

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Kanker Payudara

a. Pengertian Kanker Payudara

Kanker merupakan penyakit tidak menular yang ditandai oleh pertumbuhan sel-sel tubuh yang abnormal serta tidak terkendali. Sel kanker bersifat sangat agresif, berkembang biak dengan cepat, dan dapat bermetastasis ke jaringan lain, sehingga berpotensi mengakibatkan kematian apabila tidak ditangani segera (Alita, 2020). Kanker payudara sendiri merupakan tumor ganas yang muncul pada jaringan payudara dan dapat berasal dari lobulus maupun epitel duktus (Kementrian Kesehatan RI, 2016).

Kanker payudara secara umum diklasifikasikan ke dalam dua jenis, yaitu jinak dan ganas. Kondisi atau pertumbuhan jaringan yang tidak bersifat kanker biasanya mengindikasikan kanker payudara jinak, yang dapat ditemukan namun tidak menyebar atau merusak jaringan di sekitarnya. Bentuk jaringan yang tidak simetris, bertekstur kasar, serta disertai nyeri merupakan karakteristik kanker payudara ganas. Jenis kanker ini cenderung menyebar dan merusak jaringan maupun organ lain di sekitarnya (Cahyanti dkk., 2020).

b. Faktor Resiko

Beberapa faktor resiko kanker payudara menurut penelitian Yulianti dkk, 2021 adalah sebagai berikut :

1) Faktor yang berhubungan dengan diet

- a) Faktor-faktor yang dapat memperburuk kondisi kanker payudara antara lain peningkatan berat badan yang signifikan setelah menopause, pola makan yang kaya lemak ala negara barat, serta konsumsi alkohol.
- b) Faktor yang mengurangi terjadinya kanker payudara yaitu peningkatan konsumsi serat, buah dan sayur.

2) Faktor Reproduksi dan Hormon

- a) Usia Mentruiasi Pertama (Menarche) dan Siklus Mentruiasi

Menarche yang terjadi pada usia dini, yaitu sebelum 12 tahun, telah dikaitkan dengan meningkatnya risiko terjadinya kanker payudara. Usia menarche di bawah 12 tahun berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit tersebut. Karakteristik siklus menstruasi juga telah diteliti sebagai faktor yang berpotensi memengaruhi risiko kanker payudara (Herawati dkk, 2021).

Faktor reproduksi memiliki peran penting dalam risiko terjadinya kanker payudara, terutama yang berkaitan dengan paparan hormon estrogen dalam jangka panjang. Menopause yang terjadi pada usia lebih tua, yaitu di atas

50 tahun, diketahui dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Setiap penundaan usia menopause selama satu tahun dilaporkan dapat meningkatkan risiko kanker payudara sebesar sekitar 3%. Peningkatan risiko tersebut berkaitan dengan lamanya paparan estrogen endogen sepanjang masa reproduksi seorang wanita (Herawati dkk., 2021).

b) Usia Kehamilan Pertama

Resiko kanker payudara cenderung meningkat seiring dengan semakin tingginya usia saat kehamilan pertama atau melahirkan anak pertama, terutama pada usia lebih dari 35 tahun. Kondisi tersebut diduga berkaitan dengan proses pematangan sel-sel payudara yang distimulasi oleh kehamilan, sehingga sel-sel tersebut menjadi lebih rentan terhadap perubahan yang bersifat karsinogenik (Suparna dan Sari, 2022).

c) Parita

Studi meta analisi melaporkan bahwa wanita yang nullipara atau belum pernah melahirkan memiliki risiko 30% lebih tinggi untuk mengembangkan kanker dibandingkan dengan Wanita yang multipara (Suparna dan Sari, 2022).

d) Menyusui

Wanita yang menyusui dalam jangka waktu yang lebih lama memiliki risiko kanker payudara yang lebih rendah dibandingkan dengan wanita yang tidak menyusui. Semakin Panjang durasi menyusui, semakin besar efek perlindungannya terhadap kanker, yang dapat mengurangi risiko kanker hingga 43% setiap tahunnya pada Wanita yang menyusui (Qiu dkk, 2022).

