

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Kanker Payudara**

##### **1. Definisi kanker payudara**

Kanker merupakan salah satu penyakit yang tidak menular yang ditandai oleh pertumbuhan serta perkembangan sel atau jaringan yang berlangsung dengan sangat cepat dan tidak terkendali. Kondisi tersebut dapat menyebabkan terganggunya proses metabolisme dalam tubuh dan menyebar ke berbagai sel maupun jaringan lainnya. Kanker payudara atau yang dikenal sebagai *Carcinoma Mammarum* merupakan suatu tumor ganas berupa benjolan abnormal yang muncul pada jaringan payudara. Pertumbuhan tumor ini dapat terjadi pada kelenjar susu, saluran kelenjar, serta jaringan penunjang payudara seperti jaringan lemak dan jaringan ikat. Selain itu tumor tersebut dapat berpotensi berpindah ke bagian tubuh lainnya melalui proses yang disebut metastasis (Suparna & Sari, 2022).

##### **2. Faktor risiko kanker payudara**

Faktor risiko kanker payudara dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu faktor yang dapat dimodifikasi dan faktor yang tidak dapat dimodifikasi.

###### **a. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi**

###### **1) Jenis kelamin**

Perempuan memiliki risiko lebih besar mengalami kanker payudara karena paparan hormon estrogen dan progesteron yang lebih tinggi, sehingga sel payudara lebih mudah mengalami gangguan keseimbangan hormonal. Pada laki-laki, risikonya jauh lebih kecil karena kadar estrogen sangat rendah. Peningkatan kadar

estrogen dan progesteron dapat berkaitan dengan kemungkinan terjadinya kanker payudara (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

## 2) Usia

Risiko terjadinya kanker payudara meningkat seiring bertambahnya usia. Wanita yang lebih tua memiliki risiko lebih tinggi daripada wanita yang lebih muda (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

## 3) Riwayat keluarga

Riwayat kanker payudara dalam keluarga dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Wanita yang memiliki ibu, saudara perempuan, atau anak perempuan dengan riwayat kanker payudara cenderung memiliki risiko sedikit lebih tinggi (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

## 4) Mutasi genetik

Beberapa mutasi genetik yang diturunkan, seperti mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2, dapat secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Meskipun mutasi ini relatif jarang, tetapi jika ada, kemungkinan dapat meningkatkan berkembangnya penyakit kanker payudara secara signifikan (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

## 5) Riwayat reproduksi

Menstruasi yang terjadi lebih awal dan menopause yang terjadi lebih lama dapat menyebabkan paparan hormon yang berlangsung lebih lama, sehingga meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

b. Faktor yang dapat dimodifikasi

1) Aktivitas fisik

Kurangnya aktivitas fisik yang dilakukan secara rutin dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya risiko kanker payudara. Melakukan olahraga secara rutin dapat membantu menurunkan risiko tersebut (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

2) Indeks massa tubuh

Wanita dengan kelompok lanjut usia dengan kondisi berat badan berlebih atau obesitas memiliki peluang lebih besar mengalami kanker payudara dibandingkan dengan wanita dengan berat badan yang berada dalam kisaran sehat (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

3) Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol yang berlebihan dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Alkohol dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar estrogen, sehingga memicu ketidakseimbangan hormon yang berkaitan dengan proses karsinogenesis pada organ reproduksi wanita (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

4) Merokok

Zat karsinogenik dalam rokok dapat masuk ke jaringan payudara dan meningkatkan kemungkinan terjadinya perubahan pada onkogen serta gen penekan tumor seperti gen p53. Baik perokok aktif maupun perokok pasif menunjukkan kontribusi yang bermakna terhadap pembentuk sel pro-karsinogenik (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

### 5) Asupan makanan olahan

Makanan olahan yang mengandung natrium, lemak dan gula dalam jumlah yang tinggi dapat memicu terjadinya obesitas dan kondisi tersebut merupakan salah satu faktor risiko kanker payudara (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

### 3. Patofisiologis kanker payudara

Kanker payudara muncul dari berbagai faktor penyebab yang dapat berasal dari lingkungan ataupun keturunan. Kerusakan DNA yang memicu terjadinya mutasi gen tertentu dapat berperan dalam pembentukan kanker. Selain itu, gangguan sistem imun, aktivitas *growth factor* yang berlebihan dapat menimbulkan rangsangan tidak normal antara sel stromal dan sel epitel, serta kelainan pada gen perbaikan DNA seperti BRCA1 dan BRCA2 yang turut meningkatkan aktivitas proliferasi sel dan menghambat mekanisme kematian sel (apoptosis) (Savitri, 2021).

