

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Hemoglobin**

##### **2.1.1 Definisi Hemoglobin**

Hemoglobin (Hb) adalah zat protein yang ditemukan dalam sel darah merah (SDM) yang member warna merah pada darah. Hemoglobin terdiri atas zat besi yang merupakan pembawa oksigen. Hemoglobin berfungsi untuk mengikat oksigen, satu gram hemoglobin akan bergabung dengan 1,34 ml oksigen. Tugas akhir hemoglobin adalah menyerap karbondioksida dan ion hydrogen serta membawanya keparu-paru tempat zat-zat tersebut dilepaskan dari hemoglobin (Joyce, LK, 2008).

Hemoglobin terdiri dari 4 sub unit yaitu: 2 rantai polipeptida alpha, dan dua rantai polipeptida beta, masing-masing sub unit mengandung satu bagian heme yang berkonjugasi dengan polipeptida (Ganong, 2002).

##### **2.1.2 Kadar Hemoglobin (Hb)**

Kadar hemoglobin ialah ukuran pigmen respiratorik dalam butiran-butiran darah merah (Costill, 1998). Jumlah hemoglobin dalam darah normal adalah kira-kira 15 gram setiap 100 ml darah dan jumlah ini biasanya disebut “100 persen” (Evelyn, 2009). Batas normal nilai hemoglobin untuk seseorang sukar ditentukan karena kadar hemoglobin bervariasi diantara setiap suku bangsa. Namun WHO telah menetapkan batas kadar hemoglobin normal berdasarkan umur dan jenis kelamin (WHO dalam Arisman, 2002).

**Tabel 2.2 Batas Kadar Hemoglobin**

Kelompok Umur	Batas Nilai Hemoglobin (gr/dl)
Anak 6 bulan - 6 tahun	11,0
Anak 6 tahun - 14 tahun	12,0
Pria dewasa	13,0
Ibu hamil	11,0
Wanita dewasa	12,0

(Sumber : WHO dalam arisman 2002)

**Tabel 2.3 Batas Normal Kadar Hemoglobin Setiap kelompok Umur**

Kelompok	Umur	Hb (gr/100ml)
Anak	1. 6 bulan sampai 6 tahun	11
	2. 6-14 tahun	12
Dewasa	1. Laki-laki	13
	2. Wanita	12
	3. Wanita hamil	11

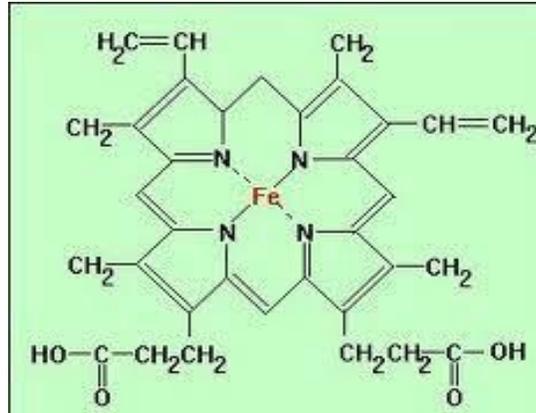
(Sumber : Zarianis, 2006)

### 2.1.3 Struktur Hemoglobin (Hb)

Pada pusat molekul terdiri dari cincin heterosiklik yang dikenal dengan porfirin yang menahan satu atom besi, atom besi ini merupakan situs/lokal ikatan oksigen. Porfirin yang mengandung besi disebut heme. Nama hemoglobin merupakan gabungan dari heme dan globin, globin sebagai istilah generik untuk protein globular. Ada beberapa protein mengandung heme dan hemoglobin adalah yang paling dikenal dan banyak dipelajari.

Pada manusia dewasa, hemoglobin berupa tetramer (mengandung 4 subunit protein), yang terdiri dari masing-masing dua sub unit alfa dan beta yang terikat secara non kovalen. Sub unitnya mirip secara struktural dan berukuran hampir sama. Tiap sub unit memiliki berat molekul kurang lebih 16.000 Dalton, sehingga berat molekul total tetramernya menjadi 64.000 Dalton. Tiap sub unit hemoglobin

mengandung satu heme, sehingga secara keseluruhan hemoglobin memiliki kapasitas empat molekul oksigen (Hariono, 2006).



**Gambar 2.1** Struktur Dasar Molekul Hemoglobin  
(Sumber makalah pemeriksaan hemoglobin tahun 2013)

#### 2.1.4 Guna Hemoglobin (Hb)

Hemoglobindi dalam darah membawa oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh dan membawa kembali karbondioksida dari seluruh sel ke paru-paru untuk dikeluarkan dari tubuh. Mioglobin berperan sebagai reservoir oksigen :menerima, menyimpan dan melepas oksigen di dalam sel-sel otot. Sebanyak kurang lebih 80% besi tubuh berada di dalam hemoglobin (Sunita, 2001).

Menurut Depkes RI adapun guna hemoglobin antara lain :

1. Mengatur pertukaran oksigen dengan karbondioksida di dalam jaringan-jaringan tubuh.
2. Mengambil oksigen dari paru-paru kemudian dibawa ke seluruh jaringan-jaringan tubuh untuk dipakai sebagai bahan bakar.
3. Membawakarbondioksida dari jaringan-jaringan tubuh sebagai hasil metabolismeke paru-paru untuk di buang, untuk mengetahui apakah seseorang

itu kekurangan darah atau tidak, dapat diketahui dengan pengukuran kadar hemoglobin. Penurunan kadar hemoglobin dari normal berarti kekurangan darah yang disebut anemia (Widayanti, 2008).

