SKRIPSI

2023

HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN STADIUM KLINIS KANKER PAYUDARA DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI – DESEMBER 2022

DISUSUN OLEH:

Jessica Maria Audrey Malolok

C011201190

Pembimbing:

dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B, SubSp.Onk(K)

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

TAHUN 2023

HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN STADIUM KLINIS KANKER PAYUDARA DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI – DESEMBER 2022

SKRIPSI

Diajukan kepada Universitas Hasanuddin Untuk
Melengkapi Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Sarjana
Kedokteran

Jessica Maria Audrey Malolok
C011201190

Pembimbing:
dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B, SubSp.Onk(K)
NIP. 197809262005011003

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
TAHUN 2023

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Usulan penelitian ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Jessica Maria Audrey Malolok

NIM : C011201190

Tanda Tangan :

Tanggal : Rabu, 20 Desember 2023

Tulisan ini sudah dicek (beri tanda√)

No	Rincian yang harus di'cek'	√
1	Menggunakan Bahasa Indonesia sesuai Ejaan yang Disempurnakan	√
2	Semua bahasa yang bukan Bahasa Indonesia sudah dimiringkan	√
3	Gambar yang digunakan berhubungan dengan teks dan referensi disertakan	√
4	Kalimat yang diambil sudah diparaphrasa sehingga strukturnya berbeda dari kalimat asalnya	√
5	Referensi telah ditulis dengan benar	√
6	Referensi yang digunakan adalah yang dipublikasi dalam 10 tahun terakhir	√
7	Sumber referensi 70% berasal dari jurnal	√
8	Kalimat tanpa tanda kutipan merupakan kalimat saya	√

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar hasil di bagian Departemen Bedah Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

"Hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit dan Stadium Klinis Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode Januari – Desember 2022"

Hari/tanggal : Senin, 11 Desember 2023

Waktu : 08.00 WITA

Tempat : Via *Zoom Meeting*

Makassar, 20 Desember 2023

Pembimbing

dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B, SubSp.Onk(K)
NIP. 197809262005011003

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Jessica Maria Audrey Malolok

NIM : C011201190

Fakultas / Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Dokter Umum

Judul Skripsi : Hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit dan Stadium Klinis Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode Januari – Desember 2022

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 : dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B, SubSp.Onk(K) (.....)

Penguji 1 : dr. Nilam Smaradhania Thaufix, Sp.B, SubSp.Onk(K) (.....)

Penguji 2 : dr. Elridho Sampepajung, Sp.B, SubSp.Onk(K) (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 20 Desember 2023

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

"HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN STADIUM KLINIS KANKER PAYUDARA DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI – DESEMBER 2022"

Disusun dan Diajukan Oleh

Jessica Maria Audrey Malolok

C011201190

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B, SubSp.Onk(K)	Pembimbing	
2	dr. Nilam Smaradhania Thaufix, Sp.B, SubSp.Onk(K)	Penguji 1	
3	dr. Elridho Sampepajung, Sp.B, SubSp.Onk(K)	Penguji 2	

Mengetahui

Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan

Dr. dr. Agussalim Bakhtiar, M.Clin.Med., Ph.D., Sp.GK(K)

NIP. 197008219999931001

Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M

NIP. 198101182009122003

DEPARTEMEN BEDAH ONKOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

"HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN STADIUM KLINIS KANKER PAYUDARA DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI – DESEMBER 2022"

Makassar, 20 Desember 2023

Pembimbing

dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B, SubSp.Onk(K)
NIP. 196711031998021001

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Jessica Maria Audrey Malolok

NIM : C011201190

Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

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

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

Makassar, 20 Desember 2023

Yang menyatakan,

Jessica Maria Audrey Malolok

C011201190

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul "Hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit terhadap Stadium Klinis Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode Januari – Desember 2022" sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi S1 Program Studi Pendidikan Dokter di Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis berharap agar skripsi ini dapat memberi manfaat bagi penulis sendiri, pembaca, dan tenaga kesehatan untuk memberi wawasan dalam ilmu kedokteran.

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada berbagai pihak atas dukungan, bimbingan, dan bantuannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, dengan penuh kerendahan hati dan rasa hormat, perkenankan penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B, SubSp.Onk (K) selaku pembimbing akademik dan pembimbing dalam penulisan skripsi yang senantiasa meluangkan waktu dan pikiran dalam membimbing saya dalam proses penyusunan skripsi ini
2. Dr. Nilam Smaradhania Thaufix, Sp.B, SubSp.Onk (K) dan dr. Elridho Sampepajung, Sp.B, SubSp.Onk (K) selaku penguji yang telah memberikan evaluasi, ilmu, dan masukkannya dalam penyusunan skripsi ini
3. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM selaku dekan dan seluruh dosen serta staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis selama masa pendidikan
4. Direktur dan seluruh staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang telah mengizinkan dan membantu dalam proses pengambilan data selama penelitian
5. Ayah, Ibu, Tante, dan Oma, serta keluarga besar yang selalu memberikan doa, dukungan, kasih sayang, materi, serta bantuan yang tak ternilai lainnya
6. Teman-teman AST20GLIA, terkhusus ambiz yang selalu mendukung, memotivasi, dan menghibur penulis selama proses perkuliahan
7. Semua pihak yang telah banyak membantu dalam penyelesaian skripsi ini dan tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna sehingga dengan rasa hormat, penulis senantiasa menerima kritik dan saran dari semua pihak

Makassar, 20 Desember 2023

Jessica Maria Audrey Malolok

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2023

Jessica Maria Audrey Malolok
dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B, SubSp.Onk(K)

”HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN STADIUM KLINIS KANKER PAYUDARA DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI – DESEMBER 2022”

ABSTRAK

Latar Belakang: *Di tahun 2020, kanker payudara menyumbang 1 dari 8 diagnosa kanker dengan total 2,3 juta kasus baru dari gabungan kedua jenis kelamin. Selain itu, kanker payudara adalah penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita dan menempati urutan kelima pada kematian akibat kanker secara umum. Tidak hanya terjadi secara global, dalam artikel yang dipublikasi oleh Kementrian Kesehatan Indonesia pada bulan Februari 2020 lalu juga disebutkan bahwa kanker payudara menempati urutan pertama terkait jumlah kanker terbanyak di Indonesia. NLR merupakan suatu marker yang mudah diukur namun belum banyak diketahui perannya. Penelitian sebelumnya menunjukkan perbedaan yang signifikan pada berbagai stadium kanker payudara, dimana semakin lanjut stadium kanker payudara nilai NLR akan semakin tinggi.*

Tujuan: *Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dan stadium klinis pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari – Desember 2022.*

Metode penelitian: *Jenis penelitian ini adalah penelitian observational analitikal melalui pendekatan cross-sectional dan cara pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah menggunakan teknik total sampling dengan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 74 sampel.*

Hasil: *Hasil penelitian diperoleh 74 rekam medis pasien kanker payudara. Sampel berjenis kelamin perempuan (97,3%) lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki (2,7%). Usia terbanyak berada pada rentang 36 – 45 tahun yaitu 36.5% dari total sampel. Stadium klinis terbanyak didapatkan adalah stadium IV yaitu 47,3% dari total sampel. Berdasarkan uji Spearman nilai koefisien korelasi (r) dari penelitian ini bernilai positif yaitu 0.387, yang menunjukkan hubungan yang cukup dengan arah korelasi positif. Kemudian karena nilai signifikansi atau Sig. (2-tailed) <0.05 yaitu sebesar 0,001 yang artinya terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil limfosit terhadap stadium kanker payudara.*

Kata Kunci: *Karsinoma payudara, angka banding neutrofil limfosit, NLR*

FACULTY OF MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY
2023

Jessica Maria Audrey Malolok
dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B, SubSp.Onk(K)

”THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROFIL LYMPHOCYTE RATIO AND CLINICAL STADIUM OF BREAST CANCER AT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL IN THE PERIOD OF JANUARY – DECEMBER 2022"

ABSTRACT

Background: *In 2020, breast cancer accounted for 1 in 8 cancer diagnoses with a total of 2.3 million new cases from both sexes combined. In addition, breast cancer is the leading cause of cancer deaths in women and ranks fifth in cancer deaths in general. Not only does it happen globally, in an article published by the Indonesian Ministry of Health in February 2020 it was also stated that breast cancer ranks first in terms of the highest number of cancers in Indonesia. NLR is a marker that is easy to measure but its role is not yet widely known. Previous research shows significant differences in various stages of breast cancer, where the more advanced the stage of breast cancer the NLR value will be higher.*

Objective: *This study aims to determine the relationship between the neutrophil lymphocyte ratio and clinical stage in breast cancer patients at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo for the period January – December 2022.*

Research method: *This type of research is analytical observational research using a cross-sectional approach and the sampling method in this research is using a total sampling technique with a total of 74 samples that meet the inclusion and exclusion criteria.*

Results: *The research results obtained from 74 medical records of breast cancer patients. The sample was more female (97.3%) than male (2.7%). Most ages were in the range 36 – 45 years, namely 36.5% of the total sample. The most clinical stage obtained was stage IV, namely 47.3% of the total sample. Based on the Spearman test, the correlation coefficient (r) value from this study is positive, namely 0.387, which indicates a sufficient relationship with a positive correlation direction. Then because of the significance value or Sig. (2-tailed) <0.05, namely 0.001, which means there is a significant relationship between the neutrophil lymphocyte ratio and the stage of breast cancer.*

Keywords: *Breast carcinoma, neutrophil lymphocyte ratio, NLR*

DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS... Error! Bookmark not defined.

