

**SKRIPSI 2021**

**PENILAIAN JUMLAH DAN PERUBAHAN LEUKOSIT, NEUTROFIL,  
LIMFOSIT SERTA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PASIEN  
KANKER PAYUDARA SEBELUM DAN SESUDAH KEMOTERAPI DI  
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**



**OLEH :**

**Clarisa Tungabdi**

**C011181539**

**PEMBIMBING :**

**Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK (K), M.Kes**

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENYELESAIKAN  
STUDI PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS  
KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

## HALAMAN PENGESAHAN

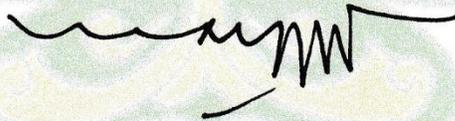
Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

**“PENILAIAN JUMLAH DAN PERUBAHAN LEUKOSIT, NEUTROFIL, LIMFOSIT  
SERTA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PASIEN KANKER PAYUDARA  
SEBELUM DAN SESUDAH KEMOTERAPI DI RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO MAKASSAR”**

**Hari/Tanggal : Senin, 20 September 2021**  
**Waktu : 09.30 WITA**  
**Tempat : Zoom Meeting**

**Makassar, 20 September 2021**

**Mengetahui,**



**Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes**

**NIP.196411041990021001**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**SKRIPSI**

**“PENILAIAN JUMLAH DAN PERUBAHAN LEUKOSIT, NEUTROFIL, LIMFOSIT  
SERTA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PASIEN KANKER PAYUDARA  
SEBELUM DAN SESUDAH KEMOTERAPI DI RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO MAKASSAR”**

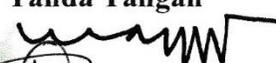
Disusun dan Diajukan Oleh :

**Clarisa Tungabdi**

**C011181539**

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes	Pembimbing	1. 
2	Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K)	Penguji 1	2. 
3	Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K)	Penguji 2	3. 

Mengetahui,

**Wakil Dekan  
Bidang Akademik, Riset & Inovasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin**

**Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes**

NIP. 1967110319980210001

**Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin**

**Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si**

NIP. 1968053019970320001

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Clarisa Tungabdi  
NIM : C011181539  
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Sarjana Kedokteran  
Judul Skripsi : Penilaian Jumlah dan Perubahan Leukosit, Neutrofil, Limfosit Serta Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien Kanker Payudara Sebelum dan Sesudah Kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

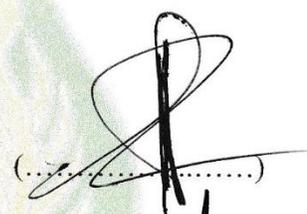
**Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

## DEWAN PENGUJI

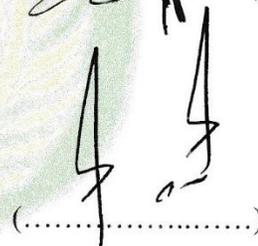
Pembimbing : Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes

  
(.....)

Penguji 1 : Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K)

  
(.....)

Penguji 2 : Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K)

  
(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 20 September 2021

**BAGIAN PATOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

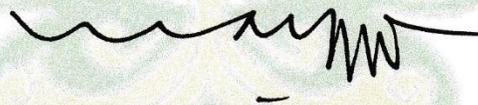
**TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK**

Skripsi dengan Judul :

**“PENILAIAN JUMLAH DAN PERUBAHAN LEUKOSIT, NEUTROFIL, LIMFOSIT  
SERTA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PASIEN KANKER PAYUDARA  
SEBELUM DAN SESUDAH KEMOTERAPI DI RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO MAKASSAR”**

**Makassar, 20 September 2021**

**Pembimbing,**



**Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes**

**NIP.196411041990021001**

## HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Clarisa Tungabdi  
NIM : C011181539  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum  
Jenjang : S1

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarism adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain

Makassar, 20 September 2021

Yang menyatakan



Clarisa Tungabdi

NIM : C011181539

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat, kasih, serta karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Penilaian Jumlah dan Perubahan Leukosit, Neutrofil, Limfosit serta Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien Kanker Payudara Sebelum dan Sesudah Kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar”. Skripsi ini disusun guna memenuhi sebagian syarat memperoleh gelar sarjana kedokteran.

Selama penulisan skripsi, penulis banyak menerima bantuan dan dukungan sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp. M., M.MedEd yang telah memberikan sarana dan prasarana sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan baik;
2. Penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes selaku pembimbing skripsi dan pembimbing akademik yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan memberikan saran serta motivasi selama proses perkuliahan dan dalam menyelesaikan penelitian ini;
3. Penulis juga ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) dan Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK selaku penguji yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan memberikan saran serta semangat selama menyelesaikan penelitian ini;
4. Seluruh dosen dan staff di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar;
5. Seluruh staff di Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar;
6. Kedua orang tua penulis Drs. Rusman Thoeng, M.Com, (Hons) BAP, Ak dan Wong Christina Salim yang telah membesarkan, merawat, mendidik, mendukung dan medoakan serta memberikan kasih sayang dan motivasi kepada penulis;
7. Saudara kandung penulis Deby Tungabdi, Nita Tungabdi, Reny Tungabdi dan Erica Tungabdi yang selalu mendukung dan memberikan semangat kepada penulis

8. Kemenakan penulis Quinn Natasha Angeliq, Rain Christian Angelo, Kyle Imanuel Wijaya, Clairine Cialista dan Cayson Ciajali yang selalu memberi semangat kepada penulis
9. Teman bimbingan skripsi, A. Muh. Rias Pratama B. Parawansa yang senantiasa memberikan semangat kepada penulis
10. Teman-teman sejawat Angkatan 2018 Fibrosa yang selalu mendukung dan memberikan semangat kepada penulis
11. Sahabat SMA penulis Natashya Suryani Tiro, Vanesia Ciayadi Kwan, Erica Santosa, Cheviolda Pangestu, Anastasia Dwi Evani Kounang, Sheera Jane Chandra, Wynne Chrysilla, Lucyenne Angeline dan Frederic Samsie yang selalu memberikan motivasi dan dukungan kepada penulis.
12. Sahabat seperjuangan kuliah penulis Arifi Jauhary Su'dan, Nur Afifah Sardi, Amalia Indah Wardani, Sabilal Muhammad Faaris, Da'watul Khair, Alma Sutyono, Difa Apriliani, Muh.Yusuf Halim, Gracia Devina Piekarsa, Kezia Kurnia, Catherine Johansyah, Gabriela, Nurhikmatin, Nurul Mughni, Andi Muhammad Hanif, Ambun Gloria Natalie, Alfitra Fathya Kirena, Putri Syafa dan sahabat-sahabat lain yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu;
13. Semua pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah memberikan semangat dan dukungan.

Karena itu penulis senantiasa menerima kritik dan saran demi kesempurnaan dari skripsi ini. Namun, besar harapan penulis agar penelitian ini dapat bermanfaat kepada pembaca, masyarakat dan peneliti lain. Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang Maha Esa membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu

**Clarisa Tungabdi**

**Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK (K), M.Kes**

**Penilaian Jumlah dan Perubahan Leukosit, Neutrofil, Limfosit serta Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien Kanker Payudara Sebelum dan Sesudah Kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar**

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Kanker masih merupakan penyebab kematian No.2 di seluruh dunia. Kanker payudara adalah kanker yang paling sering terjadi pada wanita, berdampak pada 2,1 juta wanita setiap tahun, dan juga menyebabkan jumlah terbesar kematian terkait kanker di antara wanita. Diperkirakan angka kejadiannya di Indonesia adalah 12/100.000 wanita, dengan mortalitas yang cukup tinggi yaitu 27/100.000 atau 18% dari kematian yang dijumpai pada wanita. Pada penyakit peradangan seperti kanker, neutrofil dan limfosit memainkan peran yang cukup penting. Dimana neutrofil dapat berperan ganda sebagai pro-tumoral dan anti-tumoral, sedangkan limfosit tepatnya limfosit T sitotoksik merupakan efektor utama dalam membunuh sel kanker. RNL merupakan jumlah neutrofil absolut per jumlah limfosit absolut, sebuah biomarker prognostik yang mudah untuk dipakai dan digunakan. Peningkatan rasio neutrofil limfosit (RNL) perifer telah diakui dapat digunakan sebagai penanda faktor prognostik yang buruk dan peningkatan mortalitas pada berbagai jenis kanker serta lebih konsisten dibanding faktor patologi klinik lainnya. Disamping itu, salah satu pengobatan penyakit kanker adalah kemoterapi, dimana salah satu efek samping dari kemoterapi adalah supresi terhadap sumsum tulang dan akan mempengaruhi pembentukan sel darah. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui perubahan jumlah leukosit, neutrofil, limfosit serta rasio neutrofil limfosit sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker payudara.

**Metode Penelitian :** Jenis penelitian ini adalah *observational analitik* dengan desain *cross sectional* dan pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Sampel pada penelitian ini diambil dari rekam medik pasien dengan diagnosa kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2019. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *total sampling*. Analisis data untuk mengetahui perubahan jumlah leukosit, neutrofil, limfosit serta rasio neutrofil limfosit sebelum dan sesudah kemoterapi yaitu uji t berpasangan, dengan uji alternatif yaitu uji Wilcoxon jika data tidak terdistribusi normal.

**Hasil** : Sampel yang diteliti sebanyak 42 kasus, dimana sebagian besar sampel penelitian berusia  $\geq 50$  tahun (59,5%) dan berada pada stadium III (57,1%), dengan jenis histopatologi dan regimen kemoterapi yang paling banyak ditemukan yaitu *invasive carcinoma of no special type* (NST) (69%) dan regimen kombinasi kemoterapi (88,1%). Sebagian besar jumlah leukosit, neutrofil, limfosit dan RNL dari sampel menurun dengan masing-masing *p value* yaitu  $p < 0,001$  dan  $p = 0,007$ .

**Kesimpulan** : Kemoterapi mempengaruhi hasil laboratorium darah pasien kanker payudara yang ditandai dengan adanya perubahan bermakna dari jumlah leukosit, neutrofil, limfosit dan terjadi penurunan rasio neutrofil limfosit pada sebagian besar sampel sesudah kemoterapi.