3) Faktor Genetik / Riwayat Keluarga dan Riwayat Tumor Jinak

Faktor genetik merupakan salah satu determinan utama dalam kejadian kanker payudara, terutama yang berkaitan dengan mutasi gen herediter seperti *Breast Cancer Gene 1 (BRCA1)* dan *Breast Cancer Gene 2 (BRCA2)*, yang berperan penting dalam mekanisme perbaikan DNA. Mutasi pada gen-gen tersebut dapat meningkatkan risiko kanker payudara secara signifikan sepanjang kehidupan seorang wanita (National Cancer Institute, 2024). Riwayat keluarga dengan kanker payudara juga berkontribusi terhadap peningkatan risiko, karena mencerminkan adanya predisposisi genetik serta paparan faktor lingkungan yang serupa dalam satu keluarga (Mavaddat dkk, 2023). Riwayat tumor jinak payudara, seperti fibroadenoma atau penyakit payudara proliferasif, dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker

payudara di masa mendatang, terutama pada lesi yang menunjukkan proliferasi sel abnormal (Nassar dkk, 2023).

4) Faktor Perilaku

a) Gaya Hidup Tidak Sehat

Kurangnya aktivitas fisik, pola makan yang tidak sehat dan tidak teratur, kebiasaan merokok, serta konsumsi alkohol dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Penelitian menunjukkan bahwa konsumsi alkohol dapat menyebabkan peningkatan aktivitas estrogen dalam urin dan kulit, yang pada gilirannya dapat memicu hiperinsulinemia dan merangsang pertumbuhan jaringan payudara (Aulia dkk, 2023)

b) Obesitas

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker payudara karena akumulasi jaringan lemak yang berlebihan (*adipose tissue*) tidak hanya berperan sebagai cadangan energi, tetapi juga sebagai organ endokrin yang aktif secara biologis. Pada individu obesitas, jaringan adiposa dapat meningkatkan produksi mediator inflamasi dan hormon, termasuk peningkatan aktivitas enzim aromatase yang mengonversi androgen menjadi estrogen, sehingga kadar estrogen dalam tubuh meningkat, terutama pada wanita pascamenopause. Peningkatan kadar estrogen

tersebut berperan dalam merangsang proliferasi sel epitel payudara dan memicu terjadinya proses karsinogenesis. Obesitas juga berhubungan dengan inflamasi kronis yang dapat menciptakan lingkungan mikro yang mendukung pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. Kelebihan jaringan lemak pada individu obesitas berkontribusi terhadap peningkatan risiko kanker payudara melalui mekanisme hormonal dan inflamasi (Nizkiya & Suryamah, 2023; Winasis & Djuwita, 2023).

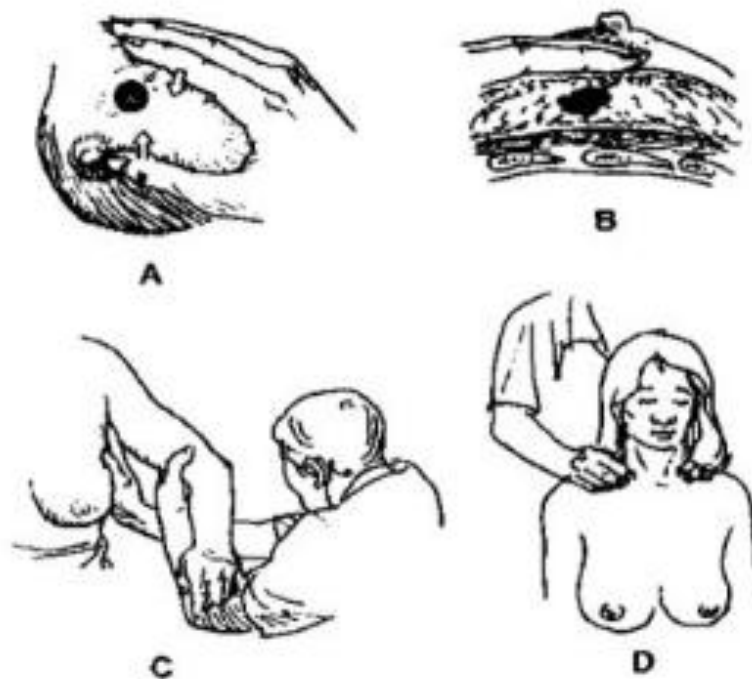
c. Diagnosis

Penelitian Suparna dan Sari, 2022 tentang Diagnosis kanker payudara melibatkan beberapa langkah untuk memastikan adanya kanker dan mengetahui sejauh mana penyakit tersebut berkembang. Proses diagnosis biasanya terdiri dari langkah-langkah berikut :