### **2.1.5 Faktor-Faktor Mempengaruhi Kadar Hemoglobin**

Beberapa faktor-faktor yang mempengaruhi kadar hemoglobin adalah :

#### **1. Kecukupan Besi dalam Tubuh**

Menurut Parakkasi, Besi dibutuhkan untuk produksi hemoglobin, sehingga anemia gizi besi akan menyebabkan terbentuknya sel darah merah yang lebih kecil dan kandungan hemoglobin yang rendah. Besi juga merupakan mikronutrien esensial dalam memproduksi hemoglobin yang berfungsi mengantar oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh, untuk dieksresikan ke dalam udara pernafasan, sitokrom, dan komponen lain pada sistem enzim pernafasan seperti sitokrom oksidase, katalase, dan peroksidase. Besi berperan dalam sintesis hemoglobin dalam sel darah merah dan mioglobin dalam sel otot. Kandungan  $\pm 0,004$  % berat tubuh (60-70%) terdapat dalam hemoglobin yang disimpan sebagai ferritin di dalam hati, hemosiderin di dalam limpa dan sumsum tulang (Zarianis, 2006).

Kurang lebih 4% besi di dalam tubuh berada sebagai mioglobin dan senyawa-senyawa besi sebagai enzim oksidatif seperti sitokrom dan flavoprotein. Walaupun jumlahnya sangat kecil namun mempunyai peranan yang sangat penting. Mioglobin ikut dalam transportasi oksigen menerobos sel-sel membran masuk ke dalam sel-sel otot. Sitokrom, flavoprotein, dan senyawa-senyawa mitokondria yang mengandung besi lainnya, memegang peranan penting dalam proses oksidasi menghasilkan Adenosin Tri Phosphat (ATP) yang merupakan molekul berenergi

tinggi. Sehingga apabila tubuh mengalami anemia gizi besi maka terjadi penurunan kemampuan bekerja. Pada anak sekolah berdampak pada peningkatan absen sekolah dan penurunan prestasi belajar (WHO dalam Zarianis, 2006).

Menurut Kartono J dan Soekatri M, Kecukupan besi yang direkomendasikan adalah jumlah minimum besi yang berasal dari makanan yang dapat menyediakan cukup besi untuk setiap individu yang sehat pada 95% populasi, sehingga dapat terhindar kemungkinan anemia kekurangan besi (Zarianis, 2006).

## 2. Metabolisme Besi dalam Tubuh

Besi tersebut berada di dalam sel-sel darah merah atau hemoglobin (lebih dari 2,5 g), myoglobin (150 mg), porphyrin cytochrome, hati, limpa sumsum tulang (> 200-1500 mg). Ada dua bagian besi dalam tubuh, yaitu bagian fungsional yang dipakai untuk keperluan metabolik dan bagian yang merupakan cadangan. Hemoglobin, mioglobin, sitokrom, serta enzim hem dan nonhem adalah bentuk besi fungsional dan berjumlah antara 25-55 mg/kg berat badan. Sedangkan besi cadangan apabila dibutuhkan untuk fungsi-fungsi fisiologis dan jumlahnya 5-25 mg/kg berat badan. Ferritin dan hemosiderin adalah bentuk besi cadangan yang biasanya terdapat dalam hati, limpa dan sumsum tulang. Metabolisme besi dalam tubuh terdiri dari proses absorpsi, pengangkutan, pemanfaatan, penyimpanan dan pengeluaran (Zarianis, 2006).

### 2.1.6 Masalah Klinis Hemoglobin

Menurut Becti (2011) masalah klinis hemoglobin dapat ditemukan pada berbagai kondisi seperti:

1. Penurunan kadar hemoglobin terjadi pada penderita anemia (defisiensi zat besi, aplastik, hemolitik), pendarahan hebat, sirosis hati, leukemia, kehamilan, kanker (usus besar dan usus halus, rectum, hati, tulang), talasemia, penyakit ginjal, pengaruh obat antibiotik (kloramfenikol, penisilin, tetrasiklin), aspirin, obat antineoplastik, vitamin A dalam dosis besar dan lain-lain.
2. Peningkatan kadar hemoglobin terjadi pada dehidrasi atau hemokonsentrasi, polisitemia, tinggal di daerah dataran tinggi, luka bakar yang parah, pengaruh obat gentamisin, metildopa dan lain-lain.



**Gambar 2.2** Alat Hematologi Analyzer Sysmex XT-1800i (Dokumen Pribadi, 2018)

## **2.2 Darah**

### **2.2.1 Definisi Darah**

Darah merupakan medium transpor tubuh, volume darah manusia sekitar 7%-10% berat badan normal dan berjumlah kira-kira 5 liter sekitar 55% adalah cairan, sedangkan 45% sisanya terdiri atas sel darah. Keadaan jumlah darah pada tiap-tiap orang berbeda, tergantung pada usia, pekerjaan, serta keadaan jantung atau pembuluh darah (Andi dan Handayani, 2008).

