

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Tumor payudara**

##### **2.1.1. Definisi**

Tumor payudara merupakan proliferasi jinak sel epitel yang melapisi saluran atau lobus payudara. Tergantung pada perjalanan penyakitnya, tumor payudara dapat bersifat tidak mengganggu hingga berakibat fatal. Tumor payudara yang paling sering ditemukan adalah fibroadenoma, yakni sebuah massa dengan batas tegas akibat proliferasi stroma dan kelenjar payudara. Secara klinis, tumor payudara akibat fibroadenoma ditemukan soliter dan bisa bertumbuh hingga 15 cm bila tidak segera ditangani. Ajmal (2022) menjelaskan bahwa tumor payudara dapat ditemukan pada perempuan dengan seiring bertambahnya usia. Diperkirakan bahwa hampir 10% populasi perempuan di dunia pernah mengalami fibroadenoma di dalam hidup mereka.(1)

##### **2.1.2. Patofisiologi**

Fibroadenoma dapat tumbuh dari stromal dan jaringan ikat epitel yang memiliki fungsi penting bagi payudara. Jaringan ini memiliki reseptor untuk estrogen dan progesterone, dan demikian, menjadi tempat dimana bila terjadi ketidakseimbangan hormon, dapat menstimulasi payudara dan membuatnya mengalami hiperplasia. Maka dari itu,

fibroadenoma umumnya berproliferasi terutama saat kehamilan akibat produksi hormon yang banyak. <sup>(1)</sup>

## **2.2. Lumpektomi**

### **2.2.1. Definisi**

Lumpektomi merupakan sebuah jenis prosedur operasi untuk penanganan tumor payudara pada tahap awal. prosedur ini bersifat konservatif, dimana hanya bagian tumor dan sebagian sedikit dari daerah sel yang sehat yang diangkat, menyisakan sel-sel yang sehat disekitarnya. Berbeda dengan mastektomi, lumpektomi memiliki tujuan untuk menyisakan sebanyak mungkin sel-sel pada tumor payudara yang masih sehat. (4,13)

### **2.2.2. Indikasi dan Kontraindikasi**

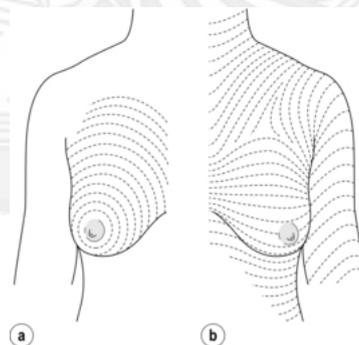
Indikasi untuk prosedur lumpektomi antara lain adalah: (1) tumor hanya mempengaruhi 1 bagian; (2) tumor relatif lebih kecil dibandingkan dengan ukuran payudara, dan; (3) pasien dapat menjalani terapi radiasi.

Adapun kontraindikasi relative untuk prosedur lumpektomi, antara lain adalah: (1) pernah melalui terapi radiasi pada daerah dada ataupun payudara; (2) adanya scleroderma; (3) tumor berukuran lebih besar dari 5 cm; (4) ukuran tumor yang relatif lebih besar dibandingkan payudaranya; (5) perempuan yang merupakan suspek predisposisi genetik untuk kanker payudara (gen BRCA1, dan BRCA2).

Di sisi lain, kontraindikasi absolut untuk prosedur lumpektomi adalah: (1) kehamilan pada trimester pertama; (2) penyakit multisentrik; (3) adanya mikrokalsifikasi yang dapat mengarah ke keganasan; (4) kanker payudara inflamatorik; (5) tumor yang marginnya tidak dapat ditemukan/tidak dapat memberikan hasil kosmetik yang baik, dan; (6) mutasi gen ATM yang homozigot. (13)