1) Pemeriksaan Klinis Payudara (*Clinical Breast Exam*)

Pemeriksaan Klinis Payudara (*Clinical Breast Exam*) merupakan pemeriksaan fisik untuk mendeteksi benjolan atau perubahan pada payudara yang dapat mengindikasikan kanker dan harus dilakukan dengan menjaga privasi pasien. Pemeriksaan dilakukan saat pasien duduk tegak dan berbaring, meliputi inspeksi bentuk dan kondisi payudara, perubahan kulit dan puting, serta adanya massa. Palpasi

dilakukan untuk menilai karakteristik benjolan, keterlekatan pada jaringan sekitar, adanya cairan dari puting, serta pemeriksaan kelenjar getah bening aksila dan supraklavikula guna menilai kemungkinan penyebaran kanker (Suparna dan Sari, 2022).



Gambar 1. Pemeriksaan Klinis Payudara
(Suparna dan Sari, 2022)

Keterangan gambar :

- A. Palpasi puting payudara dengan menekan puting secara lembut untuk memeriksa ada tidaknya cairan yang keluar dari puting.
- B. Uji keterlekatan dengan cara menarik payudara kearah luar payudara untuk mengetahui ada tidaknya perubahan pada kulit atau jaringan sekitar yang menandakan kanker.

- C. Pemeriksaan kelenjar getah bening aksila (ketiak) untuk mendeteksi pembesaran atau kelainan kelenjar getah bening yang berhubungan dengan payudara.
- D. Pemeriksaan kelenjar getah bening supraklavikula dan leher untuk menilai kemungkinan penyebaran melalui sistem limfatik.

Pemeriksaan klinik dapat didukung dengan pemeriksaan tambahan berupa radiologi untuk memperoleh gambaran yang lebih mendetail mengenai kondisi payudara pasien. Pemeriksaan radiologi juga berperan dalam menentukan stadium penyakit. Jenis pemeriksaan radiologi yang direkomendasikan dalam proses diagnosis kanker payudara meliputi mamografi *Ultrasonografi* (USG), *Computed Tomography Scan* (CT Scan), *Bone Scanning*, dan *Magnetic resonance imaging* (MRI) (Kemenkes RI, 2018).

2) Mamografi

Mamografi merupakan prosedur pemeriksaan yang memanfaatkan sinar X, digunakan baik untuk untuk skrining maupun diagnosis kanker payudara. Metode ini memiliki tingkat sensitivitas yang tinggi pada pasien berusia di atas 40 tahun, namun kurang efektif dan berisiko menimbulkan bahaya radiasi pada pasien di bawah usia 40 tahun (Kemenkes RI, 2018).

3) *Ultrasonografi (USG)*

Ultrasonografi (USG) merupakan metode diagnostik yang menggunakan gelombang suara, dikenal relatif aman, terjangkau, dan mudah diakses. Pemeriksaan ini efektif untuk mengukur ukuran lesi serta membedakan jenis lesi, apakah berupa kista atau masa padat. Hasil pemeriksaan sangat bergantung pada keahlian operator, sehingga diperlukan radiolog berpengalaman untuk memperoleh hasil yang akurat, sering disebut sebagai “*man behind the gun*” (Kemenkes RI, 2018).

4) *CT Scan (Computed Tomography Scan)*

CT Scan merupakan teknik pencitraan tomografi yang menggunakan sinar X untuk menghasilkan gambaran penampang tubuh secara detail. Pada kanker payudara, CT Scan digunakan untuk menilai penyebaran kanker ke organ lain seperti paru, hati, dan tulang. Pemeriksaan ini berperan penting dalam penentuan stadium penyakit serta perencanaan dan evaluasi respons terapi (Lothar dkk, 2023).

5) *Bone Scanning*

Bone Scanning merupakan prosedur pemeriksaan yang memanfaatkan bahan radioaktif untuk mendeteksi ada atau tidaknya metastasis kanker payudara serta menilai tingkat keparahannya. Metode ini tidak lagi direkomendasikan karena

sulit dilakukan dan memiliki tingkat efektivitas yang rendah (Santos dkk, 2023).