Dalam keadaan fisiologik, darah selalu berada dalam pembuluh darah sehingga dapat menjalankan fungsinya sebagai : pembawa oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh, mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi, mengedarkan sari-sari makanan keseluruhan tubuh dan mengangkut karbondioksida ke paru-paru. Darah terdiri dari dua komponen utama yaitu plasma (bagian cair darah yang sebagian besar terdiri atas air, elektrolit dan protein darah) dan butir-butir darah yaitu eritrosit (sel darah merah), leukosit (sel darah putih) dan trombosit (keping darah) (Bakta, 2006). Darah tersusun dari 2 komponen utama yaitu :

1. Plasma darah

Plasma adalah bagian darah yang encer tanpa sel-sel darah, warnanya bening kekuning-kuningan. Hampir 90% plasma terdiri atas air (Andi dan Handayani, 2008).

Zat-zat yang terkandung dalam plasma darah antara lain:

- a. Fibrinogen yang berguna dalam peristiwa pembekuan darah.
- b. Garam-garam mineral (garam kalsium, kalium, natrium dan lain-lain) yang berguna dalam metabolisme dan juga mengadakan osmotik.
- c. Protein darah (albumin, globulin) meningkatkan viskositas darah juga memelihara keseimbangan cairan tubuh.
- d. Zat makanan (asam amino, glukosa, lemak, mineral dan vitamin).
- e. Hormone, suatu zat yang dihasilkan dari kelenjar tubuh.
- f. Antibody.

Plasma berfungsi sebagai perantara untuk menyalurkan makanan, mineral, lemak, glukosa dan asam amino ke jaringan, juga perantara untuk mengangkut bahan buangan: urea, asam urat dan sebagian karbondioksida.

Darah selalu bersifat alkali, kadarnya tergantung dari konsentrasi ion hydrogen dan dinyatakan dengan pH darah. Darah selalu mengandung sedikit alkali, pH darah adalah 7,37-7,45. Angka ini harus tetap dipertahankan, sedikit berubah saja baik kearah asam maupun kearah basa dapat mempengaruhi kehidupan. Maka usaha untuk mempertahankan tingkat alkali yang konstan dalam darah adalah sangat penting dan dikendalikan oleh berbagai faktor yaitu : pengeluaran karbondioksida melalui paru-paru, ekskresi bahan asam melalui urine. Kemampuan untuk mempertahankan sifat alkali darah tergantung pada nutrisi karbohidrat dalam plasma. Zat ini bekerja untuk menghindari penurunan kebasaaan darah akibat asam-asam hasil metabolisme (Pearch, E, 1999).

## 2. Sel darah

### a. Sel darah merah (eritrosit)

Sel darah merah bentuknya seperti cakram / bikonkaf dan tidak mempunyai inti. Sel darah merah atau eritrosit mempunyai garis tengah 5,0-7,34 mikron yang berfungsi secara khusus dalam transportasi oksigen. Warnanya kuning kemerahan karena didalamnya mengandung suatu zat yang disebut hemoglobin, warna ini akan bertambah merah jika di dalamnya banyak mengandung oksigen. Sebagian besar eritrosit bersirkulasi dalam waktu yang terbatas dengan kisaran bervariasi dari 2-5 bulan pada hewan domestikasi dan tergantung spesies. Komponen utama sel darah merah adalah molekul haemoprotein, hemoglobin yang terdiri dari 60-70%, H<sub>2</sub>O, 28-35% hemoglobin mengisi kira-kira sepertiga dari masa eritrosit. Dengan menggunakan metode elektroforetik, hemoglobin dapat ditemukan. Molekul hemoglobin terdiri atas dua cincin, haem dan globin yang disintesis sendiri-sendiri.

Rantai haem mengandung besi dan merupakan tempat pengikatan oksigen. Molekul ini memiliki kemampuan mengambil dan menggantikan oksigen dengan tekanan relatif tipis. Pada mamalia eritrosit tidak berinti, sedangkan pada unggas dan unta, eritrosit berinti. Eritrosit didalam pembuluh darah tersusun bertumpuk seperti koin dan disebut dengan istilah rouleaux.

Fungsi sel darah merah adalah mengikat oksigen (oksihemoglobin) dari paru-paru untuk diedarkan ke seluruh jaringan tubuh dan mengikat karbondioksida dari jaringan tubuh untuk dikeluarkan melalui paru-paru(Sofro, 2012).

b. Sel darah putih atau leukosit

Bentuk leukosit dapat berubah-ubah dan dapat bergerak dengan perantara kaki palsu (pseudopodia). Mempunyai bermacam-macam inti sel, sehingga ia dapat dibedakan menurut inti selnya serta tidak bewarna. Sel darah putih dibentuk di sumsum tulang dari sel-sel bakal (Andi, SH., dan Handayani, W., 2008).