**Kata Kunci** : *Kanker payudara, Kemoterapi, Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), Leukosit, Neutrofil, Limfosit*

**Clarisa Tungabdi**

**Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK (K), M.Kes**

**Evaluation of Value and Changes of Leucocyte, Neutrophil, Lymphocyte and Neutrophil Lymphocyte Ratio in Breast Cancer Patient Before and After Chemotherapy at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar**

### **ABSTRACT**

**Background** : Cancer is still the No.2 cause of death worldwide. Breast cancer is the most common cancer in women, affects 2.1 million women each year, and also causes the largest number of cancer-related deaths among women. It is estimated that the incidence rate in Indonesia is 12 / 100,000 women, with a fairly high mortality, 27 / 100,000 or 18% of deaths found in women. In inflammatory diseases such as cancer, neutrophils and lymphocytes play an important role. Where neutrophils can play a dual role as pro-tumoral and anti-tumoral, and lymphocytes to be precise ,cytotoxic T lymphocytes, are the main effectors in killing cancer cells. NRL is the absolute number of neutrophils per absolute number of lymphocytes, a prognostic biomarker that is easy to use. Increased peripheral neutrophil lymphocyte ratio (NRL) has been recognized as a marker of poor prognostic factors and increased mortality in various types of cancer and is more consistent than other clinical pathological factors. Besides that, one of the cancer treatments is chemotherapy, where one of the side effect of chemotherapy is suppression of the bone marrow and will affect the formation of blood cells. Therefore, the aim of this study was to determine changes in leukocyte, neutrophil, lymphocyte levels and neutrophil lymphocyte ratios before and after chemotherapy in breast cancer patients.

**Methods** : This research was an observational analytic study with a cross sectional design and retrospective data collection. The samples in this study were taken from the medical records of patients diagnosed with breast cancer at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital in 2019. The datas obtained through total sampling method. The data analysis used paired t test to determine change in the value of leucocyte, neutrophil, lymphocyte and neutrophil lymphocyte ratio before and after chemotherapy, with the Wilcoxon alternative test if the data were not normally distributed.

**Result** : The samples studied were 42 cases, where most of the study samples were aged 50 years and more (59,5%) & stage III (57,1%) with the most common histopathological types and chemotherapy regimens were invasive carcinoma of no special type (NST) (69%) and combination regimens of chemotherapy (88,1%). Most of the leucocyte, neutrophil, lymphocyte levels and the NLR of the samples decreased with p-values,  $p < 0,001$  and  $p = 0,007$ .

**Conclusion** : Chemotherapy affected the blood laboratory results of breast cancer patients which was characterized by a significant change in leucocyte, neutrophil, lymphocyte levels and decreased in the neutrophil lymphocyte ratio in most of the samples after chemotherapy.

**Keywords** : *Breast cancer, Chemotherapy, Neutrophil Lymphocyte Ratio(NLR), Leucocyte, Neutrophil, Lymphocyte*

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSETUJUAN CETAK</b> .....	v
<b>PERNYATAAN KEASLIAN</b> .....	vi
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	vii
<b>ABSTRAK</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	xi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiii
<b>DAFTAR TABEL DAN DIAGRAM</b> .....	xix
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xx
<b>BAB 1</b> .....	1
<b>PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1. LATAR BELAKANG</b> .....	1
<b>1.2. RUMUSAN MASALAH</b> .....	3
<b>1.3. TUJUAN PENELITIAN</b> .....	3
1.3.1. Tujuan Umum .....	3

1.3.2.	Tujuan Khusus .....	4
<b>1.4.</b>	<b>MANFAAT PENELITIAN.....</b>	<b>5</b>
1.4.1.	Bagi peneliti .....	5
1.4.2.	Bagi mahasiswa dan tenaga kesehatan.....	5
1.4.3.	Bagi peneliti lain .....	5
<b>BAB 2</b>	<b>.....</b>	<b>6</b>
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1. Kanker Payudara</b>	<b>.....</b>	<b>6</b>
2.1.1.	Anatomi.....	6
2.1.2.	Histologi.....	8
2.1.3.	Fisiologi .....	9
2.1.4.	Definisi.....	10
2.1.5.	Epidemiologi.....	10
2.1.6.	Faktor Risiko.....	12
2.1.7.	Patogenesis.....	14
2.1.8.	Manifestasi Klinik.....	16
2.1.9.	Diagnostik .....	16
2.1.10.	Stadium dan Klasifikasi Histopatologis .....	19
2.1.11.	Penatalaksanaan .....	23

2.1.12. Prognosis.....	25
<b>2.2. Leukosit .....</b>	<b>26</b>
<b>2.3. Neutrofil .....</b>	<b>27</b>
2.2.1 Nilai Normal.....	27
2.2.2 Deskripsi .....	27
2.2.3 Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Neutrofil.....	28
2.2.4 Peran Neutrofil dalam Kanker Payudara.....	30
<b>2.4. Limfosit .....</b>	<b>31</b>
2.3.1. Nilai Normal.....	31
2.3.2. Deskripsi .....	31
2.3.3. Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Limfosit.....	32
2.3.4. Peran Limfosit dalam Kanker Payudara .....	33
<b>2.5 Rasio Neutrofil dan Limfosit.....</b>	<b>34</b>
<b>BAB 3 .....</b>	<b>36</b>
<b>KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN .....</b>	<b>36</b>
<b>3.1. Kerangka Teori .....</b>	<b>36</b>
<b>3.2. Kerangka Konsep.....</b>	<b>37</b>
<b>3.3. Hipotesis Penelitian.....</b>	<b>39</b>
<b>BAB 4 .....</b>	<b>40</b>

<b>METODE PENELITIAN .....</b>	<b>40</b>
<b>4.1. Jenis Penelitian .....</b>	<b>40</b>
<b>4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian .....</b>	<b>40</b>
<b>4.3. Variabel Penelitian .....</b>	<b>40</b>
4.3.1. Variabel Independen .....	40
4.3.2. Variabel Dependen .....	41
<b>4.4. Definisi Operasional .....</b>	<b>41</b>
<b>4.5. Populasi dan Sampel .....</b>	<b>42</b>
4.5.1. Populasi .....	42
4.5.2. Sampel .....	42
4.5.3. Teknik Sampling .....	42
<b>4.6. Kriteria Seleksi .....</b>	<b>43</b>
4.6.1. Kriteria Inklusi .....	43
4.6.2. Kriteria Eksklusi .....	43
<b>4.7. Manajemen Data .....</b>	<b>44</b>
4.7.1. Pengumpulan Data .....	44
4.7.2. Pengolahan Data .....	44
4.7.3. Analisis Data .....	45
4.7.4. Penyajian Data .....	45

4.8. Alur Penelitian.....	46
4.9. Etika Penelitian .....	46
4.10. Jadwal Penelitian.....	47
<b>BAB 5 .....</b>	<b>48</b>
<b>HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>48</b>
5.1. Karakteristik Data Pasien Kanker Payudara .....	48
5.2. Hasil Uji Jumlah Leukosit Sebelum dan Sesudah Kemoterapi .....	49
5.3. Hasil Uji Jumlah Neutrofil Absolut Sebelum dan Sesudah Kemoterapi	50
5.4. Hasil Uji Jumlah Limfosit Absolut Sebelum dan Sesudah Kemoterapi...	52
5.5. Hasil Uji Rasio Neutrofil Limfosit Sebelum dan Sesudah Kemoterapi...	53
<b>BAB 6 .....</b>	<b>56</b>
<b>PEMBAHASAN .....</b>	<b>56</b>
6.1. Karakteristik Data Pasien Kanker Payudara .....	56
6.2. Perubahan Jumlah Leukosit Sebelum dan Sesudah Kemoterapi .....	57
6.3. Perubahan Jumlah Neutrofil Absolut Sebelum dan Sesudah Kemoterapi	59
6.4. Perubahan Jumlah Limfosit Absolut Sebelum dan Sesudah Kemoterapi	60
6.5. Perubahan Rasio Neutrofil Limfosit Sebelum dan Sesudah Kemoterapi.	62
<b>BAB 7 .....</b>	<b>66</b>
<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>66</b>

<b>7.1. Kesimpulan .....</b>	<b>66</b>
<b>7.2. Saran .....</b>	<b>67</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>68</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>79</b>

## DAFTAR TABEL & DIAGRAM

Tabel 5.1 Karakteristik Data Pasien Kanker Payudara.....	48
Tabel 5.2 Analisis Jumlah Leukosit Sebelum dan Sesudah Kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode 2019.....	49
Tabel 5.3 Analisis Jumlah Neutrofil Absolut Sebelum dan Sesudah Kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohudoso Periode 2019.....	51
Tabel 5.4 Analisis Jumlah Limfosit Absolut Sebelum dan Sesudah Kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode 2019.....	52
Tabel 5.5 Analisis Rasio Neutrofil Limfosit Sebelum dan Sesudah Kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode 2019.....	54
Diagram 5.1 Perubahan Jumlah Leukosit Sebelum dan Sesudah Kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode 2019.....	50
Diagram 5.2 Perubahan Jumlah Neutrofil Absolut Sebelum dan Sesudah Kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode 2019.....	51
Diagram 5.3 Perubahan Jumlah Limfosit Absolut Sebelum dan Sesudah Kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode 2019.....	53
Diagram 5.4 Perubahan Rasio Neutrofil Limfosit Sebelum dan Sesudah Kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode 2019.....	54

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Biodata Diri Penulis .....	79
Lampiran 2. Tabel Data Penelitian.....	81
Lampiran 3. Surat Permohonan Izin Penelitian.....	85
Lampiran 4. Surat Rekomendasi Persetujuan Etik Penelitian.....	86
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian.....	87

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. LATAR BELAKANG

Kanker adalah penyebab utama kematian No.2 secara global, diperkirakan sekitar 9,6 juta kematian, atau satu dari enam kematian, pada tahun 2018. Kanker payudara adalah kanker yang paling sering terjadi pada wanita, berdampak pada 2,1 juta wanita setiap tahun, dan juga menyebabkan jumlah terbesar kematian terkait kanker di antara wanita. Pada tahun 2018, diperkirakan 627.000 wanita meninggal karena kanker payudara yaitu sekitar 15% dari semua kematian akibat kanker di kalangan wanita (WHO, 2016).