HALAMAN PENGESAHAN..... Error! Bookmark not defined.

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME ..... Error! Bookmark not defined.

KATA PENGANTAR ix

ABSTRAK x

DAFTAR ISI..... xii

DAFTAR TABEL..... xv

BAB I PENDAHULUAN..... 1

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 3

1.3 Tujuan Penelitian.....3

1.3.1 Tujuan Umum.....3

1.3.2 Tujuan Khusus.....4

1.4 Manfaat Penelitian.....4

1.4.1 Aspek Pengembangan Ilmu 4

1.4.2 Aspek Aplikasi.....4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... 6

2.1 Anatomi Payudara 6

2.2 Fisiologi Payudara 6

2.3 Kanker Payudara.....7

2.3.1 Definisi.....7

2.3.2 Faktor Resiko.....7

2.3.3 Diagnosis.....18

2.3.4 Klasifikasi.....20

2.3.5 Penatalaksanaan.....28

2.4 Neutrofil 28

2.4.1 Nilai Normal.....28

2.4.2 Deskripsi.....28

2.4.3 Implikasi Klinik 29

2.4.4 Faktor Pengganggu 29

2.4.5 Hal Yang Harus Diwaspadai.....30

2.5 Limfosit 30

2.5.1 Nilai Normal.....30

2.5.2 Deskripsi.....30

2.5.3 Implikasi Klinik 31

2.5.4 Faktor Pengganggu 31

2.5.5 Hal Yang Harus Diwaspadai....31
2.6 Hubungan antara Inflamasi dengan Karsinoma 31
2.7 Rasio Neutrofil Limfosit Pada Kanker Payudara....32
2.7.1 Cara Pemeriksaan....33
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN 34
3.1 Kerangka Teori....34
3.2 Kerangka Konsep 34
3.3 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif 35
3.3.1 Variabel Independen 35
3.3.2 Variabel Dependen....35
3.4 Hipotesis Penelitian....35
3.4.1 Hipotesis Nol (H0)....35
3.4.2 Hipotesis Alternatif (H1)....36
BAB IV METODE PENELITIAN.... 37
4.1 Desain Penelitian....37
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian 37
4.3 Populasi dan Sampel....37
4.3.1 Populasi Target 37
4.3.2 Populasi Terjangkau....37
4.3.3 Sampel....37
4.3.4 Teknik Pengambilan Sampel 37
4.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Ekslusi....38
4.4.1 Kriteria Inklusi....38
4.4.2 Kriteria Eksklusi 38
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian 38
4.5.1 Jenis Data 38
4.5.2 Instrumen Penelitian....38
4.6 Manajemen Penelitian 39
4.6.1 Pengumpulan Data 39
4.6.2 Pengolahan dan Penyajian Data 39
4.7 Alur Penelitian 39
4.8 Etika Penelitian....39
4.9 Rencana Anggaran Penelitian 40
BAB V HASIL PENELITIAN 41
5.1 Distribusi Pasien Kanker Payudara berdasarkan Jenis Kelamin 41
5.2 Distribusi Pasien Kanker Payudara berdasarkan Usia....42
5.3 Distribusi Pasien Kanker Payudara berdasarkan Jumlah Neutrofil 43
5.4 Distribusi Pasien Kanker Payudara berdasarkan Jumlah Limfosit 44

5.5 Distribusi Pasien Kanker Payudara berdasarkan Rasio Neutrofil Limfosit...46

5.6 Analisis hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit terhadap Stadium Klinis Kanker Payudara 47

BAB VI PEMBAHASAN 49

6.1 Karakteristik Subjek Penelitian 49

6.1.1 Jenis Kelamin 49

6.1.2 Usia 49

6.2 Hubungan NLR dengan Stadium Klinis Kanker Payudara 50

BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN..... 54

7.1 Kesimpulan 54

7.2 Saran 54

DAFTAR PUSTAKA 55

LAMPIRAN..... 59

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi 8
Tabel 2.2 Pembagian Subtipe Kanker Payudara Secara Molekuler..... 20
Tabel 2.3 Klasifikasi Stadium TNM (AJCC 2018)..... 21
Tabel 2.4 Pengelompokan stadium anatomis..... 26
Tabel 2.5 Derajat Histologis Kanker Invasif 26
Tabel 2.6 Tipe Histopatologis..... 27
Tabel 5.1 Distribusi Pasien Kanker Payudara berdasarkan Jenis Kelamin di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo 41
Tabel 5. 2 Distribusi Pasien Kanker Payudara berdasarkan Usia di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo 42
Tabel 5. 3 Deskripsi Usia berdasarkan Tabel Statistik..... 43
Tabel 5. 4 Proporsi Jumlah Neutrofil Pada Subjek Penelitian..... 43
Tabel 5. 5 Distribusi Jumlah Neutrofil berdasarkan Stadium Klinis Kanker Payudara 44
Tabel 5. 6 Proporsi jumlah limfosit pada subjek penelitian 45
Tabel 5. 7 Distribusi Jumlah Limfosit berdasarkan Stadium Klinis Kanker Payudara 45
Tabel 5. 8 Proporsi rasio neutrofil limfosit pada subjek penelitian 46
Tabel 5. 9 Distribusi Rasio Neutrofil Limfosit berdasarkan Stadium Klinis Kanker Payudara 46
Tabel 5. 10 Uji Korelasi Spearman Rasio Neutrofil Limfosit terhadap Stadium Klinis Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo..... 47

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hasil penelitian menunjukkan bahwa 1 dari 5 pria maupun wanita di dunia berpotensi mengembangkan penyakit kanker dan 1 dari 11 wanita meninggal akibat kanker. Penelitian yang dilakukan berdasarkan data tahun 2020 dari GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory),* sebuah badan penelitian yang merupakan bagian dari Badan Kesehatan Dunia menyebutkan bahwa kanker payudara telah menggantikan posisi kanker paru-paru menjadi jenis kanker yang paling sering didiagnosis secara global. Di tahun 2020, kanker payudara menyumbang 1 dari 8 diagnosa kanker dengan total 2,3 juta kasus baru dari gabungan kedua jenis kelamin. Selain itu, kanker payudara adalah penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita dan menempati urutan kelima pada kematian akibat kanker secara umum. Penelitian tersebut juga menyebutkan diperkirakan ada 10 juta kematian akibat kanker secara global di tahun 2020, dengan 58,3% terjadi di Asia (Sung et al., 2021). Dalam sebuah studi yang dilakukan para peneliti dari *International Agency for Research on Cancer* (IARC) yang dipublikasikan dalam jurnal "*The Breast"* diprediksikan bahwa pada tahun 2040 jumlah kasus baru akan meningkat menjadi sekitar 3 juta kasus per tahun atau mengalami peningkatan 40% dari tahun 2020. Sehubungan dengan itu, angka kematian diperkirakan juga akan meningkat lebih dari 50% dari 685.000 kematian di tahun 2020 menjadi 1 juta di tahun 2040. (Arnold et al., 2022)

Tidak hanya terjadi secara global, dalam artikel yang dipublikasi oleh Kementrian Kesehatan Indonesia pada bulan Februari 2020 lalu juga disebutkan bahwa kanker payudara menempati urutan pertama terkait jumlah kanker terbanyak di Indonesia dan menjadi salah satu penyumbang kematian pertama akibat kanker di negara ini. Hasil yang sama juga ditemukan pada tahun 2008 bersumber dari Sistem Informasi Rumah Sakit di tahun tersebut yakni kanker payudara (18,4%) menempati urutan pertama pada data pasien rawat inap di seluruh rumah sakit di Indonesia (Prasetyo et al., 2015). Menurut data dari

GLOBOCAN tahun 2020, jumlah kasus baru kanker payudara di Indonesia mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia. Sementara itu, untuk jumlah kematiannya mencapai lebih dari 22 ribu jiwa kasus. Padahal sekitar 43% kematian akibat kanker di Indonesia bisa dihindari apabila pasien rutin melakukan deteksi dini dan menghindari faktor risiko penyebab kanker. Selain angka kejadian dan kematian yang cukup tinggi, penanganan pasien kanker yang terlambat menyebabkan beban pembiayaan yang kian membengkak. Pada periode 2019-2020, pengobatan kanker telah menghabiskan pembiayaan BPJS kurang lebih 7,6 triliun rupiah. Oleh karena itu, diagnosis dini yang berfokus pada kesadaran diri dan peningkatan akses ke diagnosis dan pengobatan yang berkualitas adalah elemen penting dalam kanker payudara. (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Meskipun inflamasi bukanlah penyebab langsung dari kanker. Namun inflamasi yang berlangsung secara kronik diketahui memiliki peran di setiap tahapan karsinogenesis karena berperan dalam memicu mutasi genetik atau perubahan epigenetik, inisiasi tumor, bahkan progresi dan metastasis tumor (Aggarwal & Gehlot, 2009). Sehubungan dengan adanya pengaruh respons inflamasi tubuh terhadap perkembangan dan terapi kanker, beberapa parameter inflamasi telah dikaitkan dengan prediksi hasil atau prognosis pada pasien kanker salah satunya adalah dengan menghitung rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR). Rasio ini diperoleh dengan membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit dalam sampel darah pasien. Kelebihan NLR sebagai marker inflamasi dibandingkan parameter inflamasi lainnya yaitu bersifat sederhana, lebih hemat biaya, serta mudah dihitung dan diukur. Pengukuran NLR dapat dilakukan menggunakan hasil tes darah rutin yang mencatat jumlah neutrofil dan limfosit, sehingga tidak memerlukan tes tambahan dan prosedur yang rumit. Kemudian pengukuran jumlah neutrofil dan limfosit dalam darah termasuk dalam panel pemeriksaan darah rutin yang tersedia di banyak laboratorium. Oleh karena itu, NLR mudah diakses dan dapat diukur secara rutin pada pasien. Selain itu, NLR dianggap lebih stabil dan dapat mencerminkan keseimbangan antara respon neutrofil yang menginisiasi respon tubuh terhadap inflamasi dan

limfosit yang merepresentasikan komponen protektif terhadap inflamasi yang keduanya ada pada kanker (Azab et al., 2012).

