil, limfosit dan monosit. Bahan pemeriksaan dapat menggunakan darah kapiler segar dan darah vena dengan antikoagulan EDTA (Gandasoebrata, 2013).

Pemeriksaan jumlah limfosit secara otomatis dengan *hematology analyzer*. Prinsip pemeriksaan adalah *flow cytometri* yang memungkinkan sel-sel masuk *flow chamber* untuk dicampur dengan *diluent* kemudian dialirkan melalui *apertura* berukuran kecil yang memungkinkan sel lewat satu per satu. Aliran yang keluar dilewatkan medan listrik untuk kemudian sel dipisah-pisahkan sesuai muatannya. Teknik dasar pengukuran sel dalam *flow cytometri* ialah impedansi listrik (*electrical*

impedance) dan pendar cahaya (*light scattering*). Teknik impedansi berdasar pengukuran besarnya resistensi elektronik antara dua elektroda.

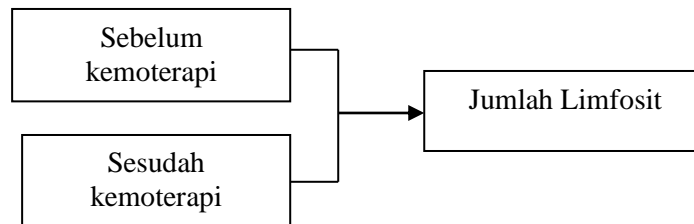
Teknik pendar cahaya menghamburkan, memantulkan atau membiaskan cahaya yang berfokus pada sel. Setiap sel memiliki granula dan indeks bias berbeda sehingga menghasilkan pendar cahaya berbeda dan dapat teridentifikasi (Koeswardani, 2001).

2.5 Kerangka Teori



Gambar 1. Skema Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. Skema Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

Ada perbedaan jumlah limfosit sebelum dan sesudah kemoterapi pada penderita *ca mammae*.