Kasus kanker payudara lebih banyak terjadi di daerah yang berkembang (883.000 kasus) dibandingkan dengan daerah yang lebih maju (794.000 kasus). Kanker payudara menempati urutan sebagai penyebab kelima kematian akibat kanker secara keseluruhan (522.000 kematian) dan merupakan penyebab kematian yang paling sering terjadi pada perempuan di daerah yang kurang berkembang (324.000 kematian, 14,3 % dari total). Kanker payudara menjadi penyebab kedua kematian akibat kanker di daerah yang lebih maju (198.000 kematian, 15,4 % dari total) setelah kanker paru-paru (Pusat Data dan Informasi, 2015)

Menurut data GLOBOCAN (IARC) tahun 2012, diketahui bahwa kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru (setelah dikontrol oleh umur) tertinggi, yaitu sebesar 43,3%, dan persentase kematian (setelah dikontrol oleh umur) akibat kanker payudara sebesar 12,9%.

Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, kanker payudara menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%. Diperkirakan angka

kejadiannya di Indonesia adalah 12/100.000 wanita, dengan mortalitas yang cukup tinggi yaitu 27/100.000 atau 18 % dari kematian yang dijumpai pada wanita dimana, prevalensi kanker payudara di Sulawesi Selatan pada tahun 2013 sebesar 0,7‰ atau diperkirakan sekitar 2.975 orang (Kementerian Kesehatan 2015). Prognosis kanker payudara stadium awal cukup baik. Tahap 0 dan tahap I memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun hingga 100%. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun dari kanker payudara stadium II dan stadium III masing-masing adalah sekitar 93% dan 72%. Ketika penyakit menyebar secara sistemik, prognosinya memburuk secara dramatis. Hanya 22% pasien kanker payudara stadium IV yang akan bertahan hidup 5 tahun ke depan (Cao and Lu 2016).

Neutrofil mencerminkan keadaan peradangan inang, yang merupakan ciri khas penyakit kanker dan memainkan dua peran ganda yaitu pro-tumoral dan anti-tumoral (Uribe-Querol and Rosales 2015). Limfosit dalam hal ini, limfosit T sitotoksik merupakan sel efektor utama dalam melawan penyakit kanker, dimana limfosit T sitotoksik akan mengenali antigen spesifik yang dihadirkan oleh sel kanker (Edechi et al. 2019a). RNL adalah jumlah neutrofil absolut per jumlah limfosit absolut, sebuah biomarker prognostik yang mudah untuk digunakan. Adanya peningkatan rasio neutrofil limfosit (RNL) perifer telah diakui dapat digunakan sebagai penanda faktor prognostik yang buruk dan peningkatan mortalitas pada berbagai jenis kanker. RNL yang tinggi dikaitkan dengan *overall survival* dan *disease free survival* yang merugikan pada pasien dengan kanker payudara, dan untuk pengukuran nilai prognostik RNL jauh lebih konsisten di antara berbagai faktor patologi klinik lainnya seperti stadium penyakit dan subtype (Ethier et al. 2017).

Kemoterapi merupakan salah satu pengobatan dari penyakit kanker payudara, yang dimana salah satu efek samping daripada kemoterapi yaitu bisa menyebabkan supresi daripada sumsum tulang dan akan menimbulkan kematian *hematopoietic progenitor cell* sehingga bisa mempengaruhi jumlah sel darah yang diproduksi (Ouyang, Peng, and Dhakal 2013).

Gambaran leukosit dan rasio neutrofil limfosit (RNL) pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar masih belum banyak diketahui. Oleh karena itu, berdasarkan dari uraian latar belakang maka perlu mendapat perhatian dengan melakukan penelitian mengenai penilaian jumlah dan perubahan leukosit, neutrofil, limfosit serta rasio neutrofil limfosit (RNL) pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

## **1.2. RUMUSAN MASALAH**

- 1.2.1. Bagaimana gambaran rata-rata jumlah leukosit, neutrofil, limfosit dan rasio neutrofil limfosit pada pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?
- 1.2.2. Bagaimana perubahan rata-rata jumlah leukosit, neutrofil, limfosit dan rasio neutrofil limfosit pada pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

## **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui jumlah leukosit, neutrofil, limfosit dan rasio neutrofil limfosit pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui gambaran rata-rata jumlah leukosit pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
- b. Untuk mengetahui gambaran rata-rata jumlah neutrofil absolut dan jumlah limfosit absolut pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
- c. Untuk mengetahui gambaran rata-rata rasio neutrofil limfosit pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
- d. Untuk mengetahui perbedaan leukosit pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
- e. Untuk mengetahui perbedaan jumlah neutrofil absolut pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
- f. Untuk mengetahui perbedaan jumlah limfosit absolut pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
- g. Untuk mengetahui perbedaan rasio neutrofil limfosit pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

## **1.4. MANFAAT PENELITIAN**

### **1.4.1. Bagi peneliti**

Sebagai tambahan pengalaman dan pengetahuan bagi peneliti dalam melakukan penelitian kesehatan dan tambahan ilmu mengenai topik yang dibahas yaitu kanker payudara dan rasio neutrofil limfosit pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi.

### **1.4.2. Bagi mahasiswa dan tenaga kesehatan**

Sebagai informasi tambahan bagi tenaga kesehatan dan mahasiswa lain mengenai kanker payudara dan rasio neutrofil limfosit pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi.

### **1.4.3. Bagi peneliti lain**

Sebagai acuan bagi peneliti-peneliti lain yang tertarik atau yang akan melakukan penelitian lebih lanjut mengenai rasio neutrofil limfosit pasien kanker payudara sebelum dan sesudah kemoterapi.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Kanker Payudara

##### 2.1.1. Anatomi

Payudara manusia merupakan sebuah modifikasi dari kelenjar eksokrin dan terdiri atas kulit, jaringan subkutan, parenkim payudara (duktus dan lobus), stroma, termasuk lemak yang berada diantara ligamen, nervus, arteri, vena, dan limfa. Pada wanita dan pria, batas dari payudara yaitu :

- Superior : ICS (*intercostal space*) II
- Inferior : ICS (*intercostal space*) VI
- Medial : Linea parasternalis
- Lateral : Linea midaxillaris

Kulit yang berada diatas payudara berhubungan dengan jaringan yang berada dibawah payudara melalui ligamentum Cooper. Payudara berbaring di atas otot pectoralis mayor dengan otot serratus anterior berada disebelah lateral, dan di sebelah inferior terdapat otot obliquus abdominis. Payudara pada wanita biasanya lebih besar dibandingkan dengan laki-laki karena mempunyai volume dari jaringan fibroglandular yang lebih banyak, sedangkan pada pria lebih banyak mengandung lemak. Anatomi dari payudara baik pada pria maupun wanita bisa diamati melalui beberapa pemeriksaan pencitraan diantaranya mammography, ultrasound, breast magnetic resonance imading (MRI), dan breastspecific gamma-ray imaging.

Vaskularisasi daripada payudara berasal dari cabang-cabang arteri *mammaria interna*, arteri *intercostalis* dan arteri *thoracalis lateralis*. Arteri *mammaria interna* merupakan arteri dominan yang menyuplai payudara, dan cabang-cabangnya menyuplai parenkim payudara medial dan sentral. Arteri *thoracalis lateralis* menyuplai bagian superolateral dari payudara. Cabang dari arteri *subclavia* dan arteri *axillaris* termasuk arteri *thoracoacromial*, arteri *subscapularis* dan arteri *thoracodorsalis* sering menyuplai bagian superior dari payudara. Cabang dari arteri *musculophrenicus* menyuplai bagian inferior dari payudara. Arteri *intercostalis anterior* dan *posterior* mempunyai cabang-cabang yang menembus otot-otot pada dinding dada untuk menyuplai parenkim payudara yang berada di bagian dalam dan sentral. Aliran vena dari payudara berjalan paralel dengan arteri pada lapisan payudara yang dalam kecuali vena *intercostalis* akan bermuara pada vena *cava superior* melalui vena *vertebralis* dan vena *azygos*. Vena pada payudara mempunyai katup yang sedikit dan sering terdapat anastomosis pada vena payudara (Jesinger 2014).

Sekitar 75% dari keseluruhan proses drainase parenkim payudara akan dilakukan oleh kelenjar getah bening aksila. Drainase melalui kelenjar getah bening aksilla dibagi menjadi tiga tingkat tergantung pada hubungannya dengan otot *pectoralis mayor*. Kelenjar getah bening tingkat satu berada di lateral dari otot *pectoralis mayor*, kelenjar getah bening tingkat dua berada di posterior *pectoralis mayor*, dan kelenjar getah bening tingkat tiga berada di medial dari *pectoralis mayor*. Kelenjar getah bening yang berada antara otot *pectoralis mayor* dan *minor* juga disebut sebagai *Rotter's Node*. Kelenjar getah bening *mammaria interna* yang

terletak di bawah sternum akan melakukan drainase dari parenkim payudara sekitar 5% dan 25% lainnya, drainase terjadi melalui kombinasi dari kelenjar getah bening payudara aksila dan mamaria interna (Rinaldi, Sapra, and Bellin 2020). Innervasi sensoris dari payudara berasal dari percabangan nervus intercostalis T3-T5 dan nervus lainnya yang berfungsi untuk menyuplai persarafan dari payudara yaitu plexus cervicalis inferior. Sensasi pada puting susu berasal dari cabang cutaneous lateral T4 (Rivard and Bhimji 2018).

### 2.1.2. Histologi

Jaringan payudara terdiri atas epitel berlapis ganda dan jaringan adiposa. Dua tipe sel yang menyusun epitel berlapis ganda daripada jaringan payudara yaitu sel epitel kuboid luminal dan sel myoepitel. Sel epitel kuboid luminal membentuk bagian dalam dari ductus lactiferus. Ductus lactiferus akan berdilatasi menjadi sinus lactiferus pada daerah aerola dan ductus lactiferus selanjutnya akan berubah menjadi lobus dan lobulus. Setiap lobulus akan membentuk ductus lobulus terminal yang akan berperan untuk membentuk air susu sebagai respon terhadap prolactin dan selanjutnya akan berubah menjadi acini. Bagian luar dari epitel berlapis ganda tersusun atas sel myoepitel yang mempunyai otot polos dan akan berperan dalam proses ejeksi dari air susu selama proses laktasi. Epitel berlapis ganda ini berperan dalam 10-15% dari volume total payudara.

