

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Konsep Dasar Kanker Payudara

1. Definisi kanker payudara

Sebagai penyakit tidak menular, kanker ditandai oleh pertumbuhan sel yang sangat progresif dan tak terkendali, yang pada akhirnya merusak metabolisme serta jaringan tubuh (Hero, 2021; Susmini & Supriyadi, 2021). Salah satu bentuk keganasan ini adalah *Carcinoma Mammæ* atau kanker payudara, yakni benjolan maligna yang menyerang jaringan kelenjar, saluran, maupun jaringan ikat di payudara. Penyakit ini memiliki risiko penyebaran ke organ tubuh lain melalui mekanisme yang dikenal dengan istilah metastasis (Iqmy dkk., 2021; Nurrohmah dkk., 2022).

Secara global, kanker payudara merupakan keganasan yang paling sering menyerang wanita, mencakup sekitar 22% dari total kasus kanker baru pada populasi tersebut. Penyakit ini juga menjadi penyebab kematian akibat kanker terbesar kedua setelah kanker paru-paru (De Jong dkk., 2014; Hero, 2021). Dari sisi usia, angka kejadian paling tinggi ditemukan pada kelompok usia 40–49 tahun, sementara prevalensinya pada wanita di bawah 35 tahun hanya di bawah 5%. Selain itu, meskipun jarang terjadi, kanker payudara juga dapat menyerang pria dengan kontribusi sekitar 1% dari keseluruhan kasus (Cardoso dkk., 2019; Nurrohmah dkk., 2022). Peningkatan kasus kanker payudara secara signifikan disebabkan oleh perubahan dalam pola hidup yang dianut oleh masyarakat, ditambah dengan

perkembangan teknologi untuk mendeteksi tumor payudara yang bersifat kanker. (Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

Kekhawatiran terhadap kanker payudara di kalangan wanita umumnya dipicu oleh keterlambatan diagnosis yang sering kali baru terjadi pada tahap stadium lanjut (Nurrohmah dkk., 2022). Meskipun demikian, data dari beberapa tahun terakhir menunjukkan adanya tren penurunan angka kematian di banyak negara Barat, yang merupakan hasil positif dari efektivitas program deteksi dini (Cardoso dkk., 2019).

2. Epidemiologi

Kanker masih menjadi salah satu pemicu kematian tertinggi secara global. Data dari GLOBOCAN melalui *International Agency for Research on Cancer* (IARC) mencatat bahwa pada tahun 2020, beban kanker dunia mencapai 19.292.789 kasus baru dengan total kematian sebanyak 9.958.133 jiwa. Tren ini diperkirakan terus melonjak dari 14 juta menjadi 22 juta kasus tahunan dalam dua dekade ke depan. Bahkan, WHO memproyeksikan bahwa pada tahun 2040, angka kejadian kanker akan menyentuh 28 juta orang.

Kanker payudara merupakan jenis kanker dengan prevalensi tertinggi serta menjadi penyebab utama kematian akibat kanker di dunia setiap tahunnya. Menurut World Health Organization (WHO) tahun 2020, jumlah kasus kanker payudara mencapai 2.261.419 kasus dan sebagian besar dialami oleh perempuan. Selain itu, angka insiden kanker payudara di negara berkembang dilaporkan lebih tinggi dibandingkan dengan negara maju, masing-masing sebesar 55,9 dan 29,7 per 100.000 penduduk, dan memiliki angka kematian sebesar 17%. Insiden penyakit ini diperkirakan semakin tinggi di seluruh dunia. Data GLOBOCAN tahun 2020

menunjukkan bahwa kanker payudara mendominasi statistik global dengan persentase kasus baru sebesar 11% dan angka kematian 6,9%. Kondisi di Indonesia tidak jauh berbeda; kanker payudara menjadi jenis kanker kedua yang paling sering ditemukan dan prevalensinya terus menanjak. Sayangnya, sebagian besar kasus keganasan ini ditemukan sudah dalam tahap lanjut. Dengan populasi sekitar 273,5 juta jiwa, Indonesia mencatatkan kurang lebih 65.858 diagnosis baru setiap tahunnya. Secara lebih luas, Riskesdas 2018 melaporkan bahwa total prevalensi kanker di seluruh wilayah Indonesia telah menyentuh angka 1.017.290 kasus.