Kanker payudara muncul ketika pengaturan pertumbuhan sel payudara tidak lagi dapat berfungsi, sehingga proses proliferasi berlangsung secara terus-menerus dan mekanisme apoptosis akan membuat sel tidak dapat mengenali kerusakan pada DNA. Jika mutasi terjadi pada gen p53 maka fungsi gen tersebut sebagai pengawas kerusakan DNA akan hilang, sehingga sel abnormal dapat terus berkembang. Peningkatan jumlah sel abnormal tersebut biasanya menghasilkan benjolan yang dikenal sebagai tumor atau kanker. Tumor jinak umumnya berupa kumpulan lemak yang terbungkus dalam struktur dan menyerupai kantong. Melalui aliran darah atau sistem limfatik, sel tumor dan zat berbahaya yang dihasilkan dapat keluar dari massa tersebut dan menyebar ke bagian tubuh lainnya (Savitri, 2021).

Sel yang bermigrasi kemudian berkembang pada lokasi baru dan membentuk kelompok sel tumor ganas atau kanker baru. Pada kanker payudara, sel-sel ganas dapat mengakibatkan kerusakan sel-sel normal disekitarnya, terutama sel yang lebih lemah. Pertumbuhan sel kanker yang sangat cepat menyebabkan ukuran payudara berubah dan tampak besar.

Kanker payudara berasal dari jaringan epitel saluran dan kelenjar payudara. Proses pertumbuhan biasanya terjadi di dalam duktus atau lobulus dan dikenal sebagai karsinoma noninvasif. Setelah itu, tumor dapat menembus dinding duktus dan lobulus dan masuk ke jaringan stroma, yang kemudian disebut karsinoma invasif. Penyebaran berlangsung melalui pembuluh limfa dan berkembang di kelenjar getah bening, sehingga kelenjar aksila atau supraklavikula dapat mengalami pembesaran. Penyebaran pertama kanker payudara umumnya terjadi di kelenjar aksila regional, sedangkan lokasi metastasis yang lebih jauh meliputi tulang, hati, paru-paru, pleura dan otak (Savitri, 2021).

#### **4. Diagnosis kanker payudara**

##### **a. Evaluasi klinis**

##### **1) Anamnesis**

Pada proses anamnesis pada pasien dengan kelainan payudara, perlu ditanyakan keluhan utama, seperti ada tidaknya benjolan pada salah satu atau kedua payudara, serta apakah benjolan tersebut menimbulkan rasa nyeri. Selain itu, penting juga untuk menanyakan gejala lain seperti batuk berkepanjangan, nyeri tulang, nyeri perut atau gangguan saluran cerna untuk dapat menilai kemungkinan metastasis. Informasi lain yang harus digali mencakup berbagai faktor risiko kanker payudara,

termasuk Riwayat keluarga dan genetik, Riwayat reproduksi dan kebiasaan atau gaya hidup pasien (Suparna & Sari, 2022).

## 2) Pemeriksaan fisik

Pada pemeriksaan fisik payudara inspeksi dilakukan dalam posisi duduk dan berbaring untuk menilai bentuk payudara, kondisi kulit, retraksi puting, tampilan kulit seperti jeruk, luka, serta benjolan. Setelah itu, palpasi dilakukan untuk menilai ukuran, konsistensi, dan permukaan benjolan serta keterikatannya pada kulit atau dinding dada. Pemijatan puting juga dilakukan untuk melihat apakah terdapat cairan yang keluar dan menentukan jenis cairannya (Suparna & Sari, 2022).