Komponen adiposa dari kelenjar susu membentuk sebagian besar lapisan lemak stroma payudara. Variasi ukuran payudara di antara wanita lebih berkaitan dengan volume jaringan adiposa daripada komponen epitel itu sendiri. Jaringan adiposa

berlimpah di ruang interlobular, sedangkan keberadaannya di stroma intralobular jarang ditemukan. Jaringan adiposa secara aktif mengatur homeostasis kelenjar susu, karena berpartisipasi dalam pertumbuhan epitel, komunikasi antar sel, angiogenesis, dan produksi susu. Selain itu, jaringan ini berfungsi sebagai reservoir cairan interstisial yang mencakup molekul yang diturunkan secara lokal misalnya prolaktin.

Fibroblas juga merupakan komponen penting dari stroma mammae dan memiliki beberapa fungsi diantaranya sintesis faktor pertumbuhan, produksi metaloproteinase (MMP), dan deposisi matriks ekstraseluler (ECM). ECM terdiri dari kolagen tipe I dan III, proteoglikan, asam hialuronat, fibronektin, dan tenascin. ECM secara aktif mendukung kelangsungan hidup epitel dengan menekan apoptosis, proses yang dimediasi oleh MMP dan juga berpartisipasi dalam penekanan tumor (Aranda-Gutierrez and Diaz-Perez 2019).

### 2.1.3. Fisiologi

Penting untuk mempelajari anatomi normal dan komposisi sel jaringan payudara untuk memahami proses fisiologis laktasi. Payudara normal terdiri dari 2 struktur utama (duktus dan lobulus), 2 jenis sel epitel (kuboid luminal dan mioepitel), dan 2 jenis stroma (interlobular dan intralobular). Pada payudara manusia terdapat 3 jenis lobulus, tipe 1, 2, dan 3 yang terbentuk pada berbagai tahap perkembangan wanita.

Selama masa pubertas, lobulus tipe 1 akan terbentuk. Perubahan tingkat estrogen dan progesteron selama setiap siklus menstruasi merangsang lobulus 1

untuk menghasilkan tunas alveolar baru dan akhirnya berkembang menjadi struktur yang lebih matang, yang dikenal sebagai lobulus tipe-2 dan tipe-3. Setelah pubertas selesai, tidak ada perubahan lebih lanjut yang terjadi pada payudara wanita hingga kehamilan (Pillay and Davis 2018). Skala Perkembangan Payudara Wanita menurut *Tanner Scale* (Bornstein 2018)

- Tahap 1: Tidak ada jaringan payudara kelenjar yang teraba, usia 10 tahun dan lebih muda
- Tahap 2: Kuncup payudara teraba di bawah areola dan areola mulai membesar (tanda pubertas pertama pada wanita) , usia 10-11,5 tahun
- Tahap 3: Jaringan payudara sudah teraba di luar areola; tidak ada perkembangan areolar, usia 11,5-13 tahun
- Tahap 4: Areola terangkat di atas kontur payudara, membentuk tampilan "*double scoop*", usia 13-15 tahun
- Tahap 5: Gundukan areolar menyusut kembali menjadi kontur payudara tunggal dengan hiperpigmentasi areolar, usia 15 tahun dan lebih tua

#### 2.1.4. Definisi

Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya (Kementerian Kesehatan 2015).

#### 2.1.5. Epidemiologi

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengidentifikasi kanker payudara sebagai kanker utama pada wanita di negara maju dan berkembang (1,7 juta) setara dengan angka 43 per 100.000 wanita (Solikhah et al. 2017). Hampir seperempat (24%) dari

semua kanker payudara didiagnosis di kawasan Asia-Pasifik (sekitar 404.000 kasus dengan tingkat 30 per 100.000 wanita), dengan jumlah terbesar terjadi di Cina (46%), Jepang (14 %), dan Indonesia (12%). (Youlden et al. 2014). Kanker payudara menyumbang lebih dari setengah kasus kanker baru yang terjadi pada wanita di negara berkembang, mewakili seperempat dari semua kasus kanker baru. Meningkatnya kejadian kanker payudara di negara berkembang kemungkinan besar disebabkan oleh penuaan populasi dan perubahan gaya hidup, termasuk aktivitas fisik yang lebih rendah, tingkat obesitas yang lebih tinggi, dan konsumsi alkohol sehingga angka kematian akibat kanker payudara meningkat di negara-negara Asia. Negara Asia berpenghasilan menengah ke bawah misalnya Indonesia, kanker payudara merupakan kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita (Solikhah et al. 2017).

Sekitar 522.000 perempuan (13 per 100.000 penduduk) diperkirakan meninggal akibat kanker payudara secara global selama tahun 2012, termasuk hampir 116.000 kematian (22%) di seluruh wilayah Asia-Pasifik dengan angka 8 per 100.000 wanita. Cina menyumbang 41% dari kematian akibat kanker payudara di wilayah tersebut, diikuti oleh Indonesia (17%) dan Jepang (12%). Secara global, satu dari tiga wanita (33%) yang didiagnosis dengan kanker payudara diperkirakan berusia dibawah 50 tahun (Youlden et al. 2014).

Di Indonesia, kanker payudara tetap menjadi keganasan paling umum pada wanita dengan angka kejadian 40,3 persen dan angka kematian 16,6 persen per 100.000 penduduk (Setyowibowo et al. 2018). Salah satu permasalahan di negara berkembang seperti Indonesia adalah diagnosis kanker payudara sering terlambat

seiring dengan perkembangan penyakit, sehingga prognosinya lebih buruk dan kematian akibat kanker payudara lebih tinggi. Sementara beberapa kampanye untuk mengurangi faktor risiko kanker payudara telah diujicobakan di negara berkembang, namun kesulitan dalam menerapkan kampanye yang menyebabkan rendahnya efektivitas program tersebut di negara berkembang. Masalah ini diperberat oleh fakta bahwa di sebagian besar negara berpenghasilan rendah dan menengah, seperti Indonesia, tidak ada program skrining mamografi rutin yang dilakukan karena terbatasnya sumber daya yang tersedia di rangkaian perawatan kesehatan ini (Solikhah et al. 2017).

#### 2.1.6. Faktor Risiko

- Penuaan

Selain jenis kelamin, penuaan merupakan salah satu faktor risiko terpenting terjadinya kanker payudara, karena kejadian kanker payudara sangat berkaitan dengan penambahan usia. Pada tahun 2016, sekitar 99,3% dan 71,2% dari semua kematian terkait kanker payudara di Amerika dilaporkan masing-masing pada wanita berusia di atas 40 dan 60 tahun. Oleh karena itu, perlu dilakukan skrining mamografi sebelumnya pada wanita berusia 40 tahun atau lebih tua.

- Riwayat Keluarga

Hampir seperempat dari semua kasus kanker payudara terkait dengan riwayat keluarga. Wanita, yang ibu atau saudara perempuannya menderita kanker payudara, rentan terhadap penyakit ini. Sebuah studi kohort terhadap

lebih dari 113.000 wanita di Inggris menunjukkan bahwa wanita dengan satu kerabat tingkat pertama dengan kanker payudara memiliki risiko 1,75 kali lipat lebih tinggi terkena penyakit ini dibandingkan wanita tanpa kerabat yang terkena. Selain itu, risikonya menjadi 2,5 kali lipat atau lebih tinggi pada wanita dengan dua atau lebih kerabat tingkat pertama dengan kanker payudara. Kerentanan yang diwariskan terhadap kanker payudara sebagian disebabkan oleh mutasi gen terkait kanker payudara seperti BRCA1 dan BRCA2.

- Faktor reproduksi

Faktor reproduksi seperti menarche dini, menopause terlambat, usia kehamilan pertama terlambat dan paritas rendah dapat meningkatkan risiko kanker payudara dan sangat terkait dengan status ER (*estrogen receptor*). Setiap keterlambatan menopause selama 1 tahun meningkatkan risiko kanker payudara sebesar 3%. Setiap keterlambatan menarche selama 1 tahun atau setiap kelahiran tambahan masing-masing menurunkan risiko kanker payudara sebesar 5% atau 10%.

- Estrogen

Baik estrogen endogen maupun eksogen dikaitkan dengan risiko kanker payudara. Estrogen endogen biasanya diproduksi oleh ovarium pada wanita pramenopause dan ovariectomi dapat mengurangi risiko kanker payudara. Sumber utama estrogen eksogen adalah kontrasepsi oral dan terapi penggantian hormon. Meskipun demikian, kontrasepsi oral tidak

meningkatkan risiko kanker payudara pada wanita yang berhenti menggunakannya selama lebih dari 10 tahun

- Gaya Hidup

Gaya hidup modern seperti konsumsi alkohol berlebihan dan terlalu banyak asupan lemak makanan dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Konsumsi alkohol dapat meningkatkan kadar hormon yang berhubungan dengan estrogen dalam darah dan memicu jalur reseptor estrogen. Sebuah meta-analisis berdasarkan 53 studi epidemiologi menunjukkan bahwa asupan 35 - 44 gram alkohol per hari dapat meningkatkan risiko kanker payudara sebesar 32%. Diet barat modern mengandung terlalu banyak lemak dan kelebihan asupan lemak, terutama lemak jenuhnya, dikaitkan dengan kematian dan prognosis buruk pada pasien kanker payudara. Meskipun hubungan antara merokok dan risiko kanker payudara masih kontroversial, mutagen dari asap rokok telah terdeteksi dalam cairan payudara dari wanita yang tidak menyusui. Risiko kanker payudara juga meningkat pada wanita yang merokok dan juga peminum. Hingga saat ini, bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa merokok, terutama pada usia dini, memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap terjadinya kanker payudara (Sun et al. 2017).

#### 2.1.7. Patogenesis

Karsinogenesis berasal dari sel-sel normal yang berada dalam tubuh kita, tetapi karena terdapat berbagai faktor yang berasal dari luar tubuh kita bisa menyebabkan terjadinya perubahan pada sel-sel yang normal ini. Proses karsinogenesis diawali

dengan proses inisiasi dimana sel-sel yang mengalami pertumbuhan yang tidak terkontrol merupakan sel-sel yang normal (sel yang terinisiasi). Setelah itu, akan masuk ke dalam proses promosi, akibat adanya lagi faktor-faktor dari luar tubuh kita akan menyebabkan sel yang terinisiasi ini akan mengalami pertumbuhan yang lebih progresif.