3. Etiologi dan faktor resiko

a. Etiologi

Penyebab pasti kanker payudara secara medis belum teridentifikasi secara tuntas sampai sekarang. Namun, (Kumar dkk., 2015) menguraikan bahwa terdapat tiga faktor utama yang saling berkaitan erat dan memainkan peran penting dalam proses perkembangan (patogenesis) kanker payudara, yaitu:

1) Keturunan

Faktor genetika yang diwariskan berkontribusi terhadap sekitar 10% kasus kanker payudara (Kumar dkk., 2015). Untuk menjelaskan bagaimana kanker ini bermula dan berkembang, muncul dua teori hipotesis yang menonjol. Salah satunya adalah teori sel punca kanker (*cancer stem cell theory*), yang mendalilkan bahwa semua bentuk subtipe kanker payudara pada dasarnya berasal dari sel progenitor yang sama. Teori kedua, yaitu *stochastic theory*, menjelaskan bahwa subtipe kanker payudara dapat berasal dari satu sel induk atau dari sel yang telah mengalami diferensiasi. Kedua teori di atas dapat terjadi secara acak yang jika terakumulasi akan menjadi kanker payudara (Sun dkk., 2017).

2) Pengaruh hormon

Perkembangan kanker payudara sangat dipengaruhi oleh ketidakseimbangan hormon dalam tubuh. Faktor-faktor seperti siklus menstruasi yang panjang, tidak pernah melahirkan (nulliparitas), hingga usia lanjut pada persalinan pertama, meningkatkan durasi paparan tubuh terhadap estrogen. Hormon ini berperan dalam memicu faktor pertumbuhan pada sel epitel payudara maupun sel kanker. Secara mekanistik, diduga bahwa reseptor estrogen dan progesteron berinteraksi dengan agen promotor pertumbuhan (seperti TGF- α dan *platelet-derived factor*) yang disekresikan oleh sel kanker. Proses ini kemudian membentuk jalur stimulasi autokrin yang mendukung pertumbuhan tumor secara agresif (Nadeak, 2015).

3) Lingkungan

Pengaruh faktor lingkungan terhadap kejadian kanker payudara bervariasi antar kelompok populasi, yang dipengaruhi oleh tingkat homogenitas faktor keturunan serta perbedaan kondisi geografis dalam prevalensi penyakit. Beberapa faktor lingkungan yang diketahui memiliki peran penting dalam meningkatkan risiko kanker payudara antara lain paparan radiasi dan estrogen eksogen. (Nadeak, 2015)

b. Faktor resiko

Ami Ashariati, (2019) mengidentifikasi beberapa faktor utama yang memengaruhi tingginya angka kejadian kanker payudara pada individu. Faktor-faktor tersebut meliputi:

1) Usia

Faktor usia diidentifikasi sebagai salah satu risiko utama dalam kejadian

kanker payudara. Berdasarkan perspektif epidemiologi, wanita yang memasuki dekade kelima kehidupan (di atas 50 tahun) memiliki probabilitas klinis yang lebih tinggi untuk terpapar risiko keganasan ini.

2) Hormonal

Faktor hormonal, seperti riwayat menstruasi (*menarche* dini dan *menopause* terlambat), dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Selain itu, penggunaan hormon juga diketahui berkontribusi terhadap tingginya kejadian penyakit ini.

Durasi paparan estrogen yang melebihi rentang 8 hingga 10 tahun telah teridentifikasi secara klinis mampu memperbesar peluang terjadinya kanker payudara. Selain faktor tersebut, variabel usia saat kehamilan pertama juga sangat menentukan; wanita yang melahirkan anak pertama di atas usia 35 tahun memiliki risiko 1,5 hingga 4 kali lipat lebih besar daripada mereka yang melahirkan pada rentang usia 20–34 tahun. Sementara itu, kondisi nulliparitas atau wanita yang belum pernah melahirkan menunjukkan peningkatan risiko sebesar 1,3 hingga 4 kali lipat terhadap penyakit ini.

3) Keturunan (family history)

Risiko terjadinya kanker payudara meningkat sekitar tiga kali pada wanita yang memiliki ibu atau saudara kandung (*first-degree relative*) dengan riwayat kanker payudara, terutama jika kanker tersebut muncul pada usia *premenopause*. Peningkatan risiko serupa juga dilaporkan pada pria dengan fenotipe sindrom *Klinefelter*. Selain itu, individu yang memiliki anggota keluarga dengan riwayat kanker endometrium, ovarium, atau kolorektal juga berisiko lebih tinggi untuk memiliki kanker payudara.