### 2.2.3. Teknik Lumpektomi

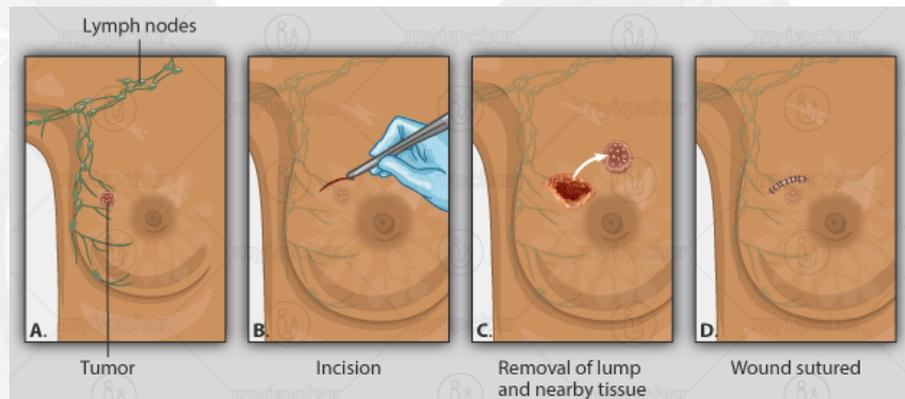
Setelah prosedur lokalisasi, lumpektomi dilakukan dengan pasien dalam posisi terlentang dengan lengan ipsilateral 90 derajat. Sayatan dapat ditempatkan di dalam garis Langer di atas massa seperti **gambar 2.2.3.1** untuk menjaga tampilan kosmetik dengan maksimal. Sayatan lengkung yang pendek bisa digunakan untuk tumor kecil, sedangkan sayatan radial dapat digunakan untuk tumor besar, sehingga dapat mengurangi distorsi pada kompleks puting-areolar.



**Gambar 2.2.3.1** (a) Garis langer pada daerah payudara, dan; (b) garis kraissl yang menggambarkan tensi kulit maksimum

Setelah melakukan sayatan, diseksi dilakukan ke dalam jaringan payudara. Flap kulit dibuka pada daerah diatas massa yang menjadi

perhatian. Lemak subkutan yang cukup harus dibiarkan di tempatnya untuk memberikan suplai darah yang memadai ke flap saat diangkat. Terkadang, kulit mungkin memerlukan reseksi untuk mendapatkan margin yang cukup untuk lesi yang dangkal atau mencegah iskemia. Pembedahan dilakukan tepat di atas tumor yang teridentifikasi dan kemudian diselesaikan secara melingkar. Tumor dipotong dengan jaringan di sekitarnya yang cukup untuk memastikan bahwa margin spesimen yang diberi tinta bebas dari tumor.



**Gambar 2.2.3.2** Teknik pengambilan tumor dengan lumpektomi

Fasia dan otot dada hanya dibuang jika diperlukan untuk mendapatkan margin yang bebas tumor. Spesimen kemudian diorientasikan sebelum dikeluarkan dari bidang bedah dengan jahitan dan/atau tinta. Ketika dilakukan, spesimen diberi tinta pada enam sisi, baik oleh ahli bedah operasi atau ahli patologi.

Pencitraan spesimen intraoperatif biasanya dilakukan untuk memastikan lokasi klip biopsi, kemungkinan penanda (kawat atau nirkabel), dan untuk memastikan margin yang memadai jika lesi terlihat.

Mammogram spesimen adalah hal yang umum dilakukan, meskipun modalitas lain juga dapat menjadi pilihan. Batas rongga diperiksa untuk mengetahui adanya jaringan yang mencurigakan. Eksisi ulang pada margin yang dicurigai dekat dapat dilakukan dengan membuang 0,5 hingga 1 cm jaringan lainnya.(13)

### **2.3. Kecemasan *Pre-operative***

#### **2.3.1. Definisi**

kecemasan adalah keadaan neurofisiologis otomatis yang ditandai dengan respons *fight or flight* terhadap penilaian kognitif atas bahaya yang ada atau yang akan terjadi (nyata atau yang dirasakan). Kecemasan terkait dengan rasa takut dan bermanifestasi sebagai keadaan suasana hati yang berorientasi pada masa depan yang terdiri dari sistem respons kognitif, afektif, fisiologis, dan perilaku yang kompleks yang terkait dengan persiapan untuk peristiwa atau keadaan yang diantisipasi yang dianggap mengancam.(14)