Kanker payudara merupakan penyakit yang berasal dari sel-sel yang berada pada payudara. Sama seperti dengan tumor-tumor malignant lainnya, ada beberapa penyebab yang bisa menyebabkan terjadinya pembentukan kanker payudara diantaranya adalah mutasi pada asam deoksiribonukleat (DNA) dan adanya faktor keturunan. Untuk faktor keturunan, misalnya pasien yang diwariskan DNA, gen P53, BRCA 1 dan BRCA 2 yang mengalami mutasi dan juga riwayat dalam keluarga yang pernah mengalami kanker payudara ataupun kanker ovarium. Sel neoplastik membutuhkan potensi yang cukup besar untuk berkembang biak dan berubah menjadi tumor masif. Ketika mutasi terjadi pada gen tumor supresor ( p53, BRCA 1, BRCA 2), maka akan terjadi perkembangan sel yang terus-menerus dan tidak terkontrol yang akan berkembang menjadi kanker. Sistem imun biasanya mencoba menemukan sel kanker dan sel dengan asam deoksiribonukleat (DNA) yang mengalami mutasi dan menghancurkannya tetapi ada kalanya sistem imun kita tidak bisa menghancurkan sel-sel yang mengalami mutasi tersebut sehingga menyebabkan terjadinya pembentukan kanker. Kanker payudara umumnya terjadi karena hubungan antara faktor genetik dan lingkungan (Akram et al. 2017). Kanker payudara dapat dibagi menjadi dua jenis yaitu non-invasif dan invasif tergantung dengan hubungannya terhadap membran basalis. Kanker payudara non-invasif

dapat terbagi menjadi dua yaitu *lobular carcinoma in situ* (LCIS) dan *ductal carcinoma in situ* (DCIS) (Simon and Robb 2014).

#### 2.1.8. Manifestasi Klinik

Gejala klasik kanker payudara adalah adanya benjolan yang terdapat di payudara atau ketiak. Melakukan pemeriksaan payudara sendiri (SADARI) setiap bulan adalah cara yang bagus untuk memahami tekstur payudara, ukuran, dan kondisi kulit. Ciri-ciri umum dari kanker payudara adalah seperti pembengkakan atau benjolan (massa) di payudara, bengkak di ketiak (kelenjar getah bening), keluarnya cairan dari puting (bening atau berdarah), nyeri pada puting, retraksi puting susu, bersisik atau kulit berlubang di puting susu, nyeri payudara yang terus-menerus, dan nyeri atau ketidaknyamanan payudara yang tidak biasa. Pada stadium lanjut (metastasis) selain pembengkakan pada kelenjar getah bening ketiak, gejala lain yang bisa hadir yaitu nyeri tulang (metastasis tulang), sesak napas (metastasis paru), nafsu makan turun (metastasis hati), penurunan berat badan yang tidak disengaja (metastasis hati), sakit kepala, nyeri atau kelemahan neurologis (Sharma et al. 2010).

#### 2.1.9. Diagnostik

Diagnosis daripada kanker payudara dapat dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan pencitraan, dan pemeriksaan imunohistokimia. Dari anamnesis, pasien biasanya mengeluhkan adanya benjolan pada payudara disertai dengan percepatan pertumbuhan dengan/tanpa rasa sakit, adanya *nipple discharge*, retraksi puting susu, kelainan

kulit misalnya dimpling, *peau d'orange* dan ulserasi, dan juga benjolan di ketiak dan edema lengan.

Pemeriksaan fisik dari pasien kanker payudara meliputi pemeriksaan status lokalis, regionalis dan generalis. Biasanya dimulai dengan pemeriksaan status generalis terlebih dahulu yaitu tanda vital daripada pasien untuk melihat ada tidaknya kemungkinan metastasis dengan menggunakan *karnofsky performance score*. Kemudian pemeriksa menilai status lokalis yang meliputi posisi daripada tumor apakah berada pada payudara kiri atau kanan, massa tumor (pemeriksaan ini meliputi : lokasi, ukuran, konsistensi, bentuk dan batas tumor, terfiksasi atau tidak, perubahan warna kulit, perubahan puting susu), status kelenjar getah bening, pemeriksaan pada daerah metastasis, dan regionalis dengan melakukan inspeksi dan palpasi (Kementerian Kesehatan 2015).

Pemeriksaan laboratorium yang dianjurkan yaitu pemeriksaan darah rutin dan juga pemeriksaan kimia darah sesuai dengan perkiraan metastasis, tumor marker misalnya carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3) dan gen misalnya BRCA1 dan BRCA2 sebagai penanda gen untuk kerentanan kanker payudara (Wang 2017).

Pemeriksaan pencitraan yang bisa dilakukan diantaranya mammografi payudara, MRI, CT Scan, dan USG payudara . Mammografi rutin tiap tahun direkomendasikan untuk wanita yang dimulai pada usia 40, dan sangat bermanfaat bagi wanita berusia antara 40 dan 74 akan tetapi angka mamografi positif palsu dan negatif palsu relatif tinggi, terutama untuk pasien berusia di bawah 40 tahun karena memiliki struktur payudara yang masih padat. Kepekaan mamografi sangat terkait

dengan usia, etnis, riwayat pribadi, pengalaman ahli radiologi, dan kualitas teknik. Sensitivitas bisa berkurang pada wanita dengan struktur payudara yang padat dan wanita pramenopause. Mamografi memiliki banyak kekurangan seperti penggunaan radiasi pengion, dan tidak cocok untuk subjek dengan payudara padat, tingkat positif palsu dan negatif palsu yang relatif tinggi, dan pemeriksaan yang tidak nyaman. Faktanya, mamografi hanya menurunkan angka kematian akibat kanker payudara sebesar 0,0004%, tidak seperti yang diperkirakan sebelumnya.

Ultrasonografi payudara meningkatkan tingkat deteksi kanker untuk subjek dengan risiko kanker payudara tinggi dan membantu mengidentifikasi kista dan massa padat, tetapi kurang efisien dibandingkan dengan mamografi.

MRI payudara telah direkomendasikan untuk subjek dengan risiko kanker payudara yang tinggi, tetapi tidak direkomendasikan untuk populasi umum karena tingginya angka positif palsu, biaya tinggi, memakan waktu, kurangnya jumlah unit yang memadai, dan kebutuhan akan ahli radiologi yang berpengalaman. MRI tahunan telah disarankan untuk kelompok populasi tertentu termasuk pembawa mutasi BRCA dan subjek dengan risiko kanker payudara yang tinggi. Dibandingkan dengan mamografi dan USG, MRI kurang spesifik tetapi lebih sensitif untuk mendeteksi tumor kecil pada subjek dengan risiko kanker payudara tinggi (Wang 2017).

Pemeriksaan patologi anatomi pada kanker payudara meliputi sitologi, morfologi (histopatologi), pemeriksaan imunohistokimia dan *in situ* hibridisasi dan *gene array* yang hanya dilakukan pada kasus tertentu. Untuk pengambilan jaringan

dapat dilakukan melalui berbagai cara misalnya biopsi jarum halus, Tru-cut biopsi dan biopsi terbuka. Pemeriksaan imunohistokimia adalah pemeriksaan dengan menggunakan antibodi untuk mendeteksi antigen dan pemeriksaan imunohistokimia yang standar dikerjakan pada pasien kanker payudara yaitu reseptor hormonal (reseptor estrogen dan reseptor progesteron), HER 2 dan Ki-67 (Kementerian Kesehatan 2015).

#### 2.1.10. Stadium dan Klasifikasi Histopatologis

##### 2.1.10.1. Stadium

###### **Tumor Primer**

T0 : tidak ada bukti adanya tumor

Tis: lobular carcinoma in-situ (LCIS), *Paget's disease*, ductus carcinoma in-situ (DCIS)

T1: diameter tumor < 2 cm

T1a: diameter tumor 0,1- 0,5 cm

T1b: diameter tumor 0,5 -1,0 cm

T1c: diameter tumor 1,0 - 2,0 cm

T2: diameter tumor 2 - 5 cm

T3: diameter tumor > 5 cm

T4: berapapun diameternya, tumor telah melekat pada dinding dada dan mengenai *pectoral lymph node*

T4a: Keterlibatan dinding toraks

T4b: Edema, infiltrasi, atau ulserasi di kulit

### **Kelenjar Getah Bening Regional (N)**

N0 : kanker belum menyebar ke *lymph node*

N1: kanker telah menyebar ke *axillary lymph node* ipsilateral dan dapat digerakkan

N2: kanker telah menyebar ke *axillary lymph node* ipsilateral dan dapat melekat antara satu sama lain atau melekat pada struktur lengan

N3 : kanker telah menyebar ke *mammary lymph node* atau *supraclavicular lymph node* ipsilateral

### **Metastasis Jauh (M)**

M0 : tidak ada metastasis ke organ jauh

M1: metastasis ke organ jauh

### **Stadium**

Stadium I : T1 N0 M0

Stadium II A : T0 N1 M0

T1 N1 M0

T2 N0 M0

Stadium II B : T2 N1 M0

T3 N0 M0

Stadium III A : T0 N2 M0

T1 N2 M0

T2 N2 M0

T3 N1 M0

T3 N2 M0

Stadium III B : T4 N0 M0

T4 N1 M0

T4 N2 M0

Stadium III C : Tiap T N3 M0

Stadium IV : Tiap T Tiap N M1

(Simon and Robb 2014)

#### 2.1.10.2. Klasifikasi Histopatologis

- I. Invasive breast carcinoma
- II. Invasive carcinoma of no special type (NST)
  - a) Pleomorphic carcinoma
  - b) Carcinoma with osteoclast-like stromal giant cells
  - c) Carcinoma with choriocarcinomatous features
  - d) Carcinoma with melanotic features
- III. Invasive lobular carcinoma
  - a) Classic lobular carcinoma
  - b) Solid lobular carcinoma
  - c) Alveolar lobular carcinoma
  - d) Pleomorphic lobular carcinoma
  - e) Tubulolobular carcinoma
  - f) Mixed lobular carcinoma
- IV. Tubular carcinoma
- V. Cribriform carcinoma