Sel darah putih (leukosit) dibagi menjadi dua kelompok besar yaitu agranulosit dan granulosit:

1. Agranulosit : sel leukosit yang tidak mempunyai granula didalamnya terdiri dari:

a. Limfosit

Limfosit memiliki nukleus besar bulat, ukuran 7-15 mikron, banyaknya 20-25% dan berfungsi membunuh dan menekan bakteri yang masuk ke dalam jaringan tubuh.

b. Monosit

Memiliki ukuran yang lebih besar dari limfosit, protoplasmanya besar, warnanya biru sedikit abu-abu, serta mempunyai bintik-bintik sedikit

kemerahan. Inti selnya bulat atau panjang. Jumlahnya 34% dari total komponen yang ada di sel darah putih.

2. Granulosit : disebut juga leukosit granula terdiri dari:

a. Neutrofil

Mempunyai inti sel yang berangkai kadang-kadang seperti terpisah-pisah dan mempunyai lobus, protoplasma banyak berbintik-bintik halus/granula. Banyaknya 60-70%.

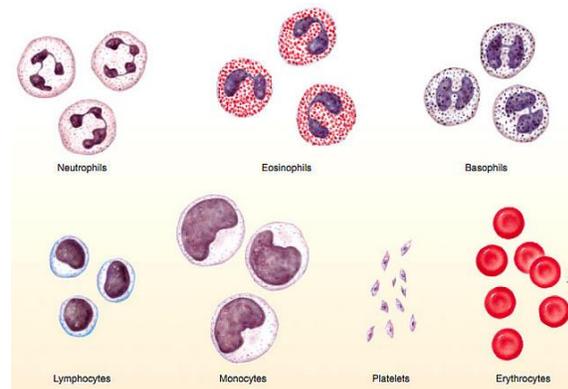
b. Eosinofil

Ukuran dan bentuknya hamper sama dengan neutrofil, tetapi granulanya lebih kasar dan bewarna merah, granula memenuhi sitoplasma dan jumlahnya kira-kira 24%

c. Basofil

Sel ini lebih kecil dari pada eosinofil, tetapi mempunyai inti yang bentuknya teratur di dalam protoplasmanya terdapat granula-granula yang besar. Banyaknya kira-kira 0,5%.

Fungsi sel darah putih yaitu: sebagai serdadu tubuh, yaitu membunuh dan memakan bibit penyakit/bakteri yang masuk kedalam tubuh jaringan RES (sistim retikulos endotel), dan sebagai pengangkut, yaitu mengangkut atau membawa zat lemak dari dinding usus melalui limpa terus ke pembuluh darah protein (Andi dan Handayani, 2008).



**Gambar 2.3**Jenis Sel Darah Merah (Sumber : Apridahilda. wordpress, 2013)

d. Trombosit

Trombosit adalah fragmen sitoplasma megakariosit yang tidak berinti dan terbentuk di sumsum tulang. Trombosit matang berukuran 2-4 $\mu$ l, berbentuk cakram bikonveks dengan volume 5-8 fl. Setelah keluar dari sumsum tulang sekitar 20-30-% trombosit mengalami sekuestrasi di limpa (Kosasih dan Kosasih, 2008).

Umur trombosit sekitar 10 hari. Jumlah trombosit 150.000-400.000/mm<sup>3</sup>, sekitar 30-40% terkonsentrasi di dalam limpa dan sisanya bersirkulasi dalam darah (Andi dan Handayani, 2008).

Fungsi utama trombosit adalah pembentukan bekuan darah, pembentukan sumbat mekanik selama respons hemostatis normal terhadap cedera vaskular. Tanpa trombosit dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil. Reaksi trombosit berupa adhesi, sekresi, agregasi dan fusi serta aktivitas prokoagulannya sangat penting untuk fungsinya (Hoffbrand dkk, 2005).

## **2.3 Tinjauan Tentang Kemoterapi**

### **2.3.1 Definisi Kemoterapi**

Kemoterapi adalah pemberian obat untuk membunuh sel kanker, tidak seperti radiasi atau operasi yang bersifat local, kemoterapi merupakan terapi sistematis, yang berarti obat menyebar ke seluruh tubuh dan dapat mencapai sel kanker yang telah menyebar jauh atau metastase ke tempat lain (Rasjidi, 2007).

Obat-obat anti kanker ini dapat digunakan sebagai terapi tunggal (*active single agents*), tetapi kebanyakan berupa kombinasi karena dapat lebih meningkatkan potensi sitotoksik terhadap sel kanker. Selain itu sel-sel yang resisten terhadap salah satu obat mungkin sensitif terhadap obat lainnya.

### **2.3.2 Tujuan Kemoterapi**

a. Terapi adjuvant :

Kemoterapi yang sudah diberikan sehabis operasi, dapat sendiri atau bersamaan dengan radiasi, dan bertujuan untuk membunuh sel yang telah bermetastase.

b. Terapi Neoadjuvan :

Kemoterapi yang diberikan sebelum operasi untuk mengecilkan massa tumor, biasanya dikombinasikan dengan radioterapi.

c. Kemoterapi Primer :

Digunakan sendiri dalam penatalaksanaan tumor, yang kemungkinan kecil untuk diobati, dan kemoterapi digunakan hanya untuk mengontrol gejalanya.

d. Kemoterapi Induksi :

Digunakan sebagai terapi pertama dari beberapa terapi berikutnya.

e. Kemoterapi Kombinasi :

Menggunakan 2 atau lebih agen kemoterapi (Rasjidi, 2007)