Prosedur operasi pada umumnya dapat menjadi sumber penyebab kecemasan. Selama periode *pre-operative*, calon pasien bedah akan mengalami situasi yang merangsang kecemasan psikologis, sehingga dapat memunculkan stress selama dan setelah operasi. Kecemasan akibat penyakit, rawat inap, dan prosedur bedah yang direncanakan, disebut sebagai kecemasan *pre-operative*.(15,16)

Kecemasan *pre-operative* memiliki hubungan yang erat dengan sekresi hormon GABA dan kortisol. Sebuah studi menunjukkan bahwa terdapat penurunan sekresi hormon GABA, dan peningkatan sekresi kortisol.(17,18) Sekresi hormon GABA berperan dalam modulasi persepsi nyeri, terkhususnya pada serat A $\beta$ , sehingga peningkatan sekresi GABA akan memberikan efek analgesik pada pasien, dan sebaliknya bila terjadi penurunan.(19) Di sisi lain, peningkatan hormon kortisol akibat efek *fight or flight* dari sistem parasimpatis, akan meningkatkan respon inflamasi yang terjadi, menginduksi rasa nyeri yang lebih hebat pada pasien. Dengan demikian, pasien yang memiliki kecemasan *pre-operative* akan merasakan nyeri yang lebih hebat.(20)

### **2.3.2. Alat Ukur**

Kecemasan adalah fenomena subjektif, dan banyak instrumen yang tersedia untuk mengukur kecemasan pra operasi. *Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale* (APAIS) dikembangkan, khususnya untuk pasien pra operasi, mengukur tingkat kecemasan, dan kebutuhan akan informasi mengenai pembedahan dan anestesi. Pada alat pengukuran APAIS ini, terdapat 6 pertanyaan yang masing-masing membahas mengenai ketakutan yang dimiliki oleh pasien terhadap suatu hal. (21,22)

Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Sarah (2019), menunjukkan bahwa APAIS merupakan alat yang valid dan dapat

diandalkan yang dapat digunakan untuk menilai kecemasan pra operasi dan kebutuhan akan informasi. Alat ini juga memiliki potensi untuk memandu manajemen kecemasan pra operasi, yang penting mengingat tingginya insiden kecemasan saat ini dan hasil yang merugikan. (23)

Perdana, et al (2015) menunjukkan bahwa APAIS terjemahan Indonesia pun memiliki nilai validitas yang tinggi, dan bisa digunakan pada pasien yang akan menjalani operasi di Indonesia, guna mengetahui kecemasan yang pasien miliki sebelum menjalani operasi. Adapun hasil reliabilitas *Cronbach's Alpha* skala kecemasan dan kebutuhan informasi APAIS versi Indonesia cukup tinggi yaitu 0,825 dan 0,863.(24)

Nomor	Pernyataan
1	Saya takut dibius
2	Saya terus-menerus memikirkan tentang pembiusan
3	Saya ingin tahu sebanyak mungkin tentang pembiusan
4	Saya takut dioperasi
5	Saya terus menerus memikirkan tentang operasi
6	Saya ingin tahu sebanyak mungkin tentang operasi

Keterangan: Skala yang digunakan berdasarkan lima poin skala likert mulai dari (1) sama sekali tidak, (2) tidak terlalu, (3) sedikit, (4) agak dan (5) sangat

**Tabel 1** APAIS versi Bahasa Indonesia

### 2.3.3. Faktor Risiko

Sebuah studi menunjukkan bahwa ketakutan yang paling sering dimiliki oleh pasien, adalah ketakutan akan anastesi, dimana pasien takut bisa terbangun selama operasi, ataupun mengalami rasa sakit selama dan

sesudah operasi. Selain ketakutan, perempuan umumnya lebih cemas dibandingkan laki-laki ketika akan menjalani prosedur elektif. (25)

pada operasi elektif untuk penanganan tumor payudara sendiri, pasien yang memiliki tingkat kecemasan *pre-operative* yang tinggi, cenderung dikaitkan dengan gejala *adverse event* yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan tingkat kecemasan *pre-operative* yang rendah.(26)