## b. Radiologi

### 1) Mamografi

Mamografi merupakan pemeriksaan payudara yang menggunakan sinar-X yang dapat menampilkan kelainan yang bersifat jinak ataupun ganas. Pemeriksaan ini dilakukan dengan memberikan radiasi dosis rendah pada payudara yang dikompresi diantara dua pelat untuk menghasilkan citra radiologis yang digunakan sebagai skrining maupun diagnostik (Bhushan, Gonsalves & Menon, 2021).

### 2) Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi digunakan sebagai pemeriksaan tambahan untuk menilai perubahan pada payudara, terutama pada wanita dengan payudara yang padat atau pada area mencurigakan yang tidak tampak pada mamografi. Pemeriksaan memiliki keunggulan karena tidak menimbulkan paparan radiasi pada pasien (Bhushan, Gonsalves & Menon, 2021).

### 3) CT scan

CT scan adalah teknik pemeriksaan menggunakan sinar-X yang diproses oleh Komputer untuk menghasilkan gambar. Pemeriksaan CT scan toraks dengan kontras menjadi salah satu pilihan dalam membantu menegakkan diagnosis kanker payudara. Selain itu, CT scan kepala juga bermanfaat untuk menilai kemungkinan penyebaran kanker ke otak (Suparna & Sari, 2022).

### 4) *Bone scanning*

*Bone scanning* merupakan pemeriksaan yang memanfaatkan zat radioaktif untuk mendeteksi penyebaran kanker pada tulang serta menilai tingkat keparahannya. Pada kasus kanker payudara, pemeriksaan ini dapat menunjukkan ada atau tidaknya metastasis (Suparna & Sari, 2022).

### 5) *Magnetic resonance imaging* (MRI)

MRI payudara merupakan metode pemeriksaan diagnostik yang bersifat non invasif dan tidak menggunakan radiasi pengion. Pemeriksaan ini memanfaatkan gelombang frekuensi radio berenergi rendah serta medan magnet untuk menghasilkan gambaran detail mengenai struktur internal payudara. MRI digunakan untuk menilai ukuran kanker payudara dan mendeteksi keberadaan tumor yang telah menyebar pada pasien yang sebelumnya telah terdiagnosis kanker payudara ( Bhushan, Gonsalves & Menon, 2021).

## c. Pemeriksaan patologi anatomi

### 1) Biopsi

Biopsi merupakan metode pemeriksaan yang dianggap sebagai gold standar dalam menegakkan diagnosis kanker payudara, karena dapat memastikan ada atau tidaknya sel ganas. Sampel jaringan untuk biopsi dapat diperoleh melalui berbagai

teknik, seperti *fine-needle aspiration biopsy*, *core biopsy*, maupun biopsi terbuka (Suparna & Sari, 2022).

## 2) Pemeriksaan IHC (*immunohistochemistry*)

Pemeriksaan IHC dilakukan dengan menilai sel-sel hasil biopsi di bawah mikroskop. Melalui analisis ini, dapat ditentukan sebagai faktor prognostik dan prediktif kanker payudara, termasuk ekspresi gen yang dapat berperan dalam proliferasi sel (seperti HER2), status reseptor hormon, serta karakter gen lainnya. Pemeriksaan IHC memungkinkan identifikasi tipe dan tingkat kompleksitas sel kanker secara lebih akurat (Suparna & Sari, 2022).

## d. Pemeriksaan patologi klinik

Pemeriksaan laboratorium patologi klinik yang direkomendasikan meliputi pemeriksaan darah lengkap dan pemeriksaan kimia darah yang dipilih berdasarkan kecurigaan metastasis. *Tumor marker* juga dapat diperiksa dan jika hasilnya meningkat maka tes tersebut harus diulang sebagai bagian dari pemantauan lanjutan (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2018).

## 5. Stadium kanker payudara

Stadium kanker payudara menunjukkan seberapa jauh kanker telah berkembang dan menyebar di dalam tubuh. Penentuan stadium umumnya didasarkan pada ukuran tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, serta adanya metastasis ke organ lain menggunakan sistem TNM (Tumor, Node, Metastasis) (*Breast Cancer Reserch Foundation*, 2024).