### **2.3.3 Cara Pemberian Kemoterapi**

a. Pemberian Per Oral

Beberapa jenis kemoterapi telah dikemas untuk pemberian peroral, diantaranya adalah chlorambuchil dan etoposide (vp-16).

b. Pemberian secara intra-muskulus

Pemberian dengan cara ini relative lebih mudah dan sebaiknya suntikan tidak diberikan pada lokasi yang sama dengan pemberian dua-tiga kali berturut-turut yang dapat diberikan secara intra-muskulus antara lain bleomicin dan methotrexate.

c. Pemberian secara intravena

Pemberian intravena dapat dengan bolus secara perlahan-lahan atau diberikan secara infuse (drip). Cara ini merupakan cara pemberian kemoterapi yang paling umum dan banyak digunakan.

d. Pemberian secara intra-arteri

Pemberian intra arteri jarang dilakukan karena membutuhkan sarana yang cukup banyak antara lain alat radiologi diagnostic, mesin atau alat filter, serta memerlukan keterampilan sendiri.

### **2.3.4 Cara Kerja Kemoterapi**

Suatu sel normal akan berkembang mengikuti siklus pembelahan sel yang teratur. Beberapa sel akan membelah diri dan membentuk sel baru dan sel yang lain akan mati. Sel yang abnormal akan membelah diri dan berkembang secara tidak

terkontrol, yang pada akhirnya akan terjadi suatu masa yang dikenal sebagai tumor.

Siklus sel dibagi menjadi 5 tahap yaitu :

1. Fase G<sub>0</sub>, dikenal juga sebagai fase istirahat ketika ada sinyal untuk berkembang, sel ini akan masuk fase G.
2. Fase G<sub>1</sub>, pada fase ini sel siap untuk membelah diri yang diperantarai oleh beberapa protein penting untuk memproduksi. Fase ini berlangsung 18-30 jam.
3. Fase S, disebut juga fase sintesis. Pada fase ini DNA sel akan di kopi. Fase ini berlangsung 18-20 jam.
4. Fase G<sub>2</sub>. Fase sintesis protein terus berlanjut. Fase ini berlangsung 2-10 jam.
5. Fase M, sel dibagi menjadi 2 sel baru. Fase ini berlangsung 30-60 Menit.

Siklus sel sangat penting dalam proses kemoterapi sebab obat kemoterapi mempunyai target dan efek merusak yang berbeda bergantung pada siklus sel nya. Obat kemoterapi aktif pada saat sel sedang bereproduksi (bukan pada fase G<sub>0</sub>), sehingga sel tumor yang aktif merupakan target utama dari kemoterapi namun, oleh karena itu sel yang sehat juga bereproduksi, maka tidak tertutup kemungkinan mereka juga akan terpengaruh oleh kemoterapi, yang akan muncul sebagai efek samping obat (Rasjidi, 2007).

### **2.3.5 Efek Samping Kemoterapi**

Efek samping dari kemoterapi meliputi, anemia, trombositopenia, leucopenia, mual dan muntah, alopesia (rambut rontok), stomatitis, reaksi alergi, neurotoksik, dan extravasasi (keluarnya obat vsikan atau iritan ke jaringan subkutan yang berakibat timbulnya rasa nyeri, nekrosis jaringan, dan ulserasi jaringan) (Rasjidi, 2007).

### **2.3.6 Manfaat Kemoterapi**

Adapun manfaat kemoterapi adalah sebagai berikut :

#### **1. Pengobatan**

Beberapa jenis kanker dapat disembuhkan secara tuntas dengan satu jenis kemoterapi atau beberapa jenis kemoterapi.

#### **2. Kontrol**

Kemoterapi ada yang bertujuan untuk menghambat perkembangan kanker agar tidak bertambah besar atau menyebar ke jaringan lain.

#### **3. Mengurangi gejala**

Bila kemoterapi tidak dapat menghilangkan kanker, maka kemoterapi yang diberikan bertujuan untuk mengurangi gejala yang timbul pada penderita (Fawcett, Don W.2002).

## **2.4 Kanker Payudara (Ca mammae)**

### **2.4.1 Definisi Kanker Payudara (Ca mammae)**

Kanker payudara (Carcinoma mammae) dalam bahasa inggrisnya disebut breast cancer merupakan kanker pada jaringan payudara. Kanker payudara (Carcinoma mammae) adalah keganasan yang menyerang kelenjar air susu, saluran kelenjar dan jaringan penunjang payudara (Arkhan, 2008). Kanker payudara memperlihatkan proliferasi keganasan sel epitel yang membatasi duktus atau lobus payudara (Price, 2005). Kanker ini paling umum menyerang wanita, walaupun laki-laki juga punya potensi terkena akantetapi kemungkinan sangat kecil dengan perbandingan 1 diantara 1000. Kanker ini terjadi karena pada kondisi dimana sel telah

kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali, atau kanker payudara sering didefinisikan sebagai suatu penyakit neoplasma yang ganas yang berasal dari parenchyma. Penyakit ini oleh World Health Organization (WHO) dimasukkan ke dalam International Classification of Diseases (ICD) dengan kode nomor 17.