NLR merupakan suatu marker yang mudah diukur namun belum banyak diketahui perannya. Dalam studi yang dilakukan Keramati et al., (2017) di Iran mengenai rasio neutrofil limfosit pada pasien dengan kanker payudara, peningkatan NLR berkorelasi dengan angka kematian. Selain itu, rasio ini menunjukkan perbedaan yang signifikan pada berbagai stadium kanker payudara, dimana semakin lanjut stadium kanker payudara nilai NLR akan semakin tinggi. Studi tersebut menyebutkan bahwa dengan peningkatan NLR, angka yang menunjukkan tingkat penyebaran kanker ke kelenjar getah bening juga meningkat. Sayangnya, belum ada perbedaan signifikan yang ditemukan antara NLR dengan usia penderita dan ukuran tumor. Hasil dari penelitian tentang topik ini juga masih bervariasi tergantung pada metodologi penelitian dan karakteristik dari populasi yang diteliti.

Karena masih menjadi topik kontroversial, hubungan antara rasio neutrofil-limfosit terhadap stadium kanker payudara sampai saat ini masih memerlukan lebih banyak penelitian untuk memperjelas hubungan di antara kedua variabel tersebut. Oleh sebab itu, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai hubungan antara rasio neutrofil limfosit dan stadium klinis pada penderita kanker payudara di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Periode Januari – Desember 2022.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah "Bagaimana Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit dan Stadium Klinis Pada Penderita Kanker Payudara di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Periode Januari – Desember 2022?"

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dan stadium klinis pada penderita kanker payudara di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo periode Januari – Desember 2022.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini antara lain :

1. Mengetahui gambaran karakteristik penderita kanker payudara berdasarkan usia di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo periode Januari – Desember 2022
2. Mengetahui gambaran karakteristik penderita kanker payudara berdasarkan jenis kelamin di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo periode Januari – Desember 2022
3. Mengetahui gambaran kadar neutrofil perifer pada penderita kanker payudara di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo periode Januari – Desember 2022
4. Mengetahui gambaran kadar limfosit perifer pada penderita kanker payudara di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo periode Januari – Desember 2022
5. Mengetahui gambaran NLR pada stadium klinis penderita kanker payudara di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo periode Januari – Desember 2022
6. Menilai hubungan NLR dan stadium klinis penderita kanker payudara di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo periode Januari – Desember 2022

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Aspek Pengembangan Ilmu

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara rasio neutrofil limfosit dan stadium klinis pada penderita kanker payudara.

1.4.2 Aspek Aplikasi

1. Menambah informasi bagi peneliti mengenai rasio neutrofil limfosit dan hubungannya dengan stadium klinis kanker payudara.
2. Menjadi salah satu bentuk pengaplikasian dari ilmu yang telah diperoleh peneliti pada saat kuliah dalam bentuk penelitian.

3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran awal tentang kemungkinan hubungan antara rasio NLR dan stadium klinis kanker payudara dan dapat menjadi acuan atau bahan referensi bagi penelitian selanjutnya.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Payudara

Payudara terbentuk dari kelenjar Mamma (*Glandula mammaria*) dan stroma jaringan ikat yang mengandung jaringan lemak. Saluran kelenjar susu bermuara pada puting yang berbentuk kerucut (*Papilla mammaria*, sering juga disebut *Mamilla*), yang terletak di tengah areola yaitu area berpigmen gelap. Dasar payudara perempuan dewasa terletak di garis midklavikular di antara tulang rusuk ke-2 dan ke-6 dan melekat pada otot pectoralis major, serratus anterior, dan obliquus externus abdominis. Payudara dihubungkan dengan fascia dada (fascia pectoralis) dan fascia lain yang berdekatan (Fascia axillaris dan Fascia abdominis superficialis) oleh jaringan ikat longgar. Khususnya di daerah kranial, payudara difiksasi oleh berkas jaringan ikat tambahan (ligamentum suspensoria mammaria, disebut sebagai *ligament cooper*) yang menjalar ke dalam ke kulit. (Schunke M et al., 2013)

Kelenjar susu terdiri dari 15 sampai 20 lobus. Di setiap lobus terdapat beberapa kompartemen yang lebih kecil disebut lobulus, yang terdiri dari kelompok kelenjar penghasil susu disebut alveoli. Kontraksi sel mioepitelial yang mengelilingi alveoli membantu mendorong susu ke serangkaian tubulus sekunder dan kemudian ke saluran susu. Di dekat puting susu, saluran susu melebar sedikit membentuk sinus yang disebut sinus laktiferus. Setiap saluran laktiferus kemudian membawa susu dari masing-masing lobus ke luar. (Tortora & Derrickson, 2017)

2.2 Fisiologi Payudara

Payudara mengalami perubahan yang dipengaruhi oleh hormon. Perubahan payudara perempuan dimulai dari masa hidup anak melalui masa pubertas, lalu masa fertilitas sampai menopause. Perkembangan ini dirangsang oleh hormon estrogen (estradiol) yang berasal dari siklus seks bulanan perempuan, estrogen yang merangsang pertumbuhan kelenjar mammae payudara dan deposit lemak membentuk massa payudara. Proliferasi asinus (alveoli) pada ujung ab-areolar ductus merupakan hasil kerja gabungan dan

sinergis antara estrogen dan progesteron. Pembelahan dan diferensiasi sel yang terjadi pada jaringan payudara dipengaruhi oleh regulator parakrin seperti insulin-like growth factors, epidermal growth factor dan transforming growth factor beta. (Ellis & Mahadevan, 2013)

Perubahan payudara juga terjadi selama kehamilan dan menyusui. Pada masa kehamilan, payudara membesar karena epitel duktus lobus dan duktus alveolus berproliferasi. Pada kehamilan 5-8 minggu terjadi pembesaran payudara yang sangat nampak disertai dengan hiperpigmentasi dari putih areolar. Perubahan payudara saat menyusui dikarenakan produksi hormon prolaktin dari hipofisis anterior yang memicu laktasi (Sjamsuhidajat, 201 C.E.).

Permulaan menopause dikaitkan dengan penurunan alami dan tajam dalam produksi estrogen dan progesteron tubuh. Kurangnya stimulasi hormonal ini menyebabkan penurunan progresif jumlah jaringan kelenjar di payudara, dan peningkatan jaringan lemak secara bersamaan. Konsekuensi penurunan kepadatan jaringan membuat jaringan payudara lebih sesuai untuk pemeriksaan mamografi. Karena alasan inilah deteksi neoplasma dengan mamografi lebih mudah pada wanita menopause atau perimenopause daripada pada wanita muda premenopause (Ellis & Mahadevan, 2013).

2.3 Kanker Payudara

2.3.1 Definisi

Menurut definisi dari Organisasi Kesehatan Dunia, kanker adalah penyakit yang bisa muncul di hampir semua organ dan jaringan pada tubuh ketika sel-sel abnormal tumbuh tak terkendali, melampaui batas normal untuk menyerang bagian tubuh sekitarnya dan/atau menyebar ke organ lain. Sementara menurut Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, Kanker Payudara (KPD) merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya (Kesehatan et al., n.d.)

2.3.2 Faktor Resiko

Penyebab kanker payudara tidak dapat dijelaskan oleh satu agen etiologi saja melainkan dipandang sebagai hasil dari akumulasi kerusakan selama bertahun-tahun pada sel-sel di dalam payudara. Ada banyak faktor yang meningkatkan kemungkinan timbulnya kanker payudara. Faktor-

faktor tersebut dapat dibagi menjadi faktor yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Beberapa contoh faktor risiko yang tidak dapat diubah yaitu usia, riwayat keluarga, menstruasi di usia dini, dan menopause yang terlambat. Sedangkan obesitas pascamenopause, penggunaan terapi sulih hormon, konsumsi alkohol, dan aktivitas fisik yang rendah adalah contoh faktor risiko yang dapat diubah. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019)

Tabel 2.1 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi

		Protektif	Predisposisi	Kontroversial
Demografis	Jenis kelamin wanita		✓	
	Usia		✓	
	Golongan darah			✓
Reproduksi	Usia menarche			✓
	Usia menopause yang terlambat		✓	
	Kehamilan jangka penuh	✓		
	Abortus			✓
	Siklus menstruasi ovulasi	✓		
	Ciri-ciri kehamilan	✓	✓	
Hormonal	Metode kontrasepsi hormonal		✓	
	Obat perangsang ovulasi			✓
	Terapi hormone pascamenopause		✓	
Turun temurun	Faktor genetic		✓	
	Riwayat keluarga positif kanker payudara		✓	
Terkait payudara	Durasi laktasi lebih pendek	✓		
	Kepadatan payudara lebih banyak			✓