- a. Stadium 1 merupakan stadium awal kanker payudara invasif. Stadium 1A ditandai dengan tumor berukuran  $<2$  cm tanpa penyebaran ke kelenjar getah bening, sedangkan stadium 1B ditandai dengan tumor  $<2$  cm yang telah

menyebar sedikit ke kelenjar getah bening atau hanya ditemukan mikrometastasis pada kelenjar getah bening.

- b. Stadium 2 menunjukkan tumor yang lebih besar tetapi masih terbatas pada payudara atau kelenjar getah bening di sekitarnya. Stadium 2A meliputi tumor kecil dengan keterlibatan terbatas kelenjar getah bening atau tumor 2–5 cm tanpa penyebaran, sedangkan stadium 2B meliputi tumor 2–5 cm yang telah menyebar ke sedikit kelenjar getah bening atau tumor >5 cm tanpa keterlibatan kelenjar getah bening.
- c. Stadium 3 merupakan kanker payudara lanjut lokal. Stadium 3A ditandai dengan penyebaran ke 4–9 kelenjar getah bening atau tumor besar dengan keterlibatan kelenjar getah bening terbatas, stadium 3B menunjukkan penyebaran ke kulit payudara atau dinding dada, dan stadium 3C menunjukkan penyebaran yang lebih luas ke  $\geq 10$  kelenjar getah bening atau ke kelenjar getah bening di sekitar tulang dada dan tulang selangka.
- d. Stadium 4 merupakan stadium metastatik, yaitu ketika kanker telah menyebar ke organ jauh seperti tulang, hati, paru-paru, atau otak.

## **6. Jenis Kanker Payudara**

Berdasarkan *American Cancer Society* (2021), jenis kanker payudara dapat dibedakan menjadi beberapa kelompok, yaitu:

- a. Kanker payudara *non-invasif / in situ*

Kanker payudara *non-invasif* atau *in situ* adalah kondisi ketika sel abnormal masih berada di tempat asalnya dan belum menyebar ke jaringan payudara di sekitarnya. Jenis yang termasuk dalam kelompok ini yaitu:

1) *Ductal carcinoma in situ* (DCIS)

DCIS merupakan jenis kanker payudara *non-invasif* yang terjadi ketika sel abnormal berada di dalam duktus atau saluran payudara, tetapi belum menyebar ke jaringan sekitar.

2) *Lobular carcinoma in situ* (LCIS)

LCIS merupakan kondisi ketika sel-sel abnormal ditemukan pada lobulus atau kelenjar penghasil ASI di payudara. Berbeda dengan DCIS, LCIS tidak dianggap sebagai kanker payudara sebenarnya, tetapi termasuk perubahan jinak yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara invasif di kemudian hari.

b. Kanker payudara invasif

Kanker payudara invasif adalah kanker yang telah menyebar dari tempat asalnya ke jaringan payudara di sekitarnya. Jenis yang termasuk dalam kelompok ini yaitu:

1) *Invasive ductal carcinoma* (IDC)

IDC merupakan kanker payudara invasif yang berasal dari duktus payudara, kemudian menyebar ke jaringan payudara di sekitarnya. Jenis ini merupakan kanker payudara invasif yang paling sering ditemukan.

2) *Invasive lobular carcinoma* (ILC)

ILC merupakan kanker payudara invasif yang berasal dari lobulus payudara, yaitu bagian payudara yang berfungsi menghasilkan ASI. Jenis ini termasuk kanker payudara invasif yang cukup sering ditemukan setelah IDC.