#### **2.4.2 Epidemiologi Kanker Payudara (Ca mammae)**

Kejadian kanker payudara di Indonesia sebesar 11% dari seluruh kejadian kanker (Siswono,2003). Setiap tahun lebih dari 580.000 kasus baru ditemukan diberbagai negara berkembang dan kurang lebih 372.000 pasien meninggal karena penyakit ini. Demikian pula di Bali, kini jumlah kasusnya meningkat dan menempati urutan kedua terbanyak setelah kanker serviks dan cenderung bergeser ke arah yang lebih muda.

#### **2.4.3 Etiologi Kanker Payudara (Ca mammae)**

##### **1. Faktor risiko**

Menurut Moningkey dan Kodim, penyebab spesifik kanker payudara masih belum diketahui, tetapi terdapat banyak factor yang diperkirakan mempunyai pengaruh terhadap terjadinya kanker payudara diantaranya:

- a. Faktor reproduksi : Karakteristik reproduktif yang berhubungan dengan risiko terjadinya kanker payudara adalah nuliparitas, menarche pada umur muda, menopause pada umur lebih tua, dan kehamilan pertama pada umur tua. Risiko utama kanker payudara adalah bertambahnya umur. Diperkirakan, periode antara terjadinya haid pertama dengan umur saat kehamilan pertama merupakan window of initiation perkembangan kanker payudara. Secara anatomi dan fungsional,

payudara akan mengalami atrofi dengan bertambahnya umur. Kurang dari 25% kanker payudara terjadi pada masa sebelum menopause sehingga diperkirakan awal terjadinya tumor terjadi jauh sebelum terjadinya perubahan klinis.

- b. Penggunaan hormone : Hormon estrogen berhubungan dengan terjadinya kanker payudara. Laporan dari Harvard School of Public Health menyatakan bahwa terdapat peningkatan kanker payudara yang signifikan pada para pengguna terapi estrogen replacement. Suatu metaanalisis menyatakan bahwa walaupun tidak terdapat risiko kanker payudara pada pengguna kontrasepsi oral, wanita yang menggunakan obat ini untuk waktu yang lama mempunyai risiko tinggi untuk mengalami kanker payudara sebelum menopause. Sel-sel yang sensitive terhadap rangsangan hormonal mungkin mengalami perubahan degenerasi jinak atau menjadi ganas.
- c. Penyakit fibrokistik : Pada wanita dengan adenosis, fibroadenoma, dan fibrosis, tidak ada peningkatan risiko terjadinya kanker payudara. Pada hiperplasis dan papiloma, risiko sedikit meningkat 1,5 sampai 2 kali. Sedangkan pada hiperplasia atipik, risiko meningkat hingga 5 kali.
- d. Obesitas : Terdapat hubungan yang positif antara berat badan dan bentuk tubuh dengan kanker payudara pada wanita pasca menopause. Variasi terhadap kekerapan kanker ini di negara-negara Barat dan bukan Barat serta perubahan kekerapan sesudah migrasi menunjukkan bahwa terdapat pengaruh diet terhadap terjadinya keganasan ini.
- e. Konsumsi lemak : Konsumsi lemak diperkirakan sebagai suatu faktor risiko terjadinya kanker payudara. Willet dkk melakukan studi prospektif selama 8 tahun

tentang konsumsi lemak dan serat dalam hubungannya dengan risiko kanker payudara pada wanita umur 34 sampai 59 tahun

- f. Radiasi: Eksposur dengan radiasi ionisasi selama atau sesudah pubertas meningkatkan terjadinya risiko kanker payudara. Dari beberapa penelitian yang dilakukan disimpulkan bahwa risiko kanker radiasi berhubungan secara linier dengan dosis dan umur saat terjadinya eksposur.
- g. Riwayat keluarga dan faktor genetik : Riwayat keluarga merupakan komponen yang penting dalam riwayat penderita yang akan dilaksanakan skrining untuk kanker payudara. Terdapat peningkatan risiko keganasan pada wanita yang keluarganya menderita kanker payudara. Pada studi genetik ditemukan bahwa kanker payudara berhubungan dengan gen tertentu. Apabila terdapat BRCA1, yaitu suatu gen kerentanan terhadap kanker payudara, probabilitas untuk terjadi kanker payudara sebesar 60% pada umur 50 tahun dan sebesar 85% pada umur 70 tahun.
- h. Faktor Genetik : Kanker payudara dapat terjadi karena adanya beberapa faktor genetik yang diturunkan dari orangtua kepada anaknya. Faktor genetik yang dimaksud adalah adanya mutasi pada beberapa gen yang berperan penting dalam pembentukan kanker payudara gen yang dimaksud adalah beberapa gen yang bersifat onkogen dan gen yang bersifat mensupresi tumor. Gen pensupresi tumor yang berperan penting dalam pembentukan kanker payudara diantaranya adalah gen BRCA1 dan gen BRCA2.
- i. Umur: Pada tahun 2001, dari 447 kasus kanker payudara yang berobat di RS Kanker Dharmas Jakarta 9,1% diantaranya adalah perempuan berusia kurang dari