4) Gaya hidup

Pengaruh pola makan tertentu terhadap insidensi kanker payudara hingga kini masih menjadi perdebatan ilmiah. Meskipun demikian, studi pada hewan coba mengindikasikan adanya korelasi antara kuantitas serta jenis asupan lemak dengan progresi tumor. Di sisi lain, konsumsi alkohol terbukti meningkatkan risiko kanker payudara dibandingkan pada kelompok non-alkoholik. Hal ini terjadi karena alkohol memicu peningkatan sekresi sekaligus menghambat klirens estrogen dalam tubuh wanita. Selain faktor asupan, gaya hidup sedenter (kurang aktivitas fisik) dan kondisi obesitas pada fase pascamenopause juga diidentifikasi sebagai pemicu meningkatnya kasus kanker payudara.

B. Kemoterapi Pada Kanker Payudara

1. Kemoterapi

Kemoterapi merupakan satu dari banyaknya macam terapi pengobatan kanker yang dapat dilaksanakan secara kontinyu ataupun berseri. Normalnya kemoterapi dapat dilaksanakan dari enam hingga delapan tahap yang menyesuaikan kondisi pasien, stadium kanker, respon tubuh terhadap obat dan tujuan terapinya (Sudiasta dkk., 2022).

Kemoterapi bekerja secara sistemik dan tidak selektif, sehingga selain membunuh sel kanker, obat ini juga sering merusak sel-sel normal. Mielosupresi merupakan komplikasi yang sering terjadi dan dapat mengancam jiwa bila tidak ditangani dengan baik. Mielosupresi ditandai dengan anemia, leukopenia dan trombositopenia pada pemeriksaan darah tepi (Dewi dkk., 2020). Tingkat kerusakan sel darah putih (WBC), sel darah merah (RBC), dan trombosit bergantung pada regimen kemoterapi spesifik yang digunakan dan pada

karakteristik dasar pasien dan klinis. Namun, beban mielosupresi akibat kemoterapi pada pasien kanker cukup besar, sehingga pasien berisiko tinggi mengalami infeksi serius, perdarahan, sepsis, dan bahkan kematian (Hart dkk., 2023).

2. Tujuan kemoterapi

Kemoterapi diberikan dengan beberapa tujuan, antara lain:

- a. Menghancurkan sel kanker dengan membunuh sel-sel kanker yang tumbuh dengan cepat dalam tubuh.
- b. Mengecilkan tumor sebelum operasi (*Neoadjuvant Therapy*), jika tumor berukuran besar maka kemoterapi dapat dilakukan sebelum tindakan bedah untuk mengecilkan ukuran tumor agar lebih mudah saat akan dilakukan pengangkatan.
- c. Mencegah kanker kembali setelah operasi (*Adjuvant Therapy*), dengan membersihkan sisa-sisa sel kanker yang mungkin masih tersisa setelah operasi dilakukan.
- d. Menghambat penyebaran kanker (*Metastasis*) dengan mengurangi kemungkinan kanker menyebar ke organ lain seperti paru-paru, hati, atau tulang.
- e. Mengurangi gejala (*Paliatif Therapy*), untuk pasien dengan kanker yang telah mencapai stadium lanjut, kemoterapi dapat membantu mengurangi nyeri dan memperpanjang harapan hidup mereka.

3. Stadium kanker payudara

Diagnosis kanker payudara dapat dibedakan berdasarkan stadiumnya, sebagai berikut:

Tabel 1
Stadium Kanker Payudara

No.	Stadium	Karakteristik
1.	Stadium 1A	Tumor berukuran 2 cm atau lebih kecil dan belum menyebar ke luar payudara.
2.	Stadium 1B	Tumor ditemukan di kelenjar getah bening dekat payudara. Ukuran tumor berkisar 2 cm atau lebih kecil, sehingga tumor masih belum tampak dari luar payudara
3.	Stadium IIA	1. Tumor berukuran ≤ 2 cm. Tumor dapat ditemukan di dalam payudara dan pada 1-3 kelenjar getah bening di dekat ketiak atau di dekat tulang dada. 2. Tumor dapat berukuran lebih dari 2 cm namun tidak lebih dari 5 cm dan tidak ditemukan di dalam kelenjar getah bening.
4.	Stadium IIB	1. Tumor berukuran lebih dari 2 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm dan terdapat area kecil dari tumor yang berada di kelenjar getah bening. 2. Tumor berukuran lebih dari 2 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm dan terdapat penyebaran pada 1-3 kelenjar getah bening di dekat ketiak atau kelenjar getah bening di dekat tulang dada. 3. Tumor berukuran lebih dari 5 cm namun tidak ditemukan penyebaran pada kelenjar getah bening.
5.	Stadium IIIA	1. Tumor belum tampak di permukaan payudara dengan berbagai ukuran dan dapat ditemukan pada 4-9 kelenjar getah bening di bawah lengan atau di dekat tulang dada. 2. Tumor berukuran lebih dari 5 cm dan sebagian kecil sel kanker berada pada kelenjar getah bening. 3. Tumor berukuran lebih dari 5 cm dan telah menyebar pada 3 kelenjar getah bening di dekat ketiak atau pada kelenjar getah bening di dekat tulang dada.
6.	Stadium IIIB	Sel kanker mulai menyebar ke kulit payudara hingga ke dinding dada. Pada kondisi ini sel kanker merusak jaringan kulit hingga terjadi pembengkakan. Selain itu, sel kanker mulai menyebar hingga ke 9 kelenjar getah bening di ketiak atau kelenjar getah bening di dekat tulang dada.
7.	Stadium IIIC	Tumor dapat memiliki berbagai ukuran bahkan bisa jadi tidak ditemukan tumor, namun sel kanker di kulit payudara menyebabkan pembengkakan hingga terbentuk ulcer. Selain itu pada stadium ini kanker telah menyebar ke dinding dada
8.	Stadium IV	Pada stadium ini sel kanker telah mengalami metastase ke bagian tubuh lainnya di luar payudara seperti tulang, paru-paru, hati, otak, maupun pada kelenjar limfa pada batang leher