## **7. Subtipe kanker payudara**

Subtipe kanker payudara berdasarkan karakteristik molekuler intrinsik terdiri atas luminal A, luminal B, HER-2 *overexpressing*, dan *triple negative* (Szymiczek, Lone & Akbari, 2021).

a. Luminal A

Luminal A merupakan sub tipe kanker payudara yang ditandai dengan ekspresi ER dan PR yang tinggi, sedangkan ekspresi HER-2 rendah. Sub tipe ini memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan sub tipe lainnya dan umumnya memberikan respons yang baik terhadap terapi hormonal. Oleh karena itu, terapi hormonal menjadi pilihan utama pada sub tipe luminal A.

b. Luminal B

Luminal B memiliki ekspresi ER dan PR yang lebih rendah dibandingkan luminal A. Sub tipe ini dapat dibedakan berdasarkan status HER-2, yaitu HER-2 positif dan HER-2 negatif. Prognosis luminal B cenderung lebih buruk dibandingkan luminal A, tetapi masih termasuk dalam kategori prognosis menengah. Terapi yang dapat diberikan meliputi kemoterapi, terapi hormonal, dan terapi anti-HER-2 apabila HER-2 positif.

c. *HER-2 Overexpressing*

*HER-2 overexpressing* merupakan sub tipe kanker payudara dengan ER dan PR negatif, tetapi HER-2 positif. Sub tipe ini berkaitan dengan pertumbuhan tumor yang lebih agresif dan keterlibatan kelenjar getah bening. Terapi utama yang dapat diberikan adalah terapi anti-HER-2.

d. *Triple Negative*

*Triple negative* adalah sub tipe kanker payudara yang tidak memiliki ekspresi ER, PR, dan HER-2. Sub tipe ini memiliki prognosis paling buruk, bersifat lebih invasif, serta memiliki risiko metastasis dan kekambuhan yang tinggi. Karena tidak sensitif terhadap terapi hormonal maupun anti-HER-2, pilihan terapi utama pada sub tipe ini adalah kemoterapi sistemik.

## **8. Tatalaksana kanker payudara**

Terapi kanker payudara harus diawali dengan diagnosis yang lengkap dan akurat, termasuk penentuan stadium kanker payudara. Proses diagnosis dan terapi perlu dilakukan secara humanis dan menyeluruh. Pemilihan terapi sangat bergantung pada luasnya penyakit atau stadium dan ekspresi agen biomolekuler. Terapi dapat menimbulkan efek samping serta risikonya harus dijelaskan kepada pasien dan keluarga. Selain itu, usia, penyakit penyerta, biaya dan keputusan kapan menghentikan terapi .

### **a. Pembedahan / operasi**

Penderita kanker payudara menjalani operasi untuk mengangkat tumor beserta jaringan di sekitarnya. Terdapat dua jenis operasi utama, yaitu lumpektomi (operasi konservatif payudara) dan mastektomi, yang dapat dilakukan dengan atau tanpa rekonstruksi payudara (Wang & Wu, 2023).

### **b. Kemoterapi**

Kemoterapi adalah pengobatan yang menggunakan obat untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker, baik dengan membunuh sel maupun menghambat pembelahannya. Terdapat tiga jenis kemoterapi : adjuvant, neoadjuvant, dan primer (paliatif). Kemoterapi adjuvant diberikan setelah operasi untuk meningkatkan peluang kesembuhan dan mencegah metastasis, sementara kemoterapi neoadjuvant diberikan sebelum operasi pada kanker stadium III untuk mengecilkan tumor dan mengendalikan metastasis mikro (Frillyana, Kurnia & Alpiyah, 2024). Sementara itu, kemoterapi primer diberikan sebelum prosedur medis lain seperti operasi atau radiasi (Riwayati, Musa'adah & Fitriyanti, 2024).

c. Radioterapi

Radioterapi adalah pengobatan kanker dengan menggunakan radiasi pengion, seperti sinar-X, sinar gamma, atau elektron yang berfungsi untuk merusak sel kanker melalui proses ionisasi. Terapi ini dapat diberikan dengan tujuan kuratif, yaitu untuk menyembuhkan kanker, atau sebagai terapi paliatif yang berguna untuk membantu mengurangi keluhan dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Aprianoro, Kartika & Kurniawan, 2023).

d. Imunoterapi

Imunoterapi adalah metode pengobatan yang bekerja dengan memanfaatkan kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk mendeteksi dan menyerang sel kanker secara lebih efektif. Terapi ini bertujuan untuk memperkuat respon imun tubuh sehingga pengobatan menjadi lebih spesifik dan berpotensi menimbulkan efek samping yang lebih ringan (Theivendren *et al.*, 2025).