30 tahun. Semakin bertambahnya umur meningkatkan risiko kanker payudara. Wanita paling sering terserang kanker payudara adalah usia di atas 40 tahun. Wanita berumur di bawah 40 tahun juga dapat terserang kanker payudara, namun risikonya lebih rendah dibandingkan wanita di atas 40 tahun. Penelitian Devi Nur Octaviana tahun 2011 yang berjudul “faktor-faktor risiko kanker payudara pada pasien kanker payudara wanita di rumah sakit kanker Dharmais Jakarta” menyatakan bahwa kelompok kasus kanker payudara banyak terdapat pada rentang usia 40-49 tahun yaitu sebesar 41,7%, kemudian pada rentang usia 50-59 tahun yaitu sebesar 37,5 %. Menurut penelitian (Rini Indrati, 2005) kasus kanker yang terjadi pada rentang usia 20-29 tahun sebanyak 1,9%, 30-39 tahun sebanyak 21,2%, 40-49 tahun sebanyak 38,5%, 50-59 tahun sebanyak 32,7%, 60-69 tahun adalah 3,8% dan >70 tahun adalah 1,9%. Adapun penggolongan kategori umur sebagai berikut :

- a. 26 – 35 : dewasa awal
- b. 36 – 45 : dewasa akhir
- c. 46 – 55 : lansia awal.
- d. 56 – 65 : lansia akhir (Depkes RI, 2009)

#### **2.4.4 Patofisiologi Kanker Payudara (Ca mammae)**

Carsinoma mammae berasal dari jaringan epitel dan paling sering terjadi pada sistem duktal, mula-mula terjadi hiperplasia sel-sel dengan perkembangan sel-sel atipik. Sel-sel ini akan berlanjut menjadi carsinoma insitu dan menginvasi stroma. Carsinoma membutuhkan waktu 7 tahun untuk bertumbuh dari sel tunggal sampai menjadi massa yang cukup besar untuk dapat diraba ( kira-kira berdiameter 1 cm).

Pada ukuran itu kira-kira seperempat dari carcinoma mammae telah bermetastasis. Carcinoma mammae bermetastasis dengan penyebaran langsung ke jaringan sekitarnya dan juga melalui saluran limfe dan aliran darah ( Price, Sylvia, Wilson dan Lorrairee M, 1995) .

#### **2.4.5 Klasifikasi Kanker Payudara (Ca mammae)**

##### 1. Klasifikasi Patologik

###### a. Paget's disease

Paget's disease merupakan bentuk kanker yang dalam taraf permulaan manifestasinya sebagai eksema menahun puting susu, yang biasanya merah dan menebal. Suatu tumor sub areoler bisa teraba. Sedang pada umumnya kanker payudara yang berinfiltrasi ke kulit mempunyai prognosis yang buruk namun pada paget's disease prognosisnya lebih baik. Paget's disease merupakan suatu kanker intraduktal yang tumbuh dibagian terminal dari duktus laktiferus. Secara patologik ciri-cirinya adalah :sel-sel paget (seperti pasir), hipertrofi sel epidermoid, infiltrasi sel-sel bundar di bawah epidermis.

###### b. Kanker duktus laktiferus

*Comedo carcinoma* terdiri dari sel-sel kanker non papillary dan intraductal, sering dengan nekrosis sentral sehingga pada permukaan potongan terlihat seperti terisi kelenjar, jarang sekali comedo carcinoma hanya pada saluran saja biasanya akan mengadakan infiltrasi kesekitarnya menjadi infiltrating comedo carcinoma.

###### c. Adeno carcinoma

Adeno carcinoma dengan infiltrasi dan fibrosis, ini adalah kanker yang lazim ditemukan 75 % kanker payudara adalah tipe ini. Karena banyak terdiri dari

fibrosis umumnya agak besar dan keras. Kanker ini disebut juga dengan tipe scirrus yaitu tumor yang mengadakan infiltrasi ke kulit dan kedaras.

d. Medullary carcinoma

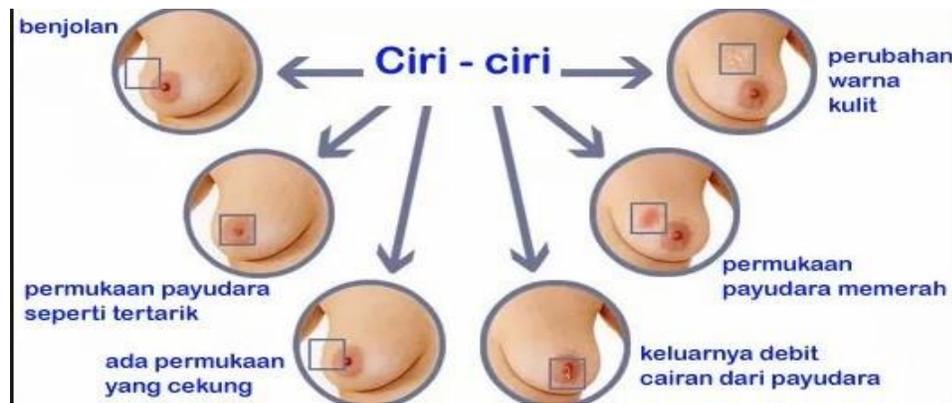
Tumor ini biasanya sangat dalam di dalam kelenjar mammae, biasanya tidak seberapa keras, dan kadang-kadang disertai kista dan mempunyai kapsul. Tumor ini kurang infiltratif dibanding dengan tipe scirrus dan metastasis ke ketiak sangat lama. Prognosis tumor ini lebih baik dari tipe-tipe tumor yang lain.

e. Kanker dari Lobulus

Kanker lobules sering timbul sebagai carcinoma insitu dengan lobules yang membesar. Secara mikroskopik, kelihatan lobules atau kumpulan lobules yang berisi kelompok sel-sel asinus dengan beberapa mitosis. Kalau mengadakan infiltrasi hamper tidak dapat dibedakan dengan tipe scirrus.