Adapun faktor risiko untuk tingkat kecemasan yang tinggi antara lain adalah:

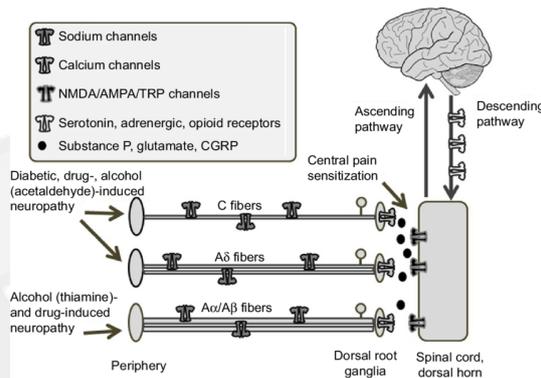
- Sosiodemografik, dimana pasien yang memiliki sosiodemografik menengah kebawah cenderung memiliki tingkat kecemasan yang lebih tinggi terhadap operasi.(27)
- Usia, dimana pasien dengan usia yang lebih tua memiliki tingkat kecemasan yang lebih tinggi dibandingkan yang lebih muda
- BMI, pasien dengan BMI dan berat badan yang lebih besar dibandingkan umumnya, memiliki tingkat kecemasan yang lebih tinggi. (28)

## **2.4. Nyeri *Post-operative***

### **2.4.1. Anatomi dan Fisiologi**

Nyeri akut pasca-bedah dapat dikategorikan sebagai nyeri nosiseptif, inflamasi, atau neuropatik. Nyeri nosiseptif dimediasi oleh serabut C tak bermielin yang teraktivasi, serabut A-delta bermielin tipis, dan serabut

A-beta bermyelin, dan biasanya terjadi sebagai respons terhadap rangsangan yang berbahaya, misalnya cedera jaringan intraoperatif langsung (misalnya, membuat sayatan pada kulit).(29)



**Gambar 2.4.1.1** Jalur serabut saraf dalam menghantarkan rasa sakit

Nyeri inflamasi terjadi ketika serat nosiseptif menjadi peka sebagai respons terhadap pelepasan mediator pro inflamasi seperti sitokin IL-1, IL-6 dan TNF- $\alpha$ .(30) Manifestasi klinis nyeri inflamasi dapat terdiri dari empat tanda klasik peradangan (nyeri, panas, eritema, dan pembengkakan). Nyeri inflamasi dapat berlangsung berjam-jam hingga berhari-hari dan umumnya bersifat reversibel. Nyeri neuropatik diakibatkan oleh cedera pada struktur saraf (misalnya saraf tepi), di mana nyeri terjadi karena peningkatan sensitivitas aksonal terhadap rangsangan. Nyeri neuropatik akan muncul pada periode *post-operative* segera dan dapat bertahan sebagai nyeri kronis *post-operative*.(31)

## 2.4.2. Alat Ukur

Alat ukur yang lazim digunakan untuk menentukan persepsi nyeri yang dirasakan oleh pasien adalah VAS atau *Visual Analog Scale*. VAS merupakan alat ukur subjektif yang dapat diisi atau ditunjuk oleh pasien pada sebuah garis yang telah disediakan dengan panjang 10 cm, dimana 0 berada di sisi paling kiri dan menunjukkan rasa tidak nyeri, sedangkan 10 berada di sisi paling kanan dan menunjukkan rasa sangat nyeri. Pengukuran dari titik awal (ujung kiri) skala ke tanda pasien dicatat dalam sentimeter dan diinterpretasikan sebagai rasa sakit mereka. Nilai-nilai tersebut dapat digunakan untuk melacak perkembangan nyeri pasien atau untuk membandingkan nyeri di antara pasien dengan kondisi yang sama.(32)



**Gambar 2.4.2.1** Skala nyeri VAS

## 2.4.3. Faktor Risiko

Adapun faktor risiko untuk rasa nyeri *post-operative* adalah: (1) ukuran tumor; (2) riwayat kecemasan (3) riwayat konsumsi alkohol; (4) penggunaan opioid saat ini; (5) usia; dan (6) perokok aktif. (33)