6) *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)

Magnetic resonance imaging (MRI) payudara adalah metode pencitraan diagnostik yang menggunakan medan magnet dan gelombang radio untuk menghasilkan gambaran jaringan payudara beresolusi tinggi tanpa radiasi ionisasi. Metode ini sangat sensitif dalam mendeteksi kanker payudara, termasuk lesi kecil dan kanker invasif dini, sehingga bermanfaat terutama pada wanita berisiko tinggi atau dengan payudara berdensitas tinggi. MRI tidak digunakan sebagai skrining rutin karena biaya tinggi, waktu pemeriksaan lebih lama, serta potensi hasil positif palsu yang memerlukan evaluasi lanjutan (Kuhl, 2023).

d. Pengobatan

Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018), pengobatan kanker payudara harus diawali dengan diagnosis yang akurat dan terbagi menjadi terapi lokal/regional serta sistemik. Terapi lokal atau regional meliputi pembedahan dan radioterapi, sedangkan terapi sistemik mencakup terapi hormonal, kemoterapi, terapi target, imunoterapi, dan komplementer. Pemeriksaan imunohistokimia penting untuk menentukan pilihan kemoterapi atau hormonal, sementara terapi

target diberikan pada kasus HER2 positif (*Human epidermal growth factor receptor 2 positive*) di rumah sakit tipe A atau B.

Penatalaksanaan pengobatan pada pasien kanker payudara :

1) Pembedahan atau operasi

Pembedahan merupakan terapi paling awal untuk pasien kanker payudara. Pembedahan dilakukan bervariasi menurut luasnya jaringan yang diambil dengan 3 cara yaitu mastektomi radikal atau lumpektomi (operasi pengangkatan sebagian payudara), mastektomi total (operasi pengangkatan seluruh bagian payudara tetapi tidak di aksila) dan *modified mastektomi radikal* (operasi pengangkatan seluruh jaringan payudara termasuk puting dan aerola) (Risnah, 2020).

2) Radioterapi

Terapi penyinaran pada daerah terkena kanker menggunakan sinar X dan sinar gamma dengan tujuan membunuh sel kanker yang masih tersisa setelah tindakan pembedahan. Radioterapi biasanya diberikan bersamaan lumpektomi atau mastektomi (Risnah, 2020).

3) Kemoterapi

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). Jeda antara siklus kemoterapi biasanya 1-3 minggu, tergantung pada respon tubuh pasien dan jenis kanker (Seputri dkk. 2024).

Menurut pedoman Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018), kemoterapi sering diberikan dalam bentuk regimen kombinasi untuk meningkatkan efektivitas terapi melalui efek sinergis dan mengurangi resistensi obat. Kombinasi yang umum digunakan melibatkan agen antrasiklin dan taksan, serta alternatif berbasis platinum seperti carboplatin dan paclitaxel, terutama pada kanker payudara dengan karakteristik tertentu seperti *triple negative* (Gradishar dkk, 2023; Cardoso dkk, 2020). Carboplatin merupakan obat golongan platinum yang bekerja dengan membentuk ikatan silang DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) sehingga menghambat replikasi dan menyebabkan kematian sel kanker, dengan manfaat utama meningkatkan respons tumor, meskipun dapat menimbulkan efek samping seperti mielosupresi, mual, dan gangguan ginjal (Brayfield, 2023). Paclitaxel adalah obat golongan taksan yang bekerja dengan menstabilkan

mikrotubulus dan menghambat pembelahan sel (mitosis), sehingga efektif menekan proliferasi sel kanker (Katzung, 2021). Manfaatnya meliputi peningkatan respons terapi dan kelangsungan hidup, dengan efek samping seperti neuropati perifer, alopecia, mielosupresi, dan reaksi hipersensitivitas (Gradishar dkk, 2023; Katzung, 2021).

Tujuan kemoterapi adalah untuk menghancurkan, menghentikan, memperlambat pertumbuhan, dan membunuh sel kanker yang membelah dengan cepat. Kemoterapi 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).

Efek samping kemoterapi menjadi gangguan fisik seperti rambut rontok, masalah dengan sumsum tulang (hemoglobin, trombosit, dan sel darah putih yang lebih rendah), kelelahan, kesulitan bernafas, peningkatan risiko pendarahan dan infeksi, kulit biru atau menghitam, tenggorokan dan mulut kering dan gatal, luka kanker, kesulitan menelan, mual, muntah, sakit perut, dan produksi hormon terganggu, yang mengurangi kesuburan dan hasrat seksual.