- VI. Mucinous carcinoma
- VII. Carcinoma with medullary features
  - a) Medullary carcinoma
  - b) Atypical medullary carcinoma
  - c) Invasive carcinoma NST with medullary features
- VIII. Carcinoma with apocrine differentiation
- IX. Carcinoma with signet-ring cell differentiation
- X. Invasive micropapillary carcinoma
- XI. Metaplastic carcinoma of no special type
  - a) Low grade adenosquamous carcinoma
  - b) Fibromatosis-like metaplastic carcinoma
  - c) Squamous cell carcinoma
  - d) Spindle cell carcinoma
  - e) Metaplastic carcinoma with mesenchymal differentiation
  - f) Mixed metaplastic carcinoma
  - g) Myoepithelial carcinoma
- XII. Rare types
- XIII. Carcinoma with neuroendocrine features
  - a) Neuroendocrine tumor well differentiated
  - b) Neuroendocrine carcinoma, poorly differentiated
  - c) Carcinoma with neuroendocrine differentiation
- XIV. Secretory carcinoma
- XV. Invasive papillary carcinoma

- XVI. Acinic cell carcinoma
- XVII. Mucoepidermoid carcinoma
- XVIII. Polymorphus carcinoma
- XIX. Oncocytic carcinoma
- XX. Lipid rich carcinoma
- XXI. Glycogen-rich clear cell carcinoma
- XXII. Sebaceous carcinoma
- XXIII. Adenomyoepithelioma with carcinoma
- XXIV. Adenoid cystic carcinoma
- XXV. Ductal carcinoma in situ
- XXVI. Lobular carcinoma in situ
  - a) Classic lobular carcinoma in situ
  - b) Pleomorphic lobular carcinoma in situ
- XXVII. Microinvasive carcinoma

(Sinn and Kreipe 2013)

#### 2.1.11. Penatalaksanaan

Terapi pada kanker payudara harus didahului dengan diagnosa yang lengkap dan akurat (termasuk penetapan stadium).

- Pembedahan merupakan terapi yang paling awal dikenal untuk pengobatan kanker payudara. Terapi pembedahan dikenal sebagai berikut :

- a. Terapi atas masalah lokal dan regional : Mastektomi, *breast conserving surgery*, diseksi aksila dan terapi terhadap rekurensi lokal/regional.
- b. Terapi pembedahan dengan tujuan terapi hormonal : ovariektomi, adrenaektomi, dsb.
- c. Terapi terhadap tumor residif dan metastasis.
- d. Terapi rekonstruksi, terapi memperbaiki kosmetik atas terapi lokal/regional, dapat dilakukan pada saat bersamaan (immediate) atau setelah beberapa waktu (delay).

- Terapi Sistemik

#### Kemoterapi

Kemoterapi yang diberikan dapat berupa obat tunggal atau berupa gabungan beberapa kombinasi obat kemoterapi. Kemoterapi diberikan secara bertahap, biasanya sebanyak 6 – 8 siklus agar mendapatkan efek yang diharapkan dengan efek samping yang masih dapat diterima. Hasil pemeriksaan imunohistokimia memberikan beberapa pertimbangan penentuan regimen kemoterapi yang akan diberikan. Beberapa kombinasi kemoterapi yang telah menjadi standar lini pertama (first line) adalah :

- a. CMF ( cyclophosphamide, methotrexate, 5 Fluoro-uracil)
- b. CAF (cyclophosphamide, doxorubin, 5 Fluoro-uracil )
- c. CEF (cyclophosphamide, epirubicin, 5 Fluoro-uracil)

(Kementerian Kesehatan 2015)

Kemoterapi bisa memberikan efek samping berupa supresi sumsum tulang yaitu membunuh *hematopoietic progenitor cell* yang nantinya akan berdiferensiasi menjadi sel darah (Ouyang et al. 2013).

- Radioterapi

Radioterapi merupakan salah satu modalitas penting dalam tatalaksana kanker payudara. Radioterapi dalam tatalaksana kanker payudara dapat diberikan sebagai terapi kuratif ajuvan dan paliatif.

#### 2.1.12. Prognosis

Prognosis daripada kanker payudara sangat ditentukan dengan penentuan stadium dari kanker payudara. Prognosis awal kanker payudara cukup baik dimana kanker payudara stadium I memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun kedepannya yaitu 100%. Pada pasien kanker payudara stadium II dan stadium III tingkat kelangsungan hidup 5 tahun kedepan dari pasien kanker payudara tersebut masing-masing adalah sekitar 93% dan 72%. Ketika kanker payudara sudah menyebar secara sistemik, prognosinya memburuk secara dramatis yaitu hanya 22% pasien kanker payudara stadium IV yang akan bertahan hidup 5 tahun kedepan (Simon and Robb 2014). Berdasarkan penelitian lainnya, pada wanita dengan tumor <1 cm, kelangsungan hidup 5 tahun telah dilaporkan setinggi 99%. Namun, pasien dengan tumor 3–5 cm memiliki ketahanan hidup sebesar 86% (Cao and Lu 2016).

## 2.2. Leukosit

Hematopoiesis adalah proses pembuatan berbagai macam sel darah yaitu eritrosit, trombosit, granulosit, limfosit, dan monosit yang awalnya berasal dari *hematopoietic stem cell* kemudian akan berdiferensiasi menjadi *hematopoietic progenitor cell*. Lokasi utama hematopoiesis berubah sepanjang hidup. Pada awal periode janin, dimulai *yolk sac* dan aorta-gonad-mesonephros, akhirnya berpindah ke hati, limpa, dan terakhir sumsum tulang (Chapman and Zhang 2018).

Sel darah putih, atau leukosit (Yunani; leuko = putih dan cyte = sel), adalah bagian dari sistem kekebalan yang berpartisipasi dalam respons imun bawaan dan humoral. Mereka bersirkulasi dalam darah dan meningkatkan respons inflamasi dan seluler terhadap cedera atau patogen. Leukosit dapat diklasifikasikan sebagai granulosit dan agranulosit berdasarkan ada dan tidak adanya butiran mikroskopis dalam sitoplasma mereka saat diwarnai dengan pewarnaan Giemsa atau Leishman. Kisaran nilai normal untuk sel darah putih adalah  $4 - 11 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Jika berada di bawah kisaran ini disebut sebagai leukopenia, dan bila berada di atas kisaran ini disebut leukositosis.

Granulosit terdiri dari basofil, eosinofil dan neutrofil. Neutrofil juga disebut polimorfonuklear dan ketika diaktifkan akan bermigrasi ke jaringan melalui diapedesis serta memiliki masa hidup beberapa hari. Agranulosit terdiri dari limfosit dan monosit. Monosit adalah sel prekursor untuk sistem fagositik mononuklear, yang meliputi sel-sel seperti makrofag, osteoklas, sel mikroglial dalam jaringan ikat dan organ. Sel-sel ini merupakan 4 sampai 8% dari sel darah putih. Limfosit menyusun sekitar 25% sel

darah putih dan memiliki ukuran yang bervariasi. Limfosit dibagi lagi menjadi beberapa kelompok menggunakan penanda cluster of differentiation (CD) dan kelompok utama dari limfosit adalah limfosit B dan limfosit T.

Secara klinis, tes hitung darah lengkap (CBC) mengukur leukosit. CBC bisa memberikan informasi tentang proses penyakit dan mencakup pengukuran leukosit, serta total sel darah merah dan trombosit. Yang sering dikaitkan dengan CBC adalah suatu diferensial, yang mengacu pada jumlah relatif dari jenis sel darah putih (yaitu, neutrofil, limfosit, eosinofil, dll.) sebagai persentase dari jumlah total sel darah putih dan sering dilakukan sebelum melakukan kemoterapi. (Tigner, Ibrahim, and Murray 2020)

### **2.3. Neutrofil**

#### 2.2.1 Nilai Normal

Nilai normal : 36-73% atau dalam jumlah absolut  $2,5 - 7 \times 10^3/\mu\text{L}$  (Giyartika and Keman 2020).

#### 2.2.2 Deskripsi

Neutrofil juga dikenal sebagai leukosit polimorfonuklear (PMN) adalah leukosit yang paling melimpah di sirkulasi, dan merupakan bagian dari *innate immunity*. Neutrofil beredar dalam sirkulasi darah dan siap melimpah ke jaringan jika dipanggil oleh makrofag yang mendeteksi adanya *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) melalui mekanisme inflamasi akut. Neutrofil akan menangkap dan menghancurkan mikroorganisme yang menyerang, melalui fagositosis dan degradasi intraseluler

antara lain menggunakan enzim lizozim yang banyak dimiliki oleh neutrofil sehingga neutrofil sering disebut sebagai granulosit untuk mencerna mikroba dan juga menggunakan radikal bebas. Neutrofil juga berperan sebagai mediator peradangan dan kanker adalah salah satu kondisi tertentu dimana neutrofil akan berperan (Rosales 2018).