#### **2.4.6 Klasifikasi Klinik Kanker Payudara (Ca mammae)**

- a. Steintal I : kanker payudara besarnya sampai 2 cm dan tidak memiliki anak sebar.
- b. Steintal II : kanker payudara 2 cm atau lebih dengan anak sebar dikelenjar ketiak.
- c. Steintal III : kanker payudara 2 cm atau lebih dengan anak sebar di kelenjar ketiak, infra dan supraklavikular, atau infiltrasi ke fascia pektoralis atau ke kulit atau kanker payudara yang apert (memecah ke kulit).
- d. Steintal IV : kanker payudara dengan metastasis jauh misal ke tengkorak, tulang punggung, paru-paru, hati dan punggung



**Gambar 2.4**Kanker Payudara (Viva.co.id, 2015)

#### 2.4.7 Therapy / Tindakan Penanganan Kanker Payudara ( Ca mammae)

Penatalaksanaan kanker payudara dilakukan dengan serangkaian pengobatan meliputi pembedahan, kemoterapi, terapi hormon, terapi radiasi dan yang terbaru adalah terapi imunologi (antibodi). Pengobatan ini ditujukan untuk memusnahkan kanker atau membatasi perkembangan penyakit serta menghilangkan gejala-gejalanya. Keberagaman jenis terapi ini mengharuskan terapi dilakukan secara individual.

##### a. Pembedahan

Tumor primer biasanya dihilangkan dengan pembedahan. Prosedur pembedahan yang dilakukan pada pasien kanker payudara tergantung pada tahapan penyakit, jenis tumor, umur dan kondisi kesehatan pasien secara umum. Ahli bedah dapat mengangkat tumor (lumpectomy), mengangkat sebagian payudara yang mengandung sel kanker atau pengangkatan seluruh payudara (mastectomy). Untuk meningkatkan harapan hidup, pembedahan biasanya diikuti dengan terapi tambahan seperti radiasi, hormon atau kemoterapi.

## b. Non pembedahan

### 1. Terapi Radiasi

Terapi radiasi dilakukan dengan sinar-X dengan intensitas tinggi untuk membunuh sel kanker yang tidak terangkat saat pembedahan.

### 2. Terapi Hormon

Terapi hormonal dapat menghambat pertumbuhan tumor yang peka hormon dan dapat dipakai sebagai terapi pendamping setelah pembedahan atau pada stadium akhir.

### 3. Kemoterapi

Obat kemoterapi digunakan baik pada tahap awal ataupun tahap lanjut penyakit (tidak dapat lagi dilakukan pembedahan). Obat kemoterapi bisa digunakan secara tunggal atau dikombinasikan. Salah satu diantaranya adalah Capecitabine dari Roche, obat anti kanker oral yang diaktivasi oleh enzim yang ada pada sel kanker, sehingga hanya menyerang sel kanker saja.

### 4. Terapi Imunologik

Sekitar 15-25% tumor payudara menunjukkan adanya protein pemicu pertumbuhan atau HER2 secara berlebihan dan untuk pasien seperti ini, trastuzumab, antibody yang secara khusus dirancang untuk menyerang HER2 dan menghambat pertumbuhan tumor, bias menjadi pilihan terapi. Pasien sebaiknya juga menjalani tes HER2 untuk menentukan kelayakan terapi dengan trastuzumab.

## **2.4.8 Komplikasi Kanker Payudara (Ca mammae)**

Komplikasi utama dari cancer payudara adalah metastase jaringan sekitarnya dan juga melalui saluran limfe dan pembuluh darah ke organ-organ lain. Tempat yang

sering untuk metastase jauh adalah paru-paru, pleura, tulang dan hati. Metastase ke tulang kemungkinan mengakibatkan fraktur patologis, nyeri kronik dan hipercalsemia. Metastase ke paru-paru akan mengalami gangguan ventilasi pada paru-paru dan metastase ke otak mengalami gangguan persepsi sensori.

#### **2.4.9 Prognosis Kanker Payudara (Ca mammae)**

Menurut Ramli (1994), prognosis kanker payudara di tentukan oleh:

##### 1. Staging (TNM)

Semakin awal stadium kanker maka prognosinya akan semakin baik.

Stadium I : 5-10 tahun 90-80 %

Stadium II : 70-50 %

Stadium III : 20-11 %

Stadium IV : 0 %

Untuk stadium 0 (in situ)

##### 2. Jenis histopatologi keganasan

Karsinoma in situ mempunyai prognosis yang baik di bandingkan dengan karsinoma yang sudah invasif.

#### **2.5 Hipotesis Penelitian**

Ada perbedaan antara kadar hemoglobin sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker payudara.