### 2.4.3.1. Ukuran Tumor

Ukuran tumor ditemukan menjadi salah satu faktor prognosis rasa sakit yang dialami oleh pasien. Xu, et al.,

menemukan bahwa pada pasien yang memiliki ukuran tumor lebih besar dari titik potong yang ditentukan, mengalami rasa sakit *post-operative* yang lebih hebat, dibandingkan dengan mereka yang lebih kecil. (34)

Hal ini dapat disebabkan karena dengan semakin besarnya ukuran tumor, ukuran insisi yang perlu dilakukan, serta jumlah jaringan yang akan dipotong lebih banyak. Kerusakan jaringan dengan jumlah yang lebih banyak, tentu akan memberikan efek rasa sakit yang lebih hebat. Adapun mekanisme dari rasa sakit yang dirasakan, telah dijelaskan pada subbab sebelumnya. (35)

#### **2.4.3.2. Riwayat Kecemasan**

Riwayat kecemasan, terutama kecemasan *pre-operative*, diasosiasikan dengan rasa nyeri *post-operative* yang lebih tinggi. Adapun teori yang dipercayai, adalah keterlibatan sekresi hormon yang dipengaruhi oleh kondisi mental pasien. Neurotransmitter seperti noradrenaline dan serotonin umumnya berperan dalam penghambatan rangsangan dari rasa nyeri.(36,37) Dalam kondisi cemas, sekresi dari kedua neurotransmitter mengalami penurunan. Dengan demikian, pasien yang cemas sebelum melakukan operasi dapat mengalami penurunan sekresi neurotransmitter noradrenaline dan serotonin, sehingga hambatan rangsangan rasa nyeri

semakin sedikit, dan pasien dapat mengalami rasa nyeri yang lebih hebat paska operasi.(37)

Obat *sedative* atau penenang, merupakan sebuah alternatif yang biasa digunakan oleh pasien dengan riwayat kecemasan. Obat seperti golongan benzodiazepine bekerja dengan cara meningkatkan frekuensi dari sekresi GABA. Benzodiazepine akan menempel pada reseptor benzodiazepine yang akan bergabung bersama transmembrane protein lain membentuk saluran klorida seperti reseptor GABA-A. Alhasil, sekresi GABA akan meningkat, dan pasien tidak akan menjadi cemas.(38)

#### **2.4.3.3. Usia**

Usia menjadi salah satu faktor risiko yang cukup unik pada kasus nyeri *post-operative*. Hal ini dikarenakan dengan seiring bertambahnya usia, rasa nyeri yang dilaporkan oleh pasien umumnya akan lebih rendah. Adapun mekanismenya, diyakini karena persarafan jaringan lunak (misalnya, kulit) dan jaringan tulang berubah seiring dengan bertambahnya usia pada hewan dan manusia. Perubahan terkait usia pada konduksi saraf, yang dipelajari pada saraf ekor dan saraf digital, diwakili oleh kurva parabola dengan kecepatan konduksi tertinggi selama masa

remaja, dan menurun lagi seiring bertambahnya usia.(39)  
*Threshold* yang diperlukan untuk menginisiasi potensial aksi ambang juga meningkat seiring bertambahnya usia. (40)

#### **2.4.3.4. Alkohol**

Alkohol adalah salah satu zat yang paling sering digunakan di seluruh dunia dan mampu memberikan banyak dampak pada persepsi nyeri dan kebutuhan analgesik. Sebagai contoh, konsumsi alkohol kronis dapat menginduksi nyeri neuropatik melalui mekanisme sentral dan perifer. Mekanisme induksi nyeri neuropatik antara lain adalah penghambatan nutrisi untuk saraf. Salah satu nutrisi utama yang dihambat oleh alkohol adalah tiamin, vitamin-B1. Tiamin berfungsi sebagai koenzim penting dalam metabolisme karbohidrat dan perkembangan neuron. Kekurangan tiamin dalam sistem saraf mempengaruhi struktur sel dan dapat menyebabkan kerusakan membran sel dan sel ektopik yang tidak teratur.(41)