Gangguan metabolisme seperti penurunan berat badan karena kekurangan asupan energi (Kustanto dkk, 2023).

4) Terapi Hormonal

Pemeriksaan imunohistokimia berperan penting dalam menentukan pilihan kemoterapi atau terapi hormonal, sehingga validasinya harus dilakukan secara cermat. Terapi hormonal pada kanker payudara terutama diberikan pada kasus dengan reseptor hormon positif (*Estrogen receptor positive* (ER) atau *Progesterone receptor positive* (PR+)), karena pertumbuhan sel dipengaruhi oleh estrogen. Terapi ini bekerja dengan menghambat ikatan atau menurunkan kadar estrogen melalui agen seperti tamoxifen dan aromatase inhibitor, sehingga menekan proliferasi sel tumor dan risiko kekambuhan. Terapi endokrin menjadi komponen utama pengobatan sistemik kanker payudara HR+ (*Hormone Receptor Positive*) dan umumnya diberikan sebagai terapi adjuvan setelah intervensi lokal untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien (Wijaya, 2023).

5) Terapi Target

Terapi anti-target hanya diberikan di rumah sakit tipe A atau B dan pada kasus HER2 positif (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 positive*) berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia. Terapi utama adalah Herceptin, terutama

pada stadium dini dengan prognosis baik, diberikan selama satu tahun setiap tiga minggu. Penggunaan anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) atau inhibitor m-TOR (*mechanistic Target Of Rapamycin*) belum direkomendasikan (Kemenkes RI, 2018).

2. Ureum

a. Pengertian

Ureum dihasilkan di hati sebagai bentuk akhir dari metabolisme protein dan nitrogen melalui siklus urea, ammonia yang dihasilkan dari deaminasi asam amino diubah menjadi ureum yang larut air. Ureum tersebut kemudian diedarkan melalui darah ke ginjal, lalu difiltrasi oleh glomerulus dan mengalami proses reabsorpsi serta sekresi dalam nefron sebelum diekskresikan dalam urin. Peningkatan kadar ureum dalam darah sering kali mencerminkan penurunan fungsi filtrasi ginjal, sehingga kadar ureum darah dapat digunakan sebagai indikator fungsi ginjal dan keseimbangan nitrogen tubuh (Adeyomoye dkk, 2022).

Kadar ureum dalam darah, yang dikenal sebagai Blood Urea Nitrogen (BUN), lazim digunakan sebagai indikator fungsi ginjal. Peningkatan kadar ureum dapat mengindikasikan adanya gangguan fungsi ginjal atau dehidrasi, sedangkan kadar yang rendah dapat mengarah pada kemungkinan penyakit hati atau

malnutrisi (ADA, 2023).

Kadar ureum dalam serum darah (diukur sebagai BUN) mencerminkan keseimbangan antara produksi ureum dari metabolisme protein dan proses ekskresinya melalui ginjal, di mana BUN dipengaruhi oleh fungsi filtrasi glomerulus, status nutrisi, serta asupan protein yang lebih tinggi dapat meningkatkan kadar BUN dalam darah (Mahmood dkk, 2024).

Tabel 1. Nilai Rujukan Kadar Ureum
(*Blood Urea Nitrogen/BUN*)

Jenis Sampel (Serum/Plasma)	Nilai Rujukan
Dewasa	2.8 – 7.2 mmol/L ($\approx$ 17 – 43 mg/dl)
Bayi Baru Lahir	1.4 – 4.3 mmol/L ($\approx$ 8.4 – 25.8 mg/dl)
Anak-anak	1.8 – 6.4 mmol/L ($\approx$ 10.8 – 38.4 mg/dl)