(Cancer Research UK, 2017)

4. Efek samping kemoterapi

Efek samping yang paling sering muncul akibat kemoterapi adalah mielosupresi, yaitu penurunan jumlah sel darah yang terjadi karena sifat toksik obat terhadap organ pembentuk darah. Salah satu bentuk mielotoksisitas yang umum adalah penurunan sel darah, termasuk mielosupresi. Kemoterapi diketahui memiliki pengaruh yang signifikan terhadap sel-sel darah karena sel darah sangat rentan terhadap stres oksidatif. Dengan demikian, mielotoksisitas merupakan efek merugikan yang ditimbulkan oleh senyawa toksik pada organ pembentuk darah. (Febriani & Rahmawati, 2019). Gangguan ini dapat menurunkan produksi berbagai jenis sel darah, termasuk eritrosit, leukosit, dan trombosit. Akibatnya, pasien yang menjalani kemoterapi berisiko mengalami kondisi seperti anemia, leukopenia, neutropenia, maupun trombositopenia. (Manoralisa dkk., 2020).

Tabel 2
National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE)

Mielotoksisitas	Definisi	Derajat
Anemia	Suatu gangguan yang ditandai dengan menurunnya kadar hemoglobin dalam 100 mL darah	Derajat 1: Hgb < LLN–10.0 g/dL Derajat 2: Hgb < 10.0–8.0 g/dL Derajat 3: Hgb < 8.0 g/dL, indikasi transfusi Derajat 4: Hgb < 6.2–4.9 g/dL, mengancam nyawa, indikasi intervensi segera
Netropenia	Temuan hasil laboratorium yang menunjukkan penurunan jumlah neutrofil dalam spesimen darah	Derajat 1: ANC < LLN–1,500/ μ L Derajat 2: ANC < 1,500–1,000/ μ L Derajat 3: ANC < 1,000–500/ μ L Derajat 4: ANC < 500/ μ L
Trombositopenia	Temuan hasil laboratorium yang menunjukkan penurunan jumlah trombosit dalam spesimen darah	Derajat 1: Plt < LLN–75,000/ μ L Derajat 2: Plt < 75,000–50,000/ μ L Derajat 3: Plt < 50,000–25,000/ μ L Derajat 4: Plt < 25,000/ μ L

(National Cancer Institute (NCI), 2017)

Mielotoksisitas didefinisikan sebagai dampak negatif dari paparan senyawa toksik yang menyerang sistem hematopoiesis (organ pembentuk darah). Fenomena ini sering kali dipicu oleh penggunaan berbagai agen antineoplastik, di antaranya adalah doksorubisin, karboplatin, sisplatin, lenalidomid, talidomid, serta vinkristin. Secara klinis, mielotoksisitas akibat kemoterapi umumnya bermanifestasi dalam tiga bentuk utama: neutropenia, trombositopenia, dan anemia, yang klasifikasi derajat keparahannya dirinci pada Tabel 2. Selain itu, mayoritas agen alkilasi diketahui menyebabkan mielosupresi akut, dengan fase *nadir* (titik terendah) granulosit darah tepi yang biasanya terjadi pada hari ke-6 hingga ke-10, sebelum akhirnya mengalami pemulihan dalam rentang waktu 14 sampai 21 hari. Siklofosfamid mempunyai efek lebih ringan pada hitung platelet darah tepi dibanding agen lain dan dapat menyebabkan efek mielosupresif kumulatif dan menetap selama beberapa bulan atau bahkan tahun. Profil penekanan sumsum tulang bervariasi antar-agen kemoterapi; *Kamustin* dan *kloroetilnitrosourea*, misalnya, menyebabkan penurunan platelet dan granulosit yang berlangsung lambat dengan titik terendah pada minggu ke-4 hingga ke-6 setelah terapi. Berbeda dengan agen tersebut, Sisplatin biasanya hanya memicu mielosupresi intensitas ringan sampai sedang yang menyebabkan penurunan neutropil serta trombosit untuk sementara waktu, meski risiko anemia dapat meningkat secara kumulatif pada siklus-siklus berikutnya. Untuk Karboplatin, efek toksik yang paling menonjol dan menjadi batasan dalam menetapkan dosis klinis adalah kejadian trombositopenia.