## **B. Kemoterapi**

### **1. Definisi kemoterapi**

Kemoterapi adalah salah satu bentuk pengobatan kanker yang melibatkan pemberian obat-obatan khusus untuk menghancurkan dan menghentikan pertumbuhan sel kanker. Obat-obatan ini bersifat sitotoksik dan bekerja dengan cara menghambat proses pembelahan sel. Kemoterapi dapat diberikan menggunakan satu jenis obat atau kombinasi obat-obatan, baik melalui infus intravena maupun secara oral. Dalam praktik klinis, kemoterapi sering digunakan sebagai pilihan pengobatan yang efektif, terutama pada kasus kanker stadium lanjut yang masih terbatas pada satu area (Nasution dkk., 2025).

## **2. Tujuan kemoterapi**

### **a. Penyembuhan**

Kemoterapi diberikan dengan tujuan menyembuhkan pasien kanker yaitu dengan mengeliminasi sel kanker secara maksimal sehingga penyakit dapat teratasi.

### **b. Pengendalian**

Kemoterapi bertujuan untuk mengendalikan pertumbuhan kanker dengan cara mengecilkan tumor dan menghambat perkembangan serta penyebaran sel kanker.

### **c. Paliatif**

Kemoterapi juga dapat digunakan sebagai terapi paliatif untuk membantu meredakan gejala klinis yang disebabkan oleh kanker (Dewi, 2024).

## **3. Frekuensi kemoterapi**

Kemoterapi umumnya diberikan kepada pasien lebih dari sekali. Setiap pemberian obat merupakan bagian dari serangkaian pengobatan yang dikenal sebagai siklus kemoterapi, yang dimulai dengan pemberian obat pertama dan diikuti dengan jeda beberapa hari atau minggu sebelum pemberian berikutnya. Jeda ini diperlukan agar tubuh dapat pulih sebelum terapi berikutnya.

Durasi dan interval antara seri kemoterapi dapat bervariasi untuk setiap pasien, karena disesuaikan dengan jenis kanker, jenis obat yang digunakan, serta respons dan efek samping yang timbul selama terapi. Selain itu, variasi jenis obat kemoterapi juga memengaruhi dosis yang diberikan. Penentuan dosis kemoterapi dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk luas permukaan tubuh, usia, dan status gizi pasien. Oleh karena itu, frekuensi kemoterapi yang diterima pasien sangat dipengaruhi oleh karakteristik penyakit, jenis dan dosis obat, serta kondisi individu pasien, seperti usia dan status gizi (Prasasti, 2023). Umumnya, kemoterapi

diberikan selama 6–8 siklus, yang disesuaikan dengan kondisi pasien dan respons terhadap pengobatan (Haryani, 2022).

#### **4. Pengaruh frekuensi kemoterapi terhadap nilai NLR**

Frekuensi kemoterapi merupakan jumlah siklus kemoterapi yang telah diterima pasien selama menjalani terapi kanker payudara. Pemberian kemoterapi dilakukan secara berulang dalam beberapa siklus sesuai stadium penyakit, kondisi klinis pasien, serta jenis regimen yang digunakan. Semakin banyak siklus kemoterapi yang dijalani pasien, maka semakin tinggi frekuensi kemoterapi yang diterima. Kemoterapi bekerja dengan menghambat proliferasi sel kanker, namun juga dapat memengaruhi sel normal yang memiliki laju pembelahan cepat, termasuk sel hematopoietik di sumsum tulang. Kondisi tersebut dapat menyebabkan perubahan parameter hematologi seperti neutrofil dan limfosit (Verma *et al.*, 2016).