### 2.2.3 Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Neutrofil

#### **Faktor yang menurunkan jumlah neutrofil**

- Kemoterapi
- Infeksi
  1. Chickenpox
  2. Epstein-Barr
  3. Hepatitis A
  4. Hepatitis B
  5. Hepatitis C
  6. HIV/AIDS
  7. Measles
  8. Infeksi Salmonella
  9. Sepsis
- Obat-obatan
  1. Obat yang digunakan untuk mengobati tiroid yang terlalu aktif, seperti methimazole (Tapazole) dan propylthiouracil

2. Antibiotik tertentu, termasuk vankomisin (Vancocin), penisilin G, dan oksasilin
  3. Obat antivirus, seperti gansiklovir (Cytovene) dan valgansiklovir (Valcyte)
  4. Obat anti-inflamasi untuk kondisi seperti kolitis ulserativa atau rheumatoid arthritis, termasuk sulfasalazine (Azulfidine)
  5. Beberapa obat antipsikotik, seperti clozapine (Clozaril, Fazaclo, lainnya) dan klorpromazin
  6. Obat yang digunakan untuk mengobati irama jantung tidak teratur, termasuk quinidine dan procainamide
  7. Levamisole - obat hewan yang tidak disetujui untuk digunakan oleh manusia di Amerika Serikat, tetapi dapat dicampur dengan kokain
- Penyakit autoimun
    1. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis)
    2. Lupus
    3. Rheumatoid arthritis
  - Penyakit sumsum tulang
    1. Aplastic anemia
    2. Myelodysplastic syndromes
    3. Myelofibrosis (Newburger and Dale 2013)

Faktor yang meningkatkan jumlah neutrofil

- Inflamasi

- Nekrosis
- Stress atau olahraga berat
- Kehamilan
- Merokok
- Myeloproliferative Neoplasma (Mayoclinic, 2020)

#### 2.2.4 Peran Neutrofil dalam Kanker Payudara

Peran neutrofil dalam kanker bersifat multifaktorial dan belum sepenuhnya dipahami. Neutrofil mencerminkan keadaan peradangan inang, yang merupakan ciri khas kanker. Berbagai jenis sitokin yang diproduksi oleh sel kanker misalnya Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factoe (GM-CSF), IL-1, IL-6 dan IL-8 akan menyebabkan terjadinya peningkatan daripada jumlah neutrofil dan ini dihubungkan dengan adanya prognosis yang buruk (Uribe-Querol and Rosales 2015). Neutrofil dapat berpartisipasi dalam berbagai tahapan proses onkogenik termasuk inisiasi tumor, pertumbuhan, proliferasi atau penyebaran metastasis. Secara umum, neutrofil memainkan peran sentral dalam peradangan di dalam tumor karena tertarik oleh ligan CXCR2 seperti CXCL1, CXCL2 dan CXCL5. Inisiasi tumor dapat dipromosikan dengan pelepasan oleh neutrofil spesies oksigen reaktif (ROS), spesies nitrogen reaktif (RNS) atau protease. Neutrofil dapat memfasilitasi proliferasi tumor dengan melemahkan sistem kekebalan. Respon antitumor limfosit CD8 + T dapat ditekan oleh sintase nitrit oxida (iNOS), atau arginase 1 (ARG1) yang dilepaskan oleh neutrofil di bawah stimulasi oleh TGFβ. Neutrofil juga menghasilkan MMP 9 yang berperan penting dalam inisiasi tumor. Selain itu,

produksi iNOS juga dapat distimulasi dalam neutrofil dengan peningkatan regulasi reseptor tirosin kinase MET dan akhirnya dapat menyebabkan penyebaran metastasis dengan menghambat fungsi pertahanan tubuh alami dan memfasilitasi ekstravasasi sel tumor (Ocana et al. 2017). Jadi, neutrofil dapat memainkan dua peran berlawanan dalam biologi tumor. Sebagai leukosit, mereka dapat berperilaku melindungi dengan membunuh sel tumor melalui CXC kemokin, penurunan kadar MMP 9 dan peningkatan TNF  $\alpha$ . Sebaliknya, neutrofil juga sangat terlibat dalam pembentukan dan perkembangan tumor dengan melepaskan sinyal pertumbuhan, peningkatan kadar MMP, penurunan kadar TNF  $\alpha$ , peningkatan kadar TNF  $\beta$  dan mediator angiogenesis. Perbedaan besar ini, menyebabkan polarisasi neutrofil menjadi dua fenotipe yang berbeda: Neutrofil N1 (anti-tumoral) vs N2 (pro-tumoral). Dan dengan demikian, fenotipe yang berbeda ini dapat mempengaruhi lingkungan mikro untuk memfasilitasi integrasi jaringan atau meningkatkan peradangan kronis (Selders et al. 2017).

## **2.4. Limfosit**

### **2.3.1. Nilai Normal**

Nilai normal : 15% - 45% atau dalam jumlah absolut  $1 - 4,8 \times 10^3 /\mu\text{L}$  (Giyartika and Keman 2020).

### **2.3.2. Deskripsi**

Sistem imun adaptif mengambil alih jika sistem kekebalan bawaan tidak dapat menghancurkan kuman. Sistem imun adaptif juga memiliki keuntungan untuk dapat

"mengingat" kuman, sehingga saat kuman menginfeksi tubuh lagi, sistem kekebalan adaptif dapat merespons lebih cepat. Sistem kekebalan adaptif terdiri dari:

- Limfosit T

Limfosit T ( sel T) diproduksi dalam sumsum tulang dan akan pindah kedalam timus melalui pembuluh darah untuk proses pematangan. Limfosit T menggunakan *messengers* kimiawi untuk mengaktifkan sel imun lainnya untuk memulai sistem imun adaptif (sel T helper) dan juga mendeteksi sel-sel yang terinfeksi virus dan juga sel kanker dan menghancurkannya ( sel T sitotoksik). Beberapa sel T helper akan menjadi sel T memori setelah proses infeksi berhasil diatasi sehingga apabila terjadi infeksi yang berulang, sistem imun adaptif dapat dengan cepat mengenali patogen tersebut.

- Limfosit B

Limfosit B (sel B) diproduksi dan akan mengalami proses pematangan di dalam sumsum tulang. Limfosit B diaktifkan oleh sel T helper, kemudian akan mengalami mutlipikasi dan berubah menjadi sel plasma. Sel plasma ini kemudian akan menghasilkan antibodi sesuai dengan patogen yang dikenalkan oleh sel T helper dan antibodi yang dihasilkan sangat banyak kemudian akan masuk kedalam pembuluh darah ((IQWiG), 2020)

### 2.3.3. Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Limfosit

#### **Faktor yang menurunkan jumlah limfosit**

- Kemoterapi
- Penyakit infeksi seperti AIDS, virus hepatitis, TBC, dan demam tifoid.

- Gangguan autoimun, seperti lupus.
- Terapi steroid.
- Kanker darah dan penyakit darah lainnya, seperti penyakit Hodgkin dan anemia aplastik

#### **Faktor yang meningkatkan jumlah limfosit**

- Infeksi (bakteri, virus)
- Kanker darah atau sistem limfatik
- Gangguan autoimun yang menyebabkan peradangan (kronis) yang sedang berlangsung (Mayoclinic, 2019)

#### 2.3.4. Peran Limfosit dalam Kanker Payudara

- Limfosit B

Antigen yang berasal dari sel tumor misalnya  $\beta$ -actin dan ganglioside GD3 akan dikenal oleh sel B yang akan mengatur respon imun pada kanker melalui produksi antibodi dan IL-10, dan melalui interaksi dengan sel imun lainnya (Shen, Wang, and Ren 2018). Sel B juga memproduksi IgG yang memediasi lisis sel kanker. Sebuah meta-analisis melaporkan bahwa peningkatan jumlah sel B dikaitkan dengan kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS) dan kelangsungan hidup khusus kanker payudara (BCSS) yang lebih baik.

- Limfosit T

Sel dendritik (DC) akan mengenalkan antigen ke sel T dan mengeluarkan IL-12 yang meningkatkan respons imun anti-tumorigenic CD4 + Th1 dan natural Killer (NK). CD4 + Th1 akan mengeluarkan IL-2, IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  yang merangsang aktivitas imun anti tumor payudara dengan mengaktifkan sel efektor seperti sel T sitotoksik. Peningkatan CTL (cytotoxic T lymphocyte) yang merupakan sel efektor utama melawan kanker payudara akan mengenali antigen spesifik yang dihadirkan oleh sel kanker melalui MHC kelas 1, kemudian melepaskan perforin dan granzim, yang membunuh sel kanker. Sel Th1 mengeluarkan IL-2, IFN- $\gamma$ , dan TNF- $\alpha$ , yang mendorong aktivitas sitolitik dan antitumor makrofag. Sel Th2, di sisi lain, mengeluarkan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, dan IL-13, yang akan meningkatkan aktivitas makrofag (Edechi et al. 2019b).

## 2.5. Rasio Neutrofil dan Limfosit

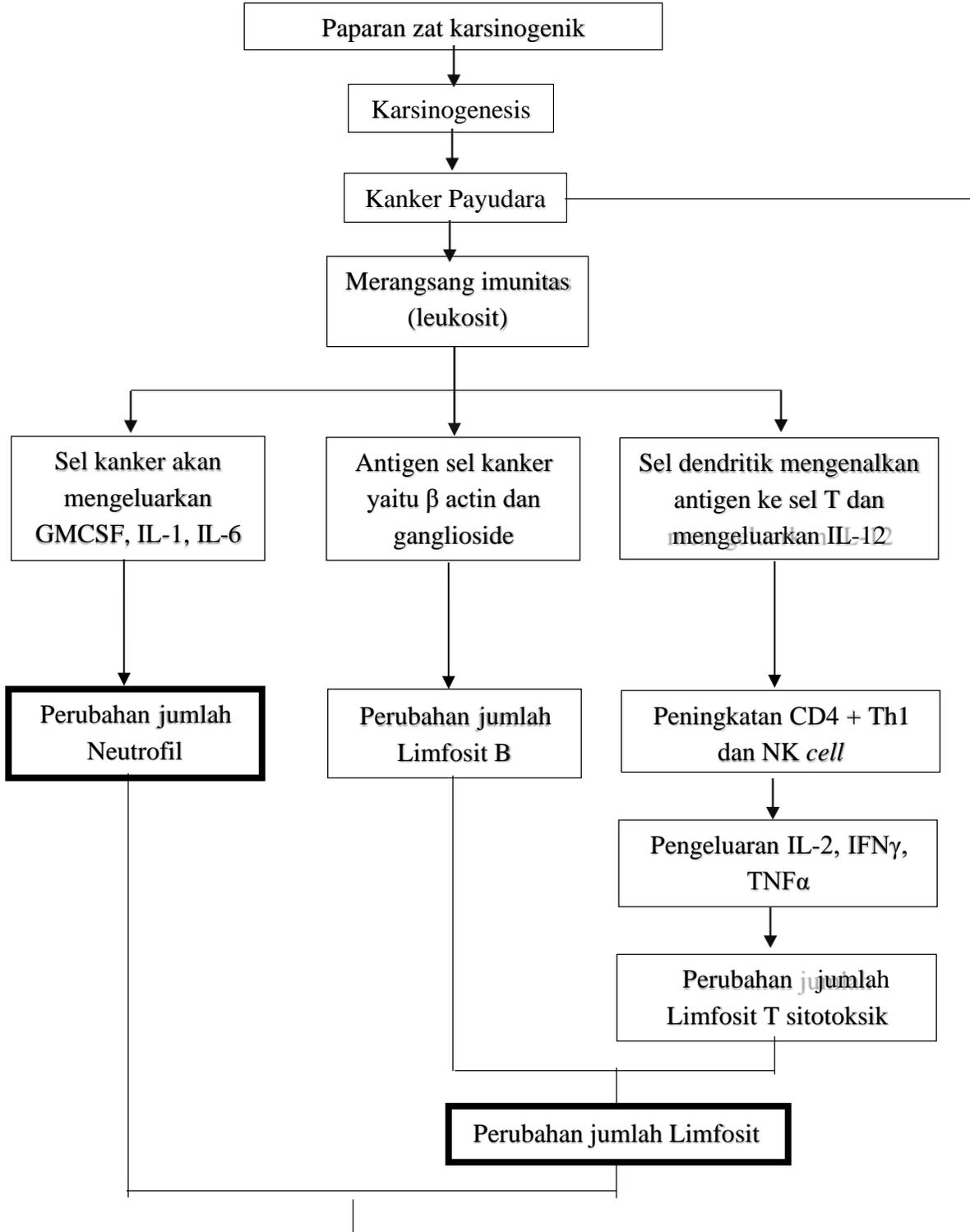
RNL ditentukan oleh jumlah neutrofil absolut dibagi dengan jumlah limfosit absolut. RNL dapat dengan mudah didapatkan karena sudah termasuk ke dalam pemeriksaan darah lengkap. RNL telah diuji sebagai pedoman untuk prognosis berbagai penyakit, seperti kanker, pneumonia komunitas, dan sepsis (Martins et al. 2019). RNL dapat menjadi indikator inflamasi sistemik, karena neutrofil dan limfosit dianggap signifikan dalam imunologi tumor dan inflamasi (Güragaç and Demirer 2016). Rasio neutrofil-limfosit (RNL) telah dianggap sebagai salah satu indikator peradangan, dan RNL yang tinggi telah dapat digunakan sebagai prediktor untuk *outcome* yang buruk pada berbagai jenis kanker.