Anemia merupakan komplikasi hematologi yang sangat lazim ditemukan pada penderita kanker, dengan angka prevalensi yang cukup signifikan yakni

berkisar antara 30% hingga 90%. Munculnya kondisi ini dipicu oleh beragam faktor multifaktorial, meliputi gangguan metabolik dan defisiensi nutrisi, keterlibatan penyakit kronis, serta gangguan fungsi renal. Selain itu, anemia dapat terjadi akibat perdarahan, supresi produksi sel darah pada sumsum tulang, hingga destruksi sel darah di perifer yang disebabkan oleh reaksi autoimun. Faktor eksternal seperti penggunaan obat-obatan yang memicu aplasia eritrosit serta efek sitotoksik dari prosedur kemoterapi juga turut berkontribusi terhadap penurunan kadar hemoglobin pada pasien.

Anemia akibat kemoterapi umumnya lebih jarang dibandingkan dengan neutropenia, hal ini dipengaruhi oleh perbedaan siklus hidup sel darah merah. Kemoterapi dapat memicu anemia melalui mekanisme penghambatan hematopoiesis normal dan gangguan pada aktivitas sitokin. Terjadinya anemia pada pasien yang menjalani kemoterapi sering kali disebabkan oleh gangguan langsung pada proses hematopoiesis dan sintesis sel induk darah merah di sumsum tulang. Beberapa obat, khususnya golongan platinum, juga memiliki efek nefrotoksik yang menurunkan sekresi eritropoietin, sehingga memperparah kondisi anemia. Oleh karena itu, penggunaan regimen berbasis platinum dikenal luas sebagai penyebab utama penurunan kadar hemoglobin akibat toksisitas yang menyerang sumsum tulang sekaligus organ ginjal pasien.

Efek mielosupresif dari beberapa agen sitotoksik cenderung menumpuk selama siklus kemoterapi, sehingga anemia pasien dapat memburuk seiring bertambahnya jumlah siklus pengobatan. Seiring dengan berlanjutnya siklus kemoterapi, frekuensi penderita anemia derajat 2 dan 3 cenderung mengalami peningkatan. Saat menilai risiko anemia akibat pengobatan ini, terdapat beberapa

faktor penting yang harus dievaluasi, seperti kadar Hb pada titik paling rendah, kecepatan penurunan Hb hingga mencapai titik nadir, serta waktu pengambilan sampel darah yang dibandingkan dengan periode terjadinya titik terendah tersebut.

Penilaian awal anemia dilakukan dengan pemeriksaan hitung darah lengkap, yang juga dapat membantu mendeteksi adanya sitopenia lain. Pemeriksaan darah tepi penting untuk menilai ukuran, bentuk, dan warna eritrosit. Selain pemeriksaan laboratorium, anamnesis yang rinci dan pemeriksaan fisik juga harus dilakukan. Anamnesis mencakup durasi dan waktu timbulnya gejala, penyakit penyerta, riwayat keluarga, serta riwayat paparan obat antineoplastik dan radiasi. Gejala yang sering muncul meliputi sinkop, sesak napas saat aktivitas, sakit kepala, vertigo, nyeri dada, kelelahan yang memengaruhi pekerjaan dan aktivitas sehari-hari, serta menstruasi tidak teratur pada pasien wanita. Pemeriksaan fisik dapat menunjukkan tanda pucat pada pasien.