Dalam studi praklinis, pemberian alkohol secara akut pada hewan dapat menghasilkan efek antinosisseptif moderat melalui interaksi dengan sistem reseptor opioid di sistem saraf pusat. Sebaliknya, konsumsi alkohol kronis menghasilkan hiperalgesia mekanis dan toleransi terhadap antinosisseptif yang diinduksi opioid pada hewan percobaan. Secara klinis, dirasakan bahwa pasien dengan riwayat sering mengonsumsi alkohol

mempunyai riwayat tersebut. (42)

#### 2.4.3.5. Opioid

Bersamaan dengan alkohol, riwayat penggunaan opioid yang berkepanjangan dapat menyebabkan toleransi tubuh terhadap opioid, sehingga dapat menyebabkan rasa nyeri *post-operative* yang lebih hebat, dan membutuhkan jumlah opioid atau analgesik yang lebih. Secara definisi, konsumsi opioid dapat dikatakan kronis apabila opioid dikonsumsi hampir setiap hari selama 90 hari. (43)

Mekanisme terjadinya rasa nyeri *post-operative* yang lebih hebat, diperkirakan karena adanya mekanisme hiperalgesia yang disebabkan oleh opioid. Mekanisme hyperalgesia ini diperkirakan karena adanya reseptor n-methyl-D-Aspartat yang teraktivasi. Ketika NMDA teraktivasi, mereka akan berperan dalam plastisitas sinaptik, yakni kemampuan otak untuk dapat berubah dan beradaptasi terhadap suatu rangsangan. Kemampuan plastisitas akibat NMDA ini yang pada akhirnya akan membuat terjadinya efek toleransi terhadap obat opioid.

Selain itu, penggunaan opioid yang terus-menerus akan meningkatkan ekspresi protein kinase C (PKC) pada lapisan membrane sel. PKC sendiri meningkatkan kemampuan eksitasi, meningkatkan frekuensi *spike*, dan meningkatkan amplitude dari aksi potensial saraf nosiseptif. Dengan demikian, peningkatan ekspresi PKC pada sel dapat menginduksi hiperalgesia. (44)

#### **2.4.3.6. Rokok**

Definisi perokok menurut NHIS adalah seseorang yang sudah merokok paling sedikit 100 batang dan masih mengkonsumsi rokok hingga sekarang.(45)

Hubungan antara rasa sakit dan asap rokok mungkin dimediasi oleh perubahan dalam sistem opioid endogen. Beta-endorfin adalah ligan endogen untuk reseptor opioid sub tipe mu dan 18-33 kali lebih kuat sebagai analgesik daripada morfin. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa pengobatan akut dan kronis dengan nikotin menurunkan kandungan beta-endorfin di hipotalamus, mengubah sintesis dan pelepasan beta-endorfin di otak. Pasien yang menjalani anestesi umum mengalami peningkatan beta-endorfin yang signifikan selama pembedahan, yang berkurang setelah pemberian fentanil.

Merokok kronis meningkatkan ekspresi reseptor tachykinin di endotel, memediasi efek substansi P. Substansi P adalah neuropeptida pro-nosiseptif (tachykinin) yang memediasi transmisi nyeri. Menghambat substansi P mengurangi rasa sakit. Studi pada tikus transgenik menunjukkan bahwa tikus yang kekurangan substansi P tidak merespons rasa sakit sedang atau berat. Bukti substansial menunjukkan bahwa substansi P memainkan peran penting dalam memunculkan sensasi nyeri pada sistem saraf pusat (SSP) dan sistem saraf perifer; merokok ditemukan meningkatkan pelepasan substansi P neurogenik. Berbeda dengan peran beta-endorphin, substansi P meningkatkan sensasi nyeri pada PNS, dan ketika beta-endorphin berikatan dengan reseptor opioid yang diikuti dengan penurunan kadar substansi P, keadaan analgesik dapat terjadi. Temuan ini menunjukkan bahwa beta-endorphin dan substansi P dapat memainkan peran yang berbeda dalam intensitas nyeri *post-operative*.(46)