	Gangguan payudara jinak		✓	
Gaya hidup	Obesitas dan kelebihan berat badan		✓	
	Konsumsi alcohol		✓	
	Merokok		✓	
	Kopi			✓
	Diet		✓	
	Lebih banyak aktivitas fisik	✓		
	Vitamin D	✓		
	Durasi tidur			✓
Yang lain	Polusi udara		✓	
	Kerja malam		✓	
	Status sosial ekonomi		✓	
	Diabetes		✓	
	Radiasi		✓	

(Momenimovahed & Salehiniya, 2019)

a. Usia

Usia kronologis merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker. Hal ini didukung oleh tingkat kejadian kanker payudara yang mengalami peningkatan signifikan seiring bertambahnya usia dan mencapai puncak pada usia menopause kemudian secara bertahap menurun atau tetap konstan (Kim et al., 2015). Sedangkan pada wanita yang lebih muda atau di bawah umur 40 tahun, insidensi kanker payudara lebih jarang namun muncul dalam ukuran yang lebih besar, stadium lanjut, ada metastasis ke kelenjar getah bening, dan biasanya ketahanan hidupnya lebih lemah. (Hussein A. Assi et al., 2013). Pada prinsipnya, ada dua perspektif mengenai usia, yaitu usia kronologis dan usia biologis. Usia kronologis adalah perhitungan usia yang dimulai dari saat kelahiran seseorang sampai dengan waktu penghitungan usia sementara umur biologis adalah umur seseorang sesuai fungsi organ - organnya. Meskipun usia kronologis dapat dihubungkan

langsung untuk memprediksi risiko kanker, setiap individu mengalami perubahan biologis pada tingkat yang berbeda yang mengakibatkan usia kronologis suatu individu berbeda dengan usia biologisnya. Hal ini didukung oleh beberapa penelitian yang menunjukkan hubungan yang tidak konsisten antara usia kronologis dengan risiko kanker payudara. Usia biologis dapat diukur menggunakan tes biokimia yang didasarkan pada kadar DNA metilasi yang disebut sebagai jam epigenetik. Perbedaan antara usia epigenetik dan usia kronologis disebut sebagai percepatan usia epigenetik. Berdasarkan studi kohort yang dilakukan terhadap 2.764 orang perempuan dapat disimpulkan bahwa setiap percepatan 5 tahun dalam usia biologis berhubungan dengan 15% peningkatan risiko kanker payudara (Kresovich et al., 2019).

b. Gender

Pada dasarnya, wanita lebih rentan terkena kanker payudara dibandingkan pria. Kanker payudara pada pria hanya menyumbang sekitar 1% dari semua kanker payudara dan sebagian besar merupakan tipe reseptor estrogen positif (Giordano, 2018).

c. Faktor reproduksi

Korelasi antara faktor reproduksi dengan kanker payudara berkaitan dengan pengaruh hormon ovarium yang dimulai pada usia pubertas dan berlanjut selama siklus bulanan, dan hormon ini juga dipengaruhi oleh jumlah kehamilan dan akhirnya menurun pada menopause (Thakur et al., 2017)

- Usia menarche

  Pada penelitian kohort prospektif yang dilakukan pada anak perempuan dengan riwayat keluarga menderita kanker payudara di Amerika Serikat disimpulkan bahwa wanita dengan riwayat pubertas lebih cepat dapat meningkatkan kerentanan terhadap karsinogenensis payudara. Usia thelarche atau menarche yang lebih cepat merupakan salah satu faktor risiko dari kanker payudara. Thelarche adalah fase mulainya perkembangan tanda seks sekunder termasuk pertumbuhan payudara. Fase ini juga disebut sebagai

penanda mulainya masa pubertas pada sebagian besar perempuan dan rata-rata terjadi pada anak umur 10 tahun atau dalam rentang 8-13 tahun. Hormon yang berperan dalam pertumbuhan payudara di masa pubertas adalah estrogen dan insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Secara histologis di masa ini terjadi proliferasi sel payudara yang cepat, termasuk percabangan ductus dan pembentukan tunas ujung terminal yang nantinya akan berdiferensiasi menjadi unit lobular ductal termal, struktur di dalam payudara tempat sebagian besar kanker berasal (Goldberg et al., 2020). Masa pubertas yang lebih awal dapat meningkatkan risiko kanker karena memperpanjang masa sel payudara berproliferasi dengan cepat yang membuat sel lebih rentan terhadap mutasi DNA. Penelitian di atas sejalan dengan penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang dimana wanita yang mengalami menarche dini atau di bawah 12 tahun berisiko 2,638 kali lebih tinggi mengalami kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang tidak mengalami menarche dini (Cici Priyatin et al., n.d.). Sehingga dapat disimpulkan rentang waktu antara fase thelarche dan menarche dianggap relevan secara biologis dengan risiko kanker payudara karena sebagian besar perkembangan duktus terjadi selama masa ini (Goldberg et al., 2020).

- Usia menopause

Usia menopause di atas 50 tahun dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Hasil studi kasus kontrol juga menegaskan hubungan antara usia menopause yang lebih tua dan kejadian kanker payudara. (Thakur et al., 2017)

- Frekuensi kehamilan dan usia melahirkan

Risiko kanker payudara menurun seiring dengan meningkatnya jumlah paritas. Dalam studi kasus-kontrol, usia yang lebih tua selama persalinan pertama adalah faktor risiko terpenting untuk kanker payudara, dengan risiko relatif lebih dari enam kali. Sebuah peneltian menunjukkan bahwa setiap persalinan mengurangi risiko kanker PR+ dan ER+ hingga 10%. Sementara, wanita yang

persalinan pertama kalinya di usia lebih tua mengalami peningkatan 27% risiko terkena kanker payudara. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa kanker payudara lebih mungkin terjadi pada wanita nullipara dibandingkan wanita yang memiliki lebih dari tiga anak. Namun, berdasarkan hasil studi kasus kontrol, memiliki lebih dari lima kehamilan cukup bulan juga bisa dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019)

- Ciri-ciri kehamilan

Dalam sebuah penelitan, risiko berkembangnya kanker payudara meningkat pada kelahiran kembar. Hasil berbagai penelitian menunjukkan peran protektif preeklamsia pada kanker payudara yang disebabkan oleh penurunan kadar hormon estrogen dan IGF-1 dan peningkatan kadar protein pengikat IGF-1, hCG, dan AFP. Hasil studi kasus kontrol menunjukkan hubungan terbalik antara mual dan muntah selama kehamilan dan risiko terkena kanker payudara. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019)

d. Faktor hormonal

Peranan pil kontrasepsi dalam kejadian kanker payudara telah dikemukakan dalam berbagai penelitian. Berdasarkan hasil studi kasus kontrol, penggunaan pil kontrasepsi oral dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Sementara itu, peningkatan risiko kanker payudara berkurang 5-10 tahun setelah penghentian kontrasepsi hormonal. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019) Sementara itu, hasil studi kasus-kontrol menunjukkan bahwa penggunaan obat perangsang ovulasi selama lebih dari 6 bulan meningkatkan risiko berkembangnya kanker payudara. Namun, temuan ini tidak dikonfirmasi dalam penelitian lain. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019)

Analisis ulang terhadap 51 studi epidemiologi menunjukkan bahwa risiko berkembangnya kanker payudara meningkat dengan penggunaan terapi penggantian hormon, dan risiko ini meurun setelah penghentian

penggunaan HRT dan berkurang setelahnya. Risiko lebih tinggi pada mereka yang menggunakan metode kombinasi estrogen-progesteron. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019)

e. Faktor keturunan

Meskipun beberapa faktor genetik berkontribusi terhadap kejadian kanker payudara, namun sekitar 40% kasus kanker payudara herediter terjadi akibat mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 yang diturunkan melalui metode autosomal dominan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 55%-65% pembawa BRCA1 dan 45% pembawa BRCA2 berkembang menjadi kanker payudara pada usia 70 tahun. Berdasarkan studi kohort prospektif, risiko kanker payudara kumulatif pada usia 80 tahun adalah 72% pada pembawa mutasi BRCA2. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di RSUP dr. Kariadi Semarang menunjukkan genetik dan riwayat keluarga merupakan faktor risiko yang paling berpengaruh dengan Odds Rasio sebesar 6,938 yang berarti wanita dengan keluarga yang berhubungan darah akan memiliki risiko mengalami kanker payudara sebesar 9,938 kali lebih besar dibandingkan wanita yang tidak memiliki riwayat keluarga menderita penyakit kanker payudara. (Cici Priyatin et al., n.d.)