5. Jenis kemoterapi

Menurut Rmania, (2021) ada beberapa model pengobatan kemoterapi, antara lain:

a. Kemoterapi gabungan (*Combined chemotherapy*)

Tipe kemoterapi ini merupakan pengobatan dimana terdapat lebih dari satu jenis terapi dalam satu waktu untuk mengobati kanker. Misalnya, dengan terapi radiasi, pembedahan dan atau hipertermia. Tipe terapi ini memungkinkan pengembangan resistensi secara minimal. Obat juga dapat diberikan dengan dosis, efek samping rendah dan toksisitas yang minimal.

b. Kemoterapi konsolidasi (*Consolidation chemotherapy*)

Tipe kemoterapi ini biasanya diberikan setelah remisi (dinyatakan sembuh atau terbebas dari kanker) untuk memperpanjang waktu terbebas dari kanker secara keseluruhan dan meningkatkan kelangsungan dan kualitas hidup pasien secara keseluruhan.

c. Kemoterapi intensif (*Intensification chemotherapy*)

Tipe terapi ini identik dengan terapi konsolidasi (fase yang bertujuan untuk membunuh sel-sel kanker yang masih tersisa pada sel jaringan tubuh pasca terapi induksi). Tetapi, jenis obat yang digunakan berbeda dari tipe terapi induksi.

d. Kemoterapi adjuvan

Terapi pengobatan yang diberikan kepada pasien setelah operasi yang bertujuan membunuh sel yang telah bermetastase. Kemoterapi jenis ini ditujukan untuk mengurangi risiko timbulnya kembali kanker payudara. Pada tahap awal penyakit ini, sel-sel kanker dapat melepaskan diri dari tumor payudara dan menyebar melalui aliran darah.

e. Kemoterapi neoadjuvan

Terapi pengobatan lokal ini digunakan sebelum dilakukan pembedahan yang bertujuan untuk mengecilkan tumor primer. Terapi ini juga digunakan pada kondisi dimana mengamati risiko tinggi mikrometastasis (sel kecil kanker yang menyebar ke bagian tubuh lain melalui sistem limfovaskular). Terapi ini juga bisa digunakan dimana ada kemungkinan kecil atau risiko kambuh sel kanker tersebut. Terapi ini juga bermanfaat untuk membunuh sel kanker yang telah berpoliferasi ke bagian tubuh lain.

f. Kemoterapi perawatan (*Maintenance chemotherapy*)

Tipe terapi ini merupakan terapi dimana diulangnya pengobatan dengan dosis rendah yang digunakan untuk perawatan pada pasien kanker yang dinyatakan remisi.

Jenis-jenis kemoterapi yang biasanya digunakan pada penderita kanker payudara yaitu kemoterapi neoadjuvant (sebelum tindakan mastektomi), kemoterapi adjuvant (setelah tindakan mastektomi), dan kemoterapi paliatif (pada penderita kanker stadium lanjut). Pengobatan kemoterapi biasanya dilakukan secara berseri dan kontinyu, tergantung dari tingkat/stadium kanker.

6. Siklus kemoterapi

Siklus kemoterapi merupakan periode pemberian obat kemoterapi yang diikuti dengan masa istirahat atau masa pemulihan sebelum terapi berikutnya diberikan. Menurut teori onkologi, pemberian kemoterapi secara bersiklus bertujuan untuk menghancurkan sel kanker secara bertahap sekaligus memberikan waktu bagi sel normal tubuh untuk memperbaiki diri, terutama sel-sel pada sumsum tulang yang berperan dalam pembentukan sel darah. Kemoterapi bekerja pada sel yang membelah cepat sehingga selain menyerang sel kanker, obat juga dapat memengaruhi sel normal seperti eritrosit, leukosit, dan trombosit. Oleh karena itu, interval antar siklus diperlukan untuk mengurangi toksisitas dan mencegah efek samping hematologi seperti anemia, neutropenia, dan trombositopenia (Madeddu dkk., 2021).

Secara umum, siklus kemoterapi pada kanker payudara diberikan setiap 21 hari atau 3 minggu sekali tergantung jenis regimen, kondisi klinis pasien, stadium kanker, serta respons tubuh terhadap terapi. Interval tersebut dianggap efektif

karena memberikan waktu pemulihan yang cukup bagi tubuh tanpa mengurangi efektivitas terapi terhadap pertumbuhan sel kanker. Sebelum memasuki siklus berikutnya, pasien biasanya menjalani evaluasi kondisi klinis dan pemeriksaan laboratorium untuk memastikan tubuh mampu menerima terapi lanjutan. Pemeriksaan kadar hemoglobin, leukosit, dan trombosit menjadi bagian penting dalam pemantauan efek samping kemoterapi (Shayne dkk., 2021).