Sumber : *Beckman Coulter Manual Insert Kit*

b. Metabolisme Ureum

Ureum merupakan produk akhir dari metabolisme asam amino dan protein dalam tubuh, yang terutama diproses melalui siklus urea di hati untuk mengeliminasi nitrogen berlebih yang dihasilkan dari deaminasi asam amino. Amonia yang dihasilkan dari pemecahan gugus amino adalah zat yang sangat toksik, sehingga tubuh mengubahnya menjadi urea yang lebih tidak beracun melalui serangkaian reaksi enzimatik dalam siklus urea. Proses ini terjadi hampir seluruhnya di hepatosit (sel hati), dimana amonia dimetabolisme menjadi urea yang kemudian diangkut melalui darah ke ginjal dan diekskresikan dalam urin. Akumulasi

amonia yang tidak diubah menjadi urea dapat menyebabkan toksisitas sistemik, terutama pada sistem saraf pusat, menunjukkan peran vital hati dalam detoksifikasi nitrogen. (Vilstrup dkk, 2025). Secara fisiologis, ureum akan dikeluarkan dari aliran darah melalui proses filtrasi di ginjal. Peningkatan kadar ureum dalam darah dapat mengindikasikan adanya gangguan atau penurunan fungsi ginjal (Aritonang dkk, 2021).

c. Metode Pemeriksaan Ureum

Metode pemeriksaan ureum yang umum digunakan adalah metode enzimatik kolorimetrik dengan enzim *glutamate dehydrogenase* (GLDH). Ureum dihidrolisis oleh enzim urease menjadi amonia dan karbondioksida kemudian amonia bereaksi dengan 2-oxoglutarate dan GLDH, sehingga *nicotinamide-adenine dinucleotide* (NADH) dioksidasi menjadi NAD^+ . Perubahan absorbansi pada panjang gelombang 340 nm diukur sebagai indikator kadar ureum. Metode GLDH memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi karena reaksi enzimatik yang spesifik. (Yuliyanti, 2021)

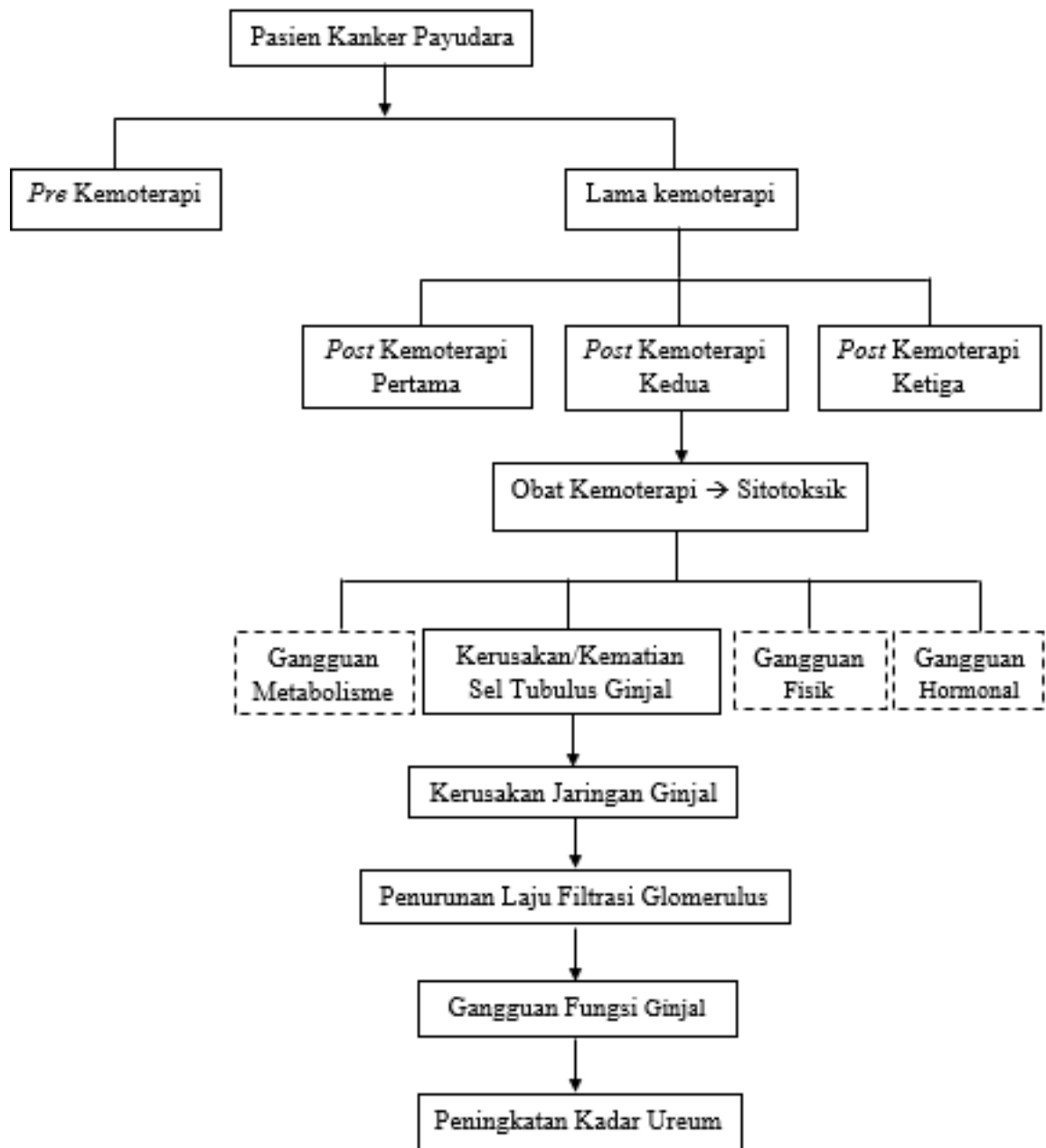
3. Hubungan Kemoterapi dengan Kadar Ureum