Pemberian kemoterapi secara berulang dapat memengaruhi nilai NLR melalui mekanisme mielosupresi, imunosupresi, dan inflamasi. Limfosit diketahui lebih sensitif terhadap efek sitotoksik kemoterapi dibandingkan neutrofil. Verma *et al.* (2016) melaporkan bahwa kemoterapi pada pasien kanker payudara dapat menyebabkan penurunan limfosit yang bermakna dan proses pemulihannya berlangsung lebih lama dibandingkan sel darah lainnya. Sebaliknya, neutrofil memiliki turnover yang cepat dan tetap diproduksi di sumsum tulang sehingga perubahan jumlah neutrofil dapat berbeda pada setiap pasien. Penurunan limfosit yang lebih dominan dibandingkan neutrofil dapat menyebabkan peningkatan nilai NLR.

Selain menyebabkan mielosupresi, kemoterapi juga dapat memicu respons inflamasi akibat kerusakan sel dan pelepasan mediator inflamasi seperti interleukin-

6 (IL-6) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ). Kondisi tersebut dapat meningkatkan jumlah neutrofil dalam sirkulasi sehingga turut memengaruhi perubahan nilai NLR (Tsioumpekou *et al.*, 2023). Oleh karena itu, semakin sering pasien menjalani kemoterapi maka perubahan hematologi yang terjadi dapat semakin besar dan berpotensi memengaruhi nilai NLR.

### **C. Leukosit**

Leukosit adalah sel darah yang memainkan peran penting dalam mekanisme pertahanan tubuh karena mampu merespon dengan cepat terhadap berbagai agen penyebab penyakit. Sel ini melindungi tubuh melalui fagositosis dan pembentukan antibodi. Leukosit dibagi menjadi dua jenis utama yaitu granulosit dan agranulosit. Granulosit meliputi neutrofil, eosinophil, dan basofil sedangkan agranulosit meliputi limfosit dan monosit (Niagita & Mardina, 2019). Leukosit adalah sel yang tampak bening, berukuran lebih besar daripada eritrosit, tetapi jumlahnya jauh lebih sedikit, dengan diameter 10  $\mu\text{m}$ . Nilai normal leukosit berkisaran antara 4.000-10.000/ $\text{mm}^3$  darah. Leukopenia terjadi ketika jumlah leukosit turun di bawah 4.000/ $\text{mm}^3$ , sedangkan leukositosis terjadi menandakan peningkatan jumlah leukosit di atas batas normal yaitu diatas 10.000/ $\text{mm}^3$  darah. Peningkatan jumlah leukosit umumnya menandakan adanya infeksi dalam tubuh (Wijayanti, 2017).

### **D. Neutrofil**

Neutrofil adalah jenis leukosit yang memiliki inti padat dengan bentuk khas dan berfungsi sebagai sel fagosit yang bergerak menuju area infeksi, inflamasi, atau kerusakan jaringan melalui proses yang disebut kemotaksis. Neutrofil hanya bertahan di aliran darah selama sekitar tujuh jam sebelum berpindah ke jaringan

untuk menelan bakteri atau zat asing. Terdapat dua jenis neutrofil batang dan neutrofil segmen. Neutrofil segmen memiliki tiga hingga enam lobus yang dihubungkan dengan benang kromatin, dan jika jumlah lobusnya melebihi enam maka disebut neutrofil hipersegmen (Hidayatulloh, 2021). Jumlah neutrofil absolut dikategorikan menjadi rendah apabila  $<1.50 \times 10^3/\mu\text{L}$ , normal apabila  $1,50\text{--}7.00 \times 10^3/\mu\text{L}$ , dan tinggi apabila  $>7,00 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Jumlah neutrofil absolut diperoleh dari hasil pemeriksaan laboratorium darah lengkap.

#### **1. Faktor yang mempengaruhi jumlah neutrofil**

- a. Faktor yang dapat meningkatkan jumlah neutrofil meliputi proses inflamasi, nekrosis jaringan, stress atau aktivitas fisik yang berat, kehamilan, dan merokok.
- b. Faktor yang dapat menurunkan neutrofil antara lain karena kemoterapi, infeksi tertentu, penyakit autoimun dan gangguan sumsum tulang (Zia, 2023).