Di RSUD Bali Mandara, pelayanan kemoterapi menjadi bagian dari layanan kanker terpadu yang dilakukan secara multidisiplin dan terintegrasi. Dalam pelaksanaannya, satu kali pemberian kemoterapi dihitung sebagai satu siklus terapi dengan interval 21 hari sebelum pemberian siklus berikutnya. Interval tersebut digunakan sebagai masa pemulihan tubuh pasien setelah menerima obat kemoterapi. Selama masa pemulihan, pasien dipantau melalui pemeriksaan laboratorium rutin untuk menilai kondisi hematologi dan mendeteksi kemungkinan efek samping terapi, termasuk penurunan kadar hemoglobin.

Penerapan siklus kemoterapi 21 hari di RSUD Bali Mandara sesuai dengan teori umum mengenai kemoterapi yang menekankan keseimbangan antara efektivitas terapi dan kemampuan tubuh dalam melakukan regenerasi sel normal. Dengan adanya evaluasi kondisi pasien secara berkala dan dukungan pelayanan kanker terpadu, pelaksanaan kemoterapi di RSUD Bali Mandara diharapkan dapat membantu mempertahankan kondisi klinis pasien tetap stabil serta meningkatkan keberhasilan terapi kanker.

C. Hemoglobin

1. Definisi hemoglobin

Di dalam sel darah merah, terdapat protein bernama hemoglobin yang

berperan vital dalam mendistribusikan oksigen ke berbagai jaringan (Hasnan, 2018). Nama hemoglobin merujuk pada perpaduan antara heme, yaitu bagian yang mengandung zat besi, dan globin, yakni komponen protein yang dapat diurai menjadi asam amino. Dengan empat rantai polipeptidanya (alfa, beta, gamma, dan delta), hemoglobin mampu mengikat oksigen secara efektif. Namun, jika kadarnya menurun, kemampuan darah untuk menghantarkan oksigen akan berkurang secara signifikan, yang menjadi indikator utama kondisi anemia (Pangestika dkk., 2016).

Kadar hemoglobin yang rendah tidak hanya disebabkan oleh anemia defisiensi besi atau perdarahan, tetapi juga oleh peningkatan volume cairan tubuh seperti pada masa kehamilan. Meskipun ginjal meningkatkan produksi eritropoietin untuk menambah sel darah merah hingga 30% saat hamil, jumlah ini tetap tidak sebanding dengan pesatnya peningkatan volume plasma. Akibatnya, kadar hemoglobin yang semula berada di angka 15,0 g/dL sering kali turun menjadi 12,5 g/dL. Pada beberapa kasus, sekitar 6% wanita hamil bahkan mengalami penurunan yang signifikan hingga di bawah ambang batas 11,0 g/dL. Selain itu, penurunan hemoglobin juga dipengaruhi oleh aktivitas fisik, pola makan, dan jenis kelamin. Kurangnya istirahat serta kebiasaan sering bergadang juga dapat menurunkan kadar hemoglobin dan berisiko menimbulkan anemia. Jika kondisi ini terjadi secara berulang, tubuh akan kesulitan mempertahankan keseimbangan fisiologis yang optimal. (Pangestika dkk., 2016).

Berdasarkan pedoman WHO, kadar hemoglobin normal bervariasi menurut usia dan jenis kelamin. Pada anak usia 5–11 tahun, hemoglobin normal adalah $\geq 11,5$ g/dL; pada anak usia 12–14 tahun, $\geq 12,0$ g/dL. Untuk perempuan usia ≥ 15

tahun, kadar hemoglobin normal adalah $\geq 12,0$ g/dL, sedangkan pada laki-laki usia ≥ 15 tahun, kadar normalnya $\geq 13,0$ g/dL. (Imas Saraswati, 2021).

2. Fungsi hemoglobin

Sebagai protein utama dalam sel darah merah, hemoglobin berfungsi sebagai media transportasi utama untuk oksigen dan karbon dioksida. Peran ini melibatkan siklus pengiriman oksigen dari paru-paru ke berbagai bagian tubuh, serta pengangkutan limbah metabolisme berupa karbon dioksida dan proton dari jaringan kembali ke paru-paru. Efisiensi hemoglobin dalam mengikat dan melepaskan gas-gas tersebut sangat menentukan kesehatan metabolisme seluler (Atik dkk., 2022).