f. Faktor yang berhubungan dengan payudara

Menyusui merupakan faktor pelindung terhadap kanker payudara. Berdasarkan hasil berbagai penelitian, lama menyusui berhubungan dengan kanker payudara. Hasil studi kasus kontrol menunjukkan bahwa kombinasi dua faktor protektif (dua atau lebih persalinan dan laktasi selama lebih dari 13 bulan) dapat mengurangi risiko terkena kanker payudara hingga 50%. Selain itu, menyusui dapat dikaitkan dengan perbaikan dalam prognosis dan penurunan tingkat kekambuhan dan peningkatan tingkat kelangsungan hidup di antara pasien kanker payudara. Kemudian, sebuah studi penelitian meta-analisis pasien dengan periode densitas payudara tinggi dalam waktu lebih lama atau dengan peningkatan densitas payudara dari waktu ke waktu, berisiko lebih tinggi untuk mengakumulasi perubahan genetik yang signifikan untuk karsinogenesis, sedangkan pasien dengan penurunan densitas payudara dari waktu ke waktu memiliki periode densitas payudara

tinggi yang lebih pendek dan pada akhirnya akumulasi perubahan genetiknya lebih rendah. Perubahan genetik semacam itu dapat dilihat tidak hanya pada genom inti tetapi juga pada genom mitokondria. Selain itu densitas payudara yang lebih tinggi juga dapat mempersulit diagnosis tumor saat pemeriksaan mammogram. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019)

Wanita dengan riwayat *carcinoma in citu* atau kanker payudara non-invasif seperti *ductal carcinoma in situ* (DCIS) dan *lobular carcinoma in situ* (LCIS) besar kemungkinan akan berkembang menjadi jenis kanker invasif yang bersifat ganas apabila tidak segera ditangani. Selain itu, penderita kanker payudara yang sudah menjalani pengobatan memiliki kemungkinan menderita kanker kedua, yang tidak berhubungan dengan kanker pertama dan lebih sering terjadi di payudara kontralateral. Kanker tersebut diistilahkan sebagai *secondary primary breast cancer*. (Maxwell et al., 2018; Ricceri et al., 2015)

g. Faktor gaya hidup

Obesitas adalah masalah kesehatan masyarakat yang sangat lazim dan secara konsisten dikaitkan dengan berbagai penyakit termasuk kanker payudara. Menurut WHO seseorang dikatakan mengalami kelebihan berat badan bila Indeks Massa Tubuh (IMT) lebih besar atau sama dengan 30 kg/m^2. Obesitas dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara pada wanita pasca menopause terutama kanker payudara subtipe HER2 positif dan *triple negative* serta ikut memperburuk *outcome* pada semua subtipe kanker payudara. Penelitian meta analisis terbaru menyebutkan terjadi peningkatan kurang lebih 30% risiko terkena kanker payudara pada wanita obesitas dibanding wanita dengan berat badan normal. Patofisiologi yang mendasari hubungan obesitas dan kejadian kanker payudara bersifat kompeks dan masih diteliti. Saat ini penelitian banyak dilakukan terhadap mekanisme yang diduga berperan seperti perubahan kadar adipokin, sirkulasi hormon steroid dan pensinyalan estrogen lokal, sindrom metabolik dan resistensi insulin serta inflamasi jaringan adiposa (Argolo et al., 2018). Penelitian yang dilakukan di Indonesia, wanita yang memiliki riwayat obesitas berisiko 4,5 kali lebih besar terkena kanker payudara dibandingkan

dengan wanita yang tidak memiliki riwayat obesitas. (Cici Priyatin et al., n.d.). Penurunan berat badan juga dikatakan menurunkan risiko kanker payudara baik itu yang didapatkan secara konservatif atau melalui operasi bariatrik. Namun penurunan ini hanya signifikan didapatkan pada studi prospektif dan tidak ditemukan pada studi retrospektif. Hasil ini mendukung pendekatan gaya hidup sehat, di mana mempertahankan olahraga teratur, penurunan berat badan, berhenti merokok, dan pengurangan konsumsi alkohol cenderung mengurangi risiko kanker payudara tanpa perlu berfokus pada waktu atau intensitas aktivitas fisik tertentu. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019). Berdasarkan penelitian metaanalisis yang dilakukan pada 126 penelitian yang meneliti besarnya perlindungan terhadap kanker payudara terkait dengan aktivitas fisik dan penurunan berat badan, dikatakan bahwa olahraga rutin sebelum maupun setelah menopause secara signifikan menurunkan risiko kanker payudara baik pada penelitian prospektif maupun retrospektif. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019)

Kemudian diet dan zat-zat yang kita konsumsi menurut penelitian Momenimovahed & Salehiniya, (2019) juga dikatakan menjadi salah satu faktor yang turut memengaruhi risiko terkena kanker payudara. Hasil studi EPIC menunjukkan bahwa waktu konsumsi alkohol dapat memengaruhi risiko terkena kanker payudara hormon reseptif positif dan hormon reseptor negatif bahkan menjadi lebih tinggi pada mereka yang sudah mengonsumsi alkohol sebelum kehamilan pertama. Kemudian, merokok aktif terutama jika dilakukan oleh wanita pascamenopause dan prenatal berhubungan dengan peningkatan risiko terkena kanker payudara yaitu hubungan dosis-respons yang konsisten antara jumlah tahun merokok sebelum melahirkan pertama dan risiko terkena kanker payudara. Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa risiko terkena kanker payudara meningkat dengan peningkatan total konsumsi daging dan daging yang tidak diproses. Hasil studi prospektif di Eropa tentang kanker dan nutrisi menunjukkan hubungan yang signifikan antara konsumsi lemak jenuh dan risiko berkembangnya kanker payudara. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019). Sementara itu, hasil studi kasus kontrol menunjukkan wanita dengan defisiensi vitamin D

memiliki 27% peningkatan risiko terkena kanker payudara dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar vitamin D25OH serum normal. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019)

h. Faktor risiko lainnya

- Polusi udara

Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan antara polusi udara dengan tingkat kejadian kanker payuda pada wanita Eropa pascamanopause. Kanker payudara lebih banyak terjadi di daerah perkotaan dan daerah dengan tingkat polusi yang tinggi. Hasil sebuah studi kohort di sembilan negara di Eropa juga melaporkan adanya hubungan antara polusi udara dan tingkat kejadian kanker payudara pascamenopause pada wanita Eropa. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019)

- Kerja malam

Hasil sebuah penelitian menunjukkan bahwa bekerja semalaman dikaitkan dengan peningkatan risiko sedang terkena kanker payudara, dan hubungan ini lebih kuat pada wanita yang telah bekerja selama lebih dari 20 tahun. Paparan cahaya buatan di malam hari secara tajam mengurangi tingkat melatonin dan diduga meningkatkan risiko terkena kanker payudara. Pengurangan produksi melatonin ini mengarah pada peningkatan kadar hormon reproduksi seperti estrogen yang berperan dalam perkembangan tumor payudara yang peka terhadap hormon. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa kerja *shift* meningkatkan risiko kanker payudara hingga 48% (Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

- Status sosial ekonomi

Kanker payudara lebih tinggi pada wanita dengan status sosial ekonomi yang lebih tinggi. Hal ini dapat disebabkan oleh efek langsung dari faktor risiko penting seperti kelumpuhan, usia yang lebih tua saat melahirkan pertama kali serta selama menopause. Selain itu, gaya hidup sedentari dan pola makan tinggi lemak pada kelas sosial ini dapat secara langsung dan tidak langsung

mempengaruhi siklus menstruasi perempuan. Di satu sisi, akses ke perawatan dan pencegahan, diagnosis, dan pencegahan kanker payudara juga lebih tinggi pada kelompok wanita tersebut. Tingkat pendidikan dan status pekerjaan juga salah satu variabel sosial ekonomi yang pada akhirnya akan mempengaruhi tingkat kejadian kanker payudara menjadi lebih tinggi. Penelitian tersebut mempercayai bahwa wanita yang bekerja umumnya memiliki pendapatan lebih tinggi dan kebanyakan menggunakan asuransi kesehatan. Sementara itu, pada kelas sosial rendah ditemukan kadar vitamin C, retinol dan beta karoten yang rendah, serta tingkat asupan lemak yang tinggi, yang berhubungan dengan perubahan kadar hormon estrogen dan prolaktin pada kejadian kanker payudara. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019)

- Diabetes

Diabetes dapat mempengaruhi kejadian kanker payudara dengan mengganggu mekanisme biologis atau melalui pengaruhnya terhadap skrining dan pengobatan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa diabetes dikaitkan dengan risiko perkembangan kanker payudara di antara wanita pascamenopause dan mereka yang memiliki BMI lebih tinggi. Temuan meta-analisis mengungkapkan bahwa wanita dengan diabetes (terutama diabetes tipe II) memiliki risiko 20% lebih tinggi terkena kanker payudara dan kontrol HbA1c di bawah 7% dapat memperbaiki *outcome* wanita dengan kanker payudara. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019)

- Radiasi

Sebuat studi kasus kontrol berbasis populasi besar menemukan bahwa risiko berkembangnya kanker payudara pada wanita, yang dihadapkan dengan radiasi karena riwayat pengobatan kanker sebelumnya, skrining atau tuberculosis, atau pemantauan pneumonia memiliki risiko dua sampai tiga kali lebih tinggi terkena kanker payudara. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019)

2.3.3 Diagnosis

Keluhan utama yang biasanya dialami oleh penderita kanker payudara antara lain adanya benjolan di payudara yang cepat membesar dengan atau tanpa rasa sakit. Selain itu dapat disertai dengan *nipple discharge*, retraksi puting susu, krusta, serta kelainan pada kulit, *dimpling*, *peau d'orange*, ulserasi, ataupun venektasi. Selain pada payudara, benjolan juga bisa ditemukan di ketiak pasien yang bisa disertai dengan edema lengan. Sementara pada pasien dengan kanker yang sudah bermetastasis umumnya bisa disertai dengan gejala seperti sakit kepala hebat, muntah proyektil, gangguan penglihatan, penurunan kesadaran, nyeri pada tulang belakang, pelvis dan tungkai, batuk, sesak napas, serta rasa penuh di ulu hati. (Kesehatan et al., n.d.)

Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan status lokalis, regionalis dan sistemik. Biasanya pemeriksaan fisik dimulai dengan menilai kondisi umum pasien, termasuk tanda-tanda vital untuk mengidentifikasi potensi metastasis dan atau kelainan medis sekunder. Selanjutnya, pemeriksaan komprehensif dilakukan untuk mengevaluasi status lokalis dan regionalis. Pemeriksaan ini dilakukan secara sistematis, inspeksi dan palpasi. Inspeksi dilakukan dalam posisi pasien duduk, pakaian atas dan bra dilepas, dan lengan diposisikan di samping, diangkat di atas kepala atau diletakkan di pinggul. Kedua payudara, aksila dan area sekitar klavikula diperiksa untuk mendeteksi tanda-tanda tumor primer dan potensi metastasis di kelenjar getah bening. Kemudian selama palpasi payudara, pasien mengambil posisi terlentang, dengan lengan ipsilateral ditinggikan di atas kepala dan ditopang oleh bantal. Kedua payudara dipalpasi secara sistematis dan menyeluruh baik secara sirkular ataupun radial. Palpasi aksila dilakukan dalam posisi pasien duduk dengan lengan pemeriksa menopang lengan pasien. Selanjutnya dilakukan palpasi daerah infraklavikula dan supraklavikula. Terakhir dilakukan pencatatan hasil pemeriksaan fisik. (Kesehatan et al., n.d.)

Pemeriksaan laboratorium yang dianjurkan adalah pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan kimia darah untuk mengevaluasi perkiraan

metastasis. Selain itu, pemeriksaan penanda tumor dapat dilakukan, dan jika hasilnya tinggi, maka perlu diulang untuk pemantauan lebih lanjut. Pemeriksaan radiologi meliputi mamografi payudara, USG payudara, MRI, CT-SCAN, dan *bone scan*. Mamografi berfungsi sebagai alat skrining, diagnostik, dan follow up/kontrol dalam pengobatan dan biasanya direkomendasikan untuk wanita berusia diatas 35 tahun. Namun, pada wanita dengan jaringan payudara yang lebih padat untuk mendapatkan hasil terbaik mamografi sebaiknya dilakukan pada usia di atas 40 tahun. Pemeriksaan ini idealnya dilakukan antara hari ke-7 dan ke-10 dihitung dari hari pertama masa menstruasi untuk meminimalkan ketidaknyamanan selama kompresi dan memastikan hasil yang optimal. Sementara itu, pemeriksaan USG payudara sangat efektif dalam mendeteksi massa kistik, tetapi tidak direkomendasikan sebagai modalitas skrining. MRI dan CT-SCAN dalam beberapa hal lebih baik daripada mamografi, akan tetapi secara umum tidak digunakan sebagai pemeriksaan skrining karena biayanya yang mahal dan memerlukan waktu pemeriksaan yang lama. MRI dapat dipertimbangkan pada wanita muda dengan payudara padat atau payudara dengan implan dan memiliki risiko tinggi menderita kanker payudara. (Kesehatan et al., n.d.)

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. Pemeriksaan histopatologi merupakan baku emas untuk penentuan suatu jaringan jinak atau ganas dan bisa dilanjutkan dengan pemeriksaan imunohistokimia. Pemeriksaan imunohistokimia adalah metode pemeriksaan menggunakan antibodi sebagai *probe* untuk mendeteksi antigen dalam potongan jaringan ataupun bentuk preparasi sel lainnya. IHK merupakan standar dalam menentukan subtipe kanker payudara dan berperan dalam menentukan prediksi respon terapi sistemik dan prognosis. (Kesehatan et al., n.d.)

2.3.4 Klasifikasi

a. Klasifikasi Kanker Payudara Secara Molukuler

Profiling ekspresi gen telah memberi dampak yang cukup berpengaruh terhadap pengetahuan terhadap biologi kanker payudara selama 15 tahun terakhir. Terdapat pula klasifikasi subtipe kanker payudara berdasarkan molekuler intrinsik kanker payudara yang diidentifikasi melalui analisis *microarray*. Manfaat klasifikasi molekuler yang baru ini untuk memprediksi hasil terapi sehingga memungkinkan prediksi terhadap terapi target baru. (*PERABOI - Panduan Penatalaksanaan Kanker*, 2020)

Tabel 2.2 Pembagian Subtipe Kanker Payudara Secara Molekuler

	Subtipe Molekuler			
Profil Biomolekuler	Luminal A	Luminal B	Her2	Basal like
ER, PR	ER dan/atau PR (+)	ER dan/atau PR (+)	ER (-) dan PR (-)	ER (-) dan PR (-)
HER 2, Ki67	HER 2 (-) Ki 67 <20%	HER 2 (+) atau HER 2 (-) Ki 67 > 20%	HER 2 (+)	HER 2 (-)

Sumber : PERABOI - Panduan Penatalaksanaan Kanker, 2020

b. Klasifikasi Stadium TNM (AJCC 2018)

Stadium kanker adalah suatu pernyataan yang menggambarkan seberapa luas kanker tersebut berkembang dan seringkali dihubungkan dengan seberapa parahnya kanker tersebut. Stadium kanker payudara dikelompokkan menjadi stadium klinis (*clinical stage*) dan stadium patologis (*pathlogic stage*). Stadium klinis berbasis pada pemeriksaan fisik, biopsi, dan pencitraan. Stadium patologis berbasis pada pemeriksaan di atas dan ditambah hasil pembedahan (hasil patologi setelah pembedahan dari spesimen tumor dan kelenjar getah bening).

Penetapan stadium kanker dapat menggunakan berbagai cara tetapi yang paling umum dan aplikatif adalah dengan sistem klasifikasi TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC) edisi 8 tahun 2018. Pengelompokkan stadium secara umum adalah :

- Stadium in situ : Stadium 0
- Stadium dini : Stadium I dan II
- Stadium lanjut lokal : Stadium III
- Stadium lanjut : Stadium IV

Tabel 2.3 Klasifikasi Stadium TNM (AJCC 2018)

Klasifikasi Staging Tumor Primer (Klinis dan Patologi)	
T	**Kriteria T**
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti keberadaan tumor primer
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductus carcinoma in situ / Karsinoma ductal in situ
Tis (LCIS)	Lobular carcinoma in situ
Tis (Paget)	Penyakit paget pada puting payudara yang tidak disertai karsinoma invasif dan/atau carcinoma in situ (DCIS) pada parenkim payudara di bawahnya. Karsinoma payudara disertai dengan penyakit paget dikategorikan berdasarkan ukuran dan karakteristik kanker payudara tersebut dengan tetap mencatat adanya penyakit Paget
T1	Diameter terbesar tumor ≤20 mm
T1mi	Diameter terbesar tumor ≤1 mm
T1a	Diameter terbesar tumor >1 mm, tetapi ≤5 mm (bulatkan menjadi 2 pada hasil pengukuran >1-1,9)
T1b	Diameter terbesar tumor >5 mm, tetapi ≤10 mm
T1c	Diameter terbesar tumor >10 mm, tetapi ≤20 mm pada dimensi terbesar
T2	Diameter terbesar tumor >20 mm, tetapi ≤50 mm

T3	Diameter terbesar tumor >50 mm
T4	Tumor berukuran berapa pun dengan perluasan langsung ke dinding dada dan/atau ke kulit (ulserasi atau nodul kulit). Invasi yang hanya melibatkan dermis saja tidak termasuk ke dalam T4.
T4a	Perluasan ke dinding dada, tidak termasuk invasi yang hanya mengenai m. pectoralis
T4b	Pada kulit, terdapat ulserasi dan/atau nodul satelit makroskopis ipsilateral dan/atau edema (termasuk peau d'orange) yang tidak memenuhi kriteria mastitis karsinomatosa.
T4c	Terdapat kriteria T4a dan T4b sekaligus
T4d	Inflammatory carcinoma / mastitis karsinomatosa
Klasifikasi Staging Kelenjar Getah Bening Secara Klinis (cN)	
N	**Kriteria cN**
cNx*	KGB regional tidak dapat dinilai (misalnya, sudah diangkat)
cN0	Tidak ada metastasis KGB regional (melalui pemeriksaan pencitraan dan pemeriksaan klinis)
cN1	Metastasis ke KGB aksila ipsilateral level I dan II, yang tidak terfiksasi (dengan jumlah satu atau lebih)
cN1m1**	Mikrometastasis (±200 sel, >0,2 mm, tetapi ≤2,0 mm)
cN2	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level I dan II, yang terfiksasi secara klinis atau terfiksasi satu sama lain (matted); **ATAU** Metastasis pada KGB mammaria interna ipsilateral tanpa metastasis KGB aksila
cN2a	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level I dan II yang terfiksasi satu sama lain (matted) atau ke struktur lain
cN2b	Metastasis hanya pada KGB mammaria interna ipsilateral yang terdeteksi secara klinis, tanpa disertai metastasis KGB aksila
cN3	Metastasis pada KGB (jumlah ≥1) infraklavikula (aksila level III) ipsilateral, dengan/tanpa keterlibatan KGB aksila level I dan II; **ATAU**