#### **E. Limfosit**

Limfosit adalah jenis sel darah putih dengan jumlah terbanyak kedua setelah neutrofil. Ukuran limfosit lebih kecil daripada neutrofil, dengan diameter 7-10 mikrometer, dan memiliki sitoplasma berwarna biru pucat. Beberapa limfosit mungkin mengandung granula azurofilik berwarna merah muda keunguan (Ginting, Sitepu & Ginting, 2019). Jumlah limfosit absolut dikategorikan menjadi rendah apabila  $<1,00 \times 10^3/\mu\text{L}$ , normal apabila  $1,00\text{--}3,70 \times 10^3/\mu\text{L}$ , dan tinggi apabila  $>3,70 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Jumlah limfosit absolut diperoleh dari hasil pemeriksaan laboratorium darah lengkap. Secara umum limfosit dibedakan menjadi dua yaitu limfosit B dan limfosit T yang memainkan peran penting dalam respon imun adaptif. Selain itu terdapat juga sejumlah kecil sel *Natural Killer* (NK) yang berasal

dari progenitor yang sama tetapi memiliki mekanisme pengenalan antigen yang berbeda (Fitri, 2025).

### **1. Faktor yang mempengaruhi jumlah limfosit**

- a. Faktor yang dapat meningkatkan jumlah limfosit meliputi infeksi bakteri dan virus, kanker darah atau gangguan sistem limfatik, serta penyakit autoimun yang menyebabkan peradangan kronis.
- b. Faktor yang dapat menurunkan jumlah limfosit antara lain karena kemoterapi, infeksi tertentu, penyakit autoimun, terapi steroid, serta berbagai jenis kanker darah dan gangguan darah lainnya (Zia, 2023).

### **F. *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR)**

NLR dihitung dengan membagi jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut yang diperoleh dari hasil pemeriksaan darah lengkap. NLR telah banyak diteliti sebagai penanda prognosis dalam berbagai kondisi medis, termasuk kanker, pneumonia, dan sepsis (*Martins et al.*, 2019). NLR dianggap dapat mencerminkan inflamasi sistemik, karena peran penting neutrofil dan limfosit dalam imunologi tumor dan respon inflamasi (Gürağaç & Demirer, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Iwase *et al.* (2017) melaporkan bahwa peningkatan NLR berkaitan dengan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah pada pasien kanker payudara. Biomarker NLR juga dianggap memiliki potensi sebagai alat skrining dan indikator prognosis pada pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi neoadjuvant (Kim *et al.*, 2019).

Nilai NLR tidak semata-mata dipengaruhi oleh kondisi keganasan, melainkan juga oleh berbagai faktor lain, salah satunya adalah efek terapi, seperti kemoterapi. Kemoterapi diketahui dapat menurunkan jumlah sel darah, terutama limfosit,

karena sel ini cenderung lebih peka terhadap efek sitotoksik dibandingkan neutrofil. Verma *et al.* (2016) melaporkan bahwa jumlah limfosit mengalami penurunan yang signifikan setelah pemberian kemoterapi dan memerlukan waktu pemulihan yang lebih lama. Di sisi lain, neutrofil memiliki kemampuan pemulihan yang relatif lebih cepat karena diproduksi secara terus-menerus di sumsum tulang (Tsioumpekou *et al.*, 2023). Perbedaan respons antara neutrofil dan limfosit tersebut dapat menyebabkan perubahan nilai NLR selama pasien menjalani kemoterapi.

nilai NLR didasarkan pada parameter hematologi yang diperoleh dari pemeriksaan darah lengkap, yaitu jumlah neutrofil dan limfosit. Berdasarkan nilai rujukan RSUD Bali Mandara, nilai NLR normal adalah  $< 3,13$ . Oleh karena itu, dalam penelitian ini digunakan nilai cut-off sebesar 3.13 untuk mengkategorikan NLR menjadi dua kelompok, yaitu normal ( $< 3,13$ ) dan tinggi ( $\geq 3,13$ ). Nilai NLR dihitung secara manual dengan membagi jumlah neutrofil absolut terhadap jumlah limfosit absolut.

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