Molekul oksigen berperan sebagai ligan yang mengikat tetramer hemoglobin. Pengikatan oksigen menjadi lebih mudah ketika oksigen lain sudah menempel, menunjukkan sifat kooperativitas hemoglobin. Sifat ini memungkinkan hemoglobin mengikat oksigen dalam jumlah besar di organ respirasi dan melepaskannya secara maksimal di jaringan perifer sesuai tekanan parsial oksigen setempat. Selama pelepasan oksigen, hemoglobin juga mengikat dua proton, yang memengaruhi kemampuan darah dalam pengaturan pH. Di dalam paru-paru, mekanisme pertukaran gas terjadi secara berkebalikan: oksigen akan berikatan dengan hemoglobin deoksigenasi, yang secara simultan memicu pelepasan proton. Proton tersebut kemudian berikatan dengan bikarbonat untuk membentuk asam karbonat melalui katalisis enzim karbonik anhidrase. Selanjutnya, asam karbonat didegradasi menjadi gas karbon dioksida (CO_2) yang dibuang melalui mekanisme respirasi (Anamisa, 2021).

D. Hubungan Kadar Hemoglobin dengan Kemoterapi Kanker Payudara

1. Efek kemoterapi terhadap penurunan kadar hemoglobin

Secara klinis, rendahnya kadar hemoglobin berdampak pada berkurangnya kapasitas fungsional penderita dan memicu hipoksia jaringan yang lebih berat. Dampak sistemik ini juga mencakup penurunan sensitivitas pasien terhadap regimen terapi kanker (Zhou dkk., 2022). Keberadaan anemia berat pun sering kali menjadi penanda prognosis yang buruk, mengingat adanya kaitan erat dengan kenaikan angka mortalitas jangka pendek dan panjang (Knight dkk., 2021).

Anemia didefinisikan sebagai berkurangnya kadar hemoglobin atau sel darah merah yang menyebabkan darah tidak mampu menyalurkan oksigen secara optimal ke jaringan (WHO, 2021). Miller dkk. (2022) mencatat bahwa angka kejadian anemia pada penderita kanker cukup tinggi, yakni mencapai 30% hingga 90%, yang dipengaruhi oleh tingkat keparahan kanker dan jenis pengobatan yang dijalani. Secara klinis, anemia menjadi masalah serius karena berkaitan erat dengan penurunan peluang kesembuhan (prognosis), melemahnya daya tahan pasien terhadap efek samping terapi, serta menurunnya kesejahteraan fisik dan kualitas hidup secara keseluruhan (Lecumberri dkk., 2021).

Kadar hemoglobin (Hb) merupakan penanda krusial dalam identifikasi anemia, dengan nilai rujukan normal WHO (2021) sebesar ≥ 13 g/dL untuk pria dan ≥ 12 g/dL untuk wanita. Defisit Hb yang signifikan sering kali menjadi karakteristik pasien kanker stadium lanjut, yang mencerminkan besarnya massa tumor serta derajat respons inflamasi yang dialami pasien (Zhou dkk., 2022). Oleh karena itu, pemantauan kadar Hb menjadi sangat penting pada fase kronis penyakit tersebut.

Prevalensi anemia pada populasi pasien kanker tercatat melebihi 40%, dengan klasifikasi keparahan yang terbagi menjadi tiga tingkatan: anemia ringan (Hb >10 g/dL), sedang (Hb 8–10 g/dL), dan berat (Hb 6,5–7,9 g/dL). Secara patofisiologis, sel-sel neoplastik melepaskan berbagai sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , *growth factor-beta*, IL-6, dan interferon-gamma yang memicu penurunan hemoglobin melalui mekanisme hemolisis. Selain mengganggu metabolisme zat besi, sitokin TNF- α secara spesifik mereduksi sensitivitas serta efektivitas eritropoietin dalam proses eritropoiesis. Dampak sistemik dari kondisi ini bermanifestasi pada gangguan fungsi organ, penurunan kapasitas kognitif dan fisik, serta kelelahan kronis akibat hipoksia jaringan.

Prinsip kerja kemoterapi adalah menghancurkan sel-sel kanker yang membelah dengan cepat, namun proses ini sering kali mengganggu pembentukan sel darah merah di sumsum tulang. Tingkat kelelahan dan keparahan anemia yang muncul sangat dipengaruhi oleh jenis obat kemoterapi yang digunakan serta kondisi klinis pasien seperti usia dan riwayat kesehatan. Data menunjukkan bahwa pada pasien kanker payudara yang menerima terapi antrasiklin, insidensi anemia sedang hingga berat berada di angka 40%, bahkan 61,9% di antaranya mengalami anemia berat. Sebagai langkah penanganan bagi mereka yang sudah mengalami anemia sebelum memulai terapi, prosedur transfusi darah dapat dilakukan dengan volume dan jenis yang didasarkan pada kebutuhan kadar hemoglobin masing-masing individu.