	Metastasis pada KGB (jumlah ≥1) mammaria interna ipsilateral disertai dengan metastasis KGB aksila level I dan II; **ATAU** Metastasis pada KGB (jumlah ≥1) supraklavikula ipsilateral, dengan/tanpa keterlibatan KGB aksila atau mammaria interna
cN3a	Metastasis pada KGB (jumlah ≥1) infraklavikula ipsilateral
cN3b	Metastasis pada KGB (jumlah ≥1) mammaria interna dan KGB (jumlah ≥1) aksila ipsilateral
cN3c	Metastasis pada KGB (jumlah ≥1) supraklavikula ipsilateral

Keterangan :

- Imbuhan akhir (sn) dan (f) harus ditambahkan pada kategori N untuk menandai metode konfirmasi metastasis. Imbuhan akhir (sn) untuk metastasis yang dikonfirmasi dengan biopsi KGB sentinel, sementara imbuhan akhir (f) untuk BAJAH/biopsi core
- *Kategori cNX hanya digunakan untuk kasus-kasus yang KGB regionalnya sudah pernah diangkat melalui pembedahan atau kasus yang tidak mempunyai dokumentasi pemeriksaan fisik aksila
- **cN1mi jarang digunakan, tetapi bisa dipakai pada kasus-kasus yang biopsi KGB sentinelnya dilakukan sebelum reseksi tumor. Kasus-kasus seperti ini biasanya terjadi pada terapi neoadjuvant

Klasifikasi Staging KGB Secara Patologis

P	**Patologis (pN)**
pNX	KGB regional tidak dapat dinilai (misalnya, sudah pernah diangkat, atau tidak diangkat untuk dipelajari secara patologis)
pN0	Tidak ada metastasis KGB regional yang teridentifikasi atau hanya ada ITC saja
pN0(i+)	Hanya ada ITC saja (kluster sel ganas ≤0,2mm) pada KGB regional (jumlah ≥1)
pN0(mol+)	Temuan molekuler positif menggunakan RT-PCT, tidak ada ITC yang terdeteksi
pN1	Mikrometastasis; atau metastasis pada 1-3 KGB aksila; dan/atau KGB mammaria interna yang negatif secara klinis, disertai

	mikrometastasis atau makrometastasis yang terdeteksi dengan biopsi KGB sentinel
pN1mi	Mikrometastasis (±200 sel, >0,2 mm, tetapi ≤2,0 mm)
pN1a	Metastasis pada 1-3 KGB aksila (minimal 1 metastasis >2,0 mm)
pN1b	Metastasis pada KGB sentinel mammaria interna ipsilateral, dengan mengabaikan ITC
pN1c	Kombinasi pN1a dan pN1b
pN2	Metastasis pada 4-9 KGB aksila; atau KGB mammarya interna ipsilateral yang positif berdasarkan pencitraan, tanpa disertai metastasis KGB aksila
pN2a	Metastasis pada 4-9 KGB aksila (minimal 1 deposit tumor >2,0 mm)
pN2b	Metastasis pada KGB mammaria interna yang terdeteksi secara klinis, dengan/tanpa konfirmasi mikroskopis; dengan KGB aksila yang negative secara patologis
pN3	Metastasis pada ≥10 KGB aksila; **ATAU** Metastasis pada KGB infraklavikula (aksila level III); **ATAU** KGB mammaria interna ipsilateral yang positif berdasarkan pencitraan, disertai dengan adanya ≥1 KGB aksila level I dan II yang positif; **ATAU** Metastasis pada >3 KGB aksila, disertai mikrometastasis atau makrometastasis yang terdeteksi melalui biopsi KGB sentinel pada KGB mammaria interna ipsilateral yang negatif secara klinis; **ATAU** Metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral
pN3a	Metastasis pada ≥10 KGB aksila (minimal 1 deposit tumor >2,0 mm); **ATAU**

	Metastasis ke KGB infraklavikula (KGB aksila level III)
pN3b	pN1a atau pN2a disertai cN2b (KGB mammaria interna yang positif berdasarkan pencitraan); **ATAU** pN2a disertai pN1b
pN3c	Metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral
Keterangan : - Imbuhan akhir (sn) dan (f) harus ditambahkan pada kategori N untuk menandai metode konfirmasi metastasis. Imbuhan akhir (sn) untuk metastasis yang dikonfirmasi dengan biopsi KGB sentinel, sementara imbuhan akhir (f) untuk BAJAH/biopsi core. Konfirmasi tersebut dilakukan tanpa reseksi KGB lebih lanjut - ITC = isolated tumor cells clusters, RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction.	
Klasifikasi Staging Metastasis Jauh	
M	**Kriteria M**
M0	Tidak terdapat bukti klinis atau radiografi akan adanya metastasis jauh
	Tidak terdapat bukti klinis atau radiografi akan adanya metastasis jauh pada seorang pasien yang tidak menunjukkan gejala atau tanda metastasis, tetapi pasien tersebut mempunyai sel-sel tumor atau deposit tumor ≤0,2 mm di dalam sirkulasi darah, sumsum tulang, atau jaringan KGB non-regionalnya yang terdeteksi secara mikroskopis atau melalui tekik molekuler.
cM1	Metastasis jauh yang terdeteksi secara klinis atau pemeriksaan radiografi
pM1	Metastasis pada organ jauh yang terbukti melalui teknik histologis apa pun; atau jika ada pada KGB non-regional, metastasisnya >0,2 mm

Sumber : Amin MB et al., 2018

Tabel 2.4 Pengelompokan stadium anatomis

Kelompok Staging	T	N	M
0	Tis, paget disease	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T apa pun	N3	M0
IV	T apa pun	N apa pun	M1

Sumber : Amin MB et al., 2018

c. Derajat Histologis Kanker Invasif (modifikasi Nottingham pada sistem klasifikasi derajat Scarff-Bloom-Richardson [SBR])

Tabel 2.5 Derajat Histologis Kanker Invasif

G	Definis G
G	Derajat tidak dapat dinilai

Gx	Derajat histologis kombinasi rendah (favourable); skor SBR 3-5
G1	Derajat histologis kombinasi sedang (moderately favourable); skor SBR 6-7
G2	Derajat histologis kombinasi tinggi (unfovarable); skor SBR 8-9

Sumber : PERABOI - Panduan Penatalaksanaan Kanker, 2020

2.3.4.1. Tipe Histopatologis

Tabel 2.6 Tipe Histopatologis

Karsinoma In situ • Karsinoma ductal in situ • Penyakit paget
Karsinoma Invasif • Not otherwise specified (NOS) • Duktal • Inflamatori/mastitis karsinomatosa • Meduler, NOS • Meduler dengan stroma limfoid • Mucinous • Papiler (didominasi pola mikropapiler) • Tubular • Lobular • Penyakit Paget dan infiltrative • Undifferentiated • Sel skuamosa • Kistik adenoid • Sekretori • Kribriformis

Sumber : PERABOI - Panduan Penatalaksanaan Kanker, 2020

2.3.5 Penatalaksanaan

Terapi pada kanker payudara harus didahului dengan diagnosa yang lengkap dan akurat, termasuk penetapan stadium. Karena terapi pada kanker payudara sangat ditentukan oleh luasnya penyakit atau stadium dan ekspresi dari agen biomolekuler atau biomolekuler-signaling. Terapi pada kanker payudara selain mempunyai efek terapi yang diharapkan, juga mempunyai beberapa efek yang tak diinginkan (*adverse effect*), sehingga sebelum pemberian terapi harus dipertimbangkan untung ruginya dan setiap tujuan, komplikasi serta efek samping dari tindakan yang akan dilakukan harus dikomunikasikan kepada pasien dan keluarga. Selain itu harus mempertimbangkan faktor usia, komorbid, *evidence-based*, *cost effective*, dan kapan menghentikan seri pengobatan sistemik. Terapi utama pada *solid tumor* atau kanker padat adalah dengan pembedahan, sedangkan terapi non-bedah yang dapat dilakukan adalah terapi radiasi, kemoterapi, terapi hormon, terapi target, imunoterapi dan terapi komplementer. Selain itu ada keadaan-keadaan khusus yang membuat kanker payudara memerlukan terapi tersendiri seperti keganasan pada usia ekstrem, laki-laki, kehamilan, phyllodes, dan penyakit paget. (*Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara | PERABOI*, 2014)

2.4 Neutrofil

2.4.1 Nilai Normal

Segment : 36% - 73% SI unit : 0,36-0,73

Bands : 0%-12% SI unit : 0,00 – 0,12

(Kemenkes, 2011)

2.4.2 Deskripsi

Dari beberapa jenis sel darah putih, neutrofil adalah jenis leukosit yang paling banyak jumlahnya. Peran utama neutrofil adalah sebagai pertahanan terhadap invasi mikroba melalui mekanisme fagositosis. Sel ini memegang peranan penting dalam kerusakan jaringan yang berkaitan dengan penyakit noninfeksi seperti artritis rheumatoid, asma dan radang perut (Kemenkes, 2011).