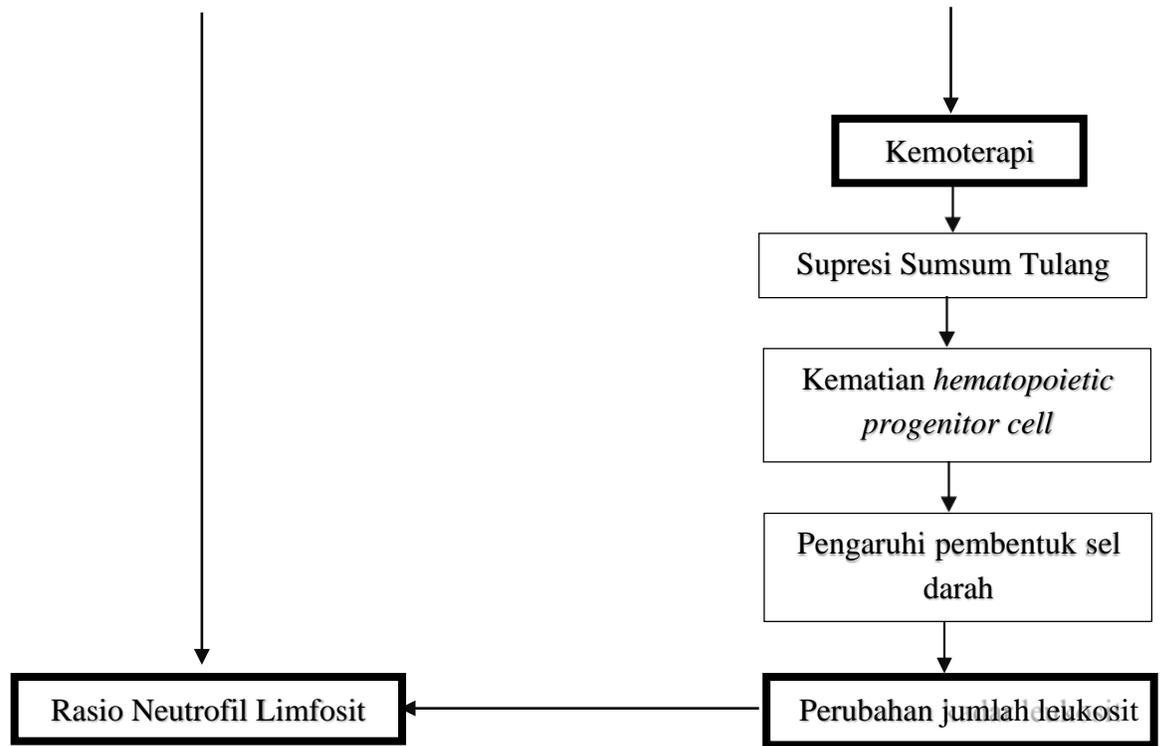
Neutrofil dalam proses peradangan berperan dalam menghambat sistem kekebalan dan mendorong pertumbuhan tumor dengan menekan aktivitas limfosit dan respons sel-T. Selain itu, peradangan sistemik diketahui mempengaruhi perkembangan tumor dan limfosit mempunyai peran penting dalam mengkoordinasikan respon imun terhadap tumor. Biomarker RNL juga memiliki potensi sebagai alat skrining, peran prognostik yang signifikan pada pasien kanker payudara yang menerima *neoadjuvant chemotherapy* (Kim et al. 2019) yang dimana ketika pasien memiliki RNL tinggi sebelum mendapatkan kemoterapi akan mempunyai respon yang buruk terhadap *neoadjuvant chemotherapy* dan juga prognosis yang buruk (Corbeau, Jacot, and Guiu 2020)

## BAB 3

### KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN

#### 3.1. Kerangka Teori





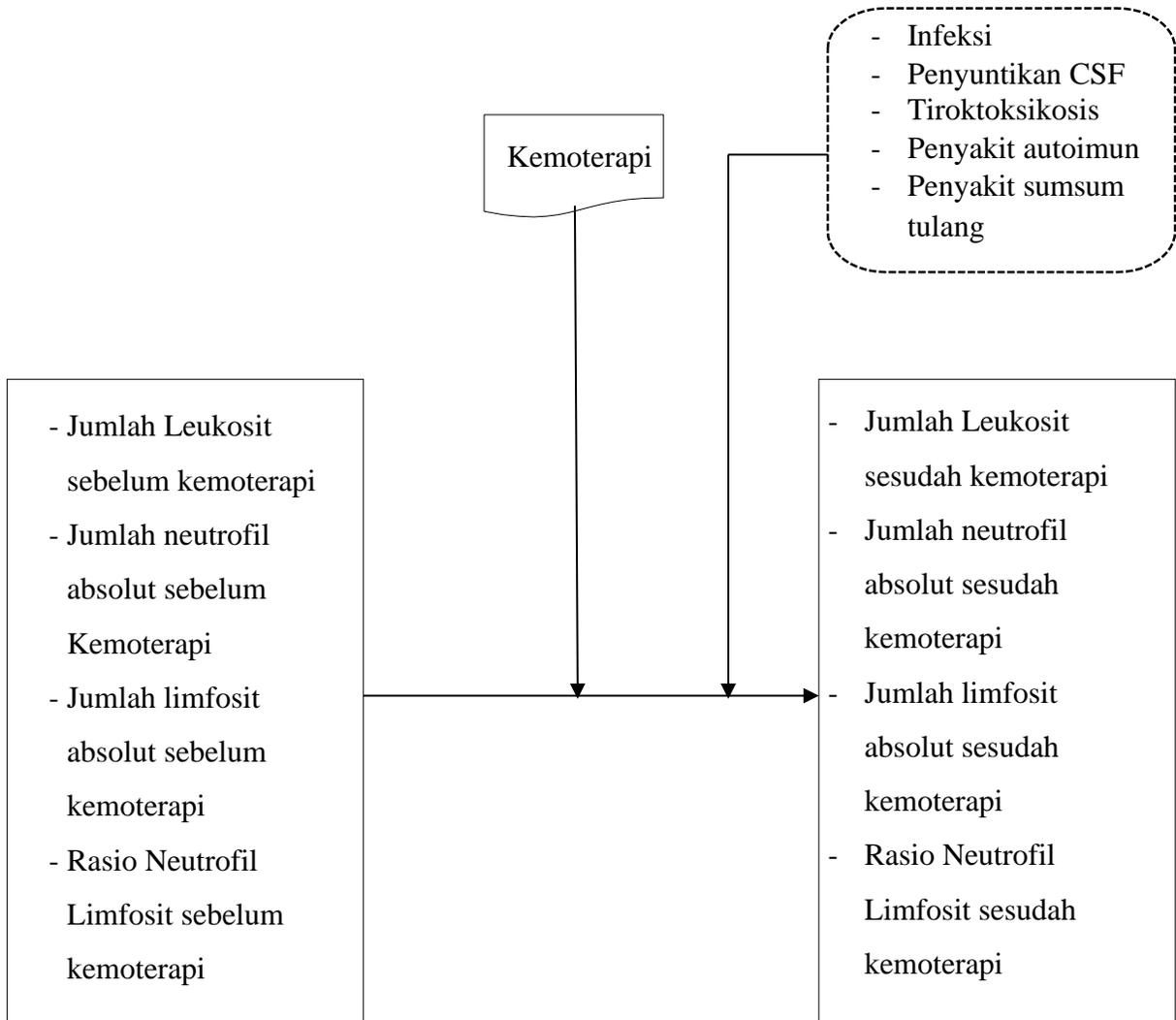
Keterangan

———— = variabel yang tidak diteliti

———— = variabel yang diteliti

### 3.2. Kerangka Konsep

Berdasarkan konsep pemikiran yang dikemukakan diatas, maka disusunlah pola hubungan antara variabel-variabel yang diteliti sebagai berikut :



 : Variabel independen

 : Variabel dependen

 : Variabel perancu

### **3.3. Hipotesis Penelitian**

Terdapat perubahan jumlah leukosit, neutrofil, limfosit yang bermakna dan penurunan rasio neutrofil limfosit sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.