Kemoterapi merupakan terapi utama kanker yang bekerja menghambat proliferasi sel neoplastik melalui mekanisme sitotoksik. Agen ini dapat menimbulkan nefrotoksitas, seperti cedera tubular akut dan gangguan filtrasi ginjal, yang berdampak pada penurunan

efikasi terapi dan prognosis pasien (Aghsaeifard dan Alizadeh, 2023; Iwhiwhu dkk, 2024). Ginjal berperan dalam menjaga keseimbangan cairan, elektrolit, serta mengekskresikan ureum sebagai hasil metabolisme protein. Karena ureum diproduksi di hati dan diekskresikan melalui filtrasi glomerulus, kadar ureum serum digunakan sebagai indikator fungsi ginjal (Gounden dkk, 2025). Perubahan kadar ureum pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi dapat mencerminkan gangguan fungsi ginjal atau peningkatan katabolisme protein.

Perubahan kadar ureum tersebut dapat dipengaruhi oleh berbagai mekanisme. Carboplatin, paclitaxel dan agen sitotoksik seperti cisplatin, ifosfamide, dan methotrexate diketahui memiliki efek nefrotoksik melalui kerusakan tubulus ginjal, induksi stres oksidatif, serta penurunan laju filtrasi glomerulus (Ueno dkk, 2023; Santos, 2020). Proses lisis sel kanker setelah pemberian kemoterapi dapat meningkatkan beban metabolit nitrogen, sehingga turut menyebabkan peningkatan kadar ureum dalam darah (Raza dkk, 2025). Pemantauan kadar ureum pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi sangat diperlukan untuk mendeteksi secara dini adanya risiko nefrotoksisitas maupun perubahan metabolisme yang dapat memengaruhi kondisi klinis pasien.

B. Kerangka Teori



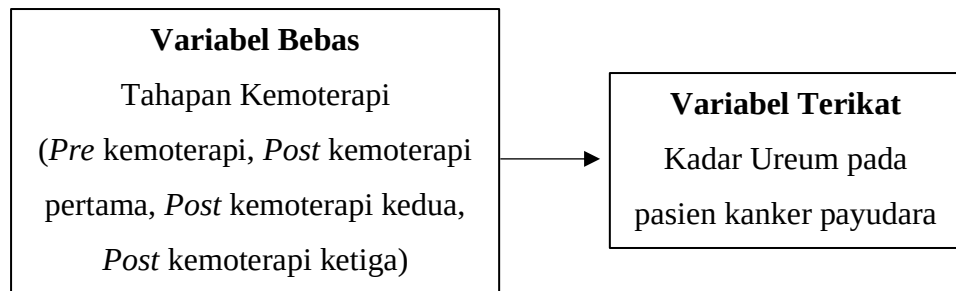
Gambar 2. Kerangka Teori

Keterangan :

: Diteliti

: Tidak diteliti

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 3. Hubungan Antar Variabel

D. Hipotesis

Ada perbedaan kadar ureum pada serum pasien kanker payudara berdasarkan tahapan kemoterapi.