2.4.3 Implikasi Klinik

a. Neutrofilia yaitu peningkatan persentase neutrofil yang dapat disebabkan oleh infeksi bakteri, infeksi parasit, gangguan metabolit, perdarahan dan gangguan myeloproliferative.
b. Neutropenia yaitu penurunan persentase neutrofil yang dapat disebabkan oleh penurunan produksi neutrofil, peningkatan kerusakan sel, infeksi bakteri, infeksi virus, penyakit hematologik, gangguan hormonal dan infeksi berat.
c. *Shift to left* atau peningkatan *bands* (sel belum dewasa) terjadi ketika neutrofil muda dilepaskan ke dalam sirkulasi. Hal ini disebabkan oleh infeksi, obat kemoterapi, gangguan produksi sel (leukemia) atau perdarahan.
d. *Shift of to the right* atau peningkatan *segment* (sel dewasa) terjadi pada penyakit hati, anemia megaloblastik karena kekurangan B12 dan asam folat, hemolisis, kerusakan jaringan, operasi, obat (kortikosteroid).
e. Peningkatan jumlah neutrofil berkaitan dengan tingkat keganasan infeksi.
f. Derajat neutrofilia sebanding dengan jumlah jaringan yang mengalami inflamasi.
g. Jika peningkatan neutrofil lebih besar daripada peningkatan sel darah merah total mengindikasikan infeksi yang berat.
h. Pada kasus kerusakan jaringan dan nekrosis (seperti: kecelakaan, luka bakar, operasi), neutrofilia terjadi akibat peningkatan zat neutrofilik atau mekanisme lain yang belum diketahui. (Kemenkes, 2011)

2.4.4 Faktor Pengganggu

a. Kondisi fisiologi seperti stres, senang, takut, marah, olahraga secara sementara menyebabkan peningkatan neutrofil
b. Wanita yang melahirkan dan menstruasi dapat terjadi neutrofilia

c. Pemberian steroid : puncak neutrofilia pada 4 hingga 6 jam dan kembali normal dalam 24 jam (pada infeksi parah, neutrofilia tidak terjadi) .
d. Paparan terhadap panas atau dingin yang ekstrim.
e. Umur :
    - Anak-anak merespon infeksi dengan derajat leukositosis neutrofilia yang lebih besar dibandingkan dewasa
    - Beberapa pasien lanjut umur merespon infeksi dengan derajat neutrofil yang lemah, bahkan ketika terjadi infeksi parah
f. Resistensi
    - Orang pada semua kisaran umur dalam kondisi kesehatan lemah tidak merespon dengan neutrofilia yang bermakna
g. Myelosupresif kemoterapi (Kemenkes, 2011)

2.4.5 Hal Yang Harus Diwaspadai

Agranulositosis (ditandai dengan neutropenia dan leukopenia) sangat berbahaya dan sering berakibat fatal karena tubuh tidak terlindungi terhadap mikroba. Pasien yang mengalami agranulositosis harus diproteksi terhadap infeksi melalui teknik isolisasi terbalik dengan penekanan pada teknik pencucian tangan. (Kemenkes, 2011)

2.5 Limfosit

2.5.1 Nilai Normal

Nilai normal limfosit adalah 15% - 45%. (Kemenkes, 2011)

2.5.2 Deskripsi

Limfosit adalah salah satu jenis sel darah putih yang jumlahnya kedua terbanyak setelah neutrofil. Sel ini berukuran kecil dan memiliki kemampuan untuk berpindah ke daerah inflamasi pada tahap awal maupun akhir dari proses inflamasi. Limfosit juga berperan penting dalam respon imun seluler tubuh. Sebagian besar populasi limfosit terdapat di dalam limfa, jaringan limfatikus dan nodus limfa. Hanya sekitar 5% dari total limfosit yang beredar dalam sirkulasi darah. (Kemenkes, 2011)

2.5.3 Implikasi Klinik

a. Limfositosis dapat terjadi pada penyakit virus, penyakit bakteri dan gangguan hormonal
b. Limfopenia dapat terjadi pada penyakit Hodgkin, luka bakar dan trauma.
c. Virosites (*limfosit stres, sel tipe Downy, limfosit atipikal*) adalah tipe sel yang dapat muncul pada infeksi jamur, virus dan paratoksoid, setelah transfusi darah dan respon terhadap stres
d. Perubahan bentuk limfosit dapat digunakan untuk mengukur histokompabilitas.
e. Jumlah absolut limfosit < 1000 menunjukkan *anergy*.(Kemenkes, 2011)

2.5.4 Faktor Pengganggu

a. Limfositosis pada pediatri merupakan kondisi fisiologis pada bayi baru lahir yang meliputi peningkatan sel darah putih dan limfosit yang nampak tidak normal yang dapat keliru dengan keganasan sel
b. Olahraga, stres emosional dan menstruasi dapat menyebabkan peningkatan limfositosis (Kemenkes, 2011)

2.5.5 Hal Yang Harus Diwaspadai

Penurunan limfosit < 500/mm3 menunjukkan pasien dalam bahaya dan rentan terhadap infeksi, khususnya infeksi virus. Harus dilakukan tindakan untuk melindungi pasien dari infeksi (Kemenkes, 2011).

2.6 Hubungan antara Inflamasi dengan Karsinoma

Inflamasi akut adalah respon terhadap perubahan yang disebabkan oleh patogen atau gangguan fisik atau kimia, yang berfungsi untuk menghilangkan sumber kerusakan dan mengembalikan homeostasis ke jaringan yang terkena. Namun, peradangan kronis memicu kejadian seluler yang dapat mendorong transformasi sel ganas dan karsinogenesis. Beberapa mediator inflamasi, seperti TNF-α, IL-6, TGF-β, dan IL-10, telah terbukti berpartisipasi dalam inisiasi dan perkembangan kanker. Keterkaitan antara inflamasi dan kanker dicetuskan pertama kali di tahun 1863 oleh Rudolf Virch setelah mengamati bahwa pasien

kanker menunjukkan neutrofilia yang berkelanjutan disertai dengan limfositopenia. Pengamatannya bahwa sel-sel inflamasi menginfiltrasi tumor membuatnya berhipotesis bahwa kanker muncul dari tempat inflamasi (infiltrasi limforetikular) (Balkwill & Mantovani, 2001)(Zahorec R, 2001).

Dalam beberapa dekade terakhir, postulat Virchow didukung oleh banyak bukti bahwa berbagai kanker dipicu oleh infeksi dan penyakit peradangan kronis. Beberapa ilmu patologi menggambarkan kaitan ini, seperti endometriosis, prostatitis kronis, dan gastritis kronis akibat *H.pylori*, penyakit radang usus (IBD), dan *primary sclerosing cholangitis* (PSC). Peradangan dapat meningkatkan risiko kanker dengan menyediakan molekul bioaktif dari sel yang menginfiltrasi lingkungan mikro tumor termasuk sitokin, faktor pertumbuhan, kemokin yang mempertahankan tingkat proliferatif berkelanjutan, sinyal kelangsungan hidup sel untuk menghindari apoptosis, faktor proangiogenik, dan enzim pemodifikasi matriks ekstraseluler seperti metalloproteinase yang mempromosikan transisi *epithelial-mesenchymal* (EMT) dan memfasilitasi program karsinogenesis lainnya, seperti ketidakstabilan genom, pemrograman ulang metabolisme energi, dan penghindaran kekebalan. (Landskron et al., 2014)) (Keramati et al., 2017).

2.7 Rasio Neutrofil Limfosit Pada Kanker Payudara

Rasio neutrofil-terhadap-limfosit (NLR) adalah marker inflamasi yang bisa didapatkan dengan membandingkan jumlah neutrofil dengan limfosit pada hitung leukosit pasien. Sampai saat ini normal *cut-off* NLR masih dalam perdebatan. Pada penelitian ini digunakan nilai *cut-off point* untuk NLR adalah 2,56. Angka rasio neutrofil terhadap limfosit dikategorikan tinggi apabila > 2,56 dan rendah jika ≤ 2,56 (Okuturlar et al., 2015). Pada penelitian lain yaitu studi retrospektif yang dilakukan pada populasi non geriatrik yang sehat menemukan ambang batas NLR yaitu antara 0,75 dan 3,53 (Forget et al., 2017). Sementara itu kisaran normal NLR berada di antara 1-2, nilai di atas 3,0 dan di bawah 0,7 pada orang dewasa bersifat patologis. Nilai NLR dikatakan berada di zona abu-abu antara 2,3-3,0 dan dapat berfungsi sebagai peringatan dini keadaan atau proses patologis seperti kanker, aterosklerosis, infeksi, peradangan, gangguan

kejiwaan dan stress. Meningkatnya rasio neutrofil limfosit mencerminkan proses inflamasi yang meningkat dan berkaitan dengan perjalanan penyakit yang buruk sehingga bisa digunakan untuk sebagai biomarker prognosis dari pasien. Penelitian yang dilakukan pada tahun 2011 menunjukkan bahwa pasien kanker payudara dengan nilai NLR > 3,3 memiliki angka kematian lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan nilai NLR < 1,8 (Azab et al., 2012). Selain itu, nilai NLR juga dapat digunakan untuk menilai perkembangan kanker payudara, semakin lanjut kondisi kanker payudara (tahapan IV atau metastasis) semakin tinggi nilai NLR (Prasetyo et al., 2015).

2.7.1 Cara Pemeriksaan

Rasio neutrofil-limfosit didapatkan dengan melakukan pemeriksaan darah lengkap. Pemeriksaan darah lengkap dilakukan dengan menggunakan alat cell-dyn rubi dan menggunakan prinsip *flow cytometry*. Setelah didapatkan hasil limfosit dan neutrofil berdasarkan perhitungan menggunakan alat selanjutnya dilakukan perhitungan manual untuk mendapatkan hasil rasio neutrophil-limfosit

$$\text{NLR} = \frac{Jumlah\ hitung\ neutrofil}{Jumlah\ hitung\ limfosit}$$