

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Konsep Kanker

1. Pengertian Kanker

Kanker adalah penyakit kompleks dan multifaset yang memengaruhi jutaan orang di seluruh dunia. Penyakit ini ditandai dengan pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal yang tidak terkontrol di dalam tubuh, yang dapat menyebabkan pembentukan tumor dan invasi ke jaringan sekitarnya. Kanker dapat terjadi di bagian tubuh mana pun dan dapat memengaruhi orang dari segala usia, meskipun risikonya meningkat seiring bertambahnya usia (Saravana, 2024).

2. Penyebab Kanker

Kanker merupakan penyakit yang timbul akibat kombinasi faktor genetik, lingkungan, infeksi, dan gaya hidup yang bekerja secara simultan maupun bertahap dalam mengganggu stabilitas genetik sel. Pada tingkat biologis, Kanker bermula dari mutasi genetik yang memengaruhi gen pengatur pertumbuhan sel, seperti onkogen yang kemudian menjadi terlalu aktif, serta gen penekan tumor seperti *TP53* dan *RBI* yang kehilangan fungsinya. Mutasi tersebut dapat bersifat diwariskan dari orang tua atau lebih sering terjadi sebagai mutasi somatik akibat paparan faktor eksternal. Paparan kronis terhadap zat karsinogen seperti asap rokok, benzena, radiasi ultraviolet, dan bahan kimia tertentu dapat menyebabkan kerusakan DNA secara langsung maupun tidak langsung melalui pembentukan radikal bebas. Kerusakan DNA yang tidak diperbaiki kemudian terakumulasi hingga menyebabkan perubahan permanen dalam ekspresi gen (Cassidy et al., 2015).

Selain faktor kimia, infeksi mikroorganisme tertentu juga berperan dalam memicu Kanker. Virus seperti HPV, virus hepatitis B dan C, serta EBV mampu mengintegrasikan materi genetiknya ke dalam sel inang sehingga menghambat mekanisme apoptosis dan mempercepat proliferasi sel abnormal (Cassidy *et al.*, 2015). Mikrobioma tubuh, terutama mikrobioma usus diketahui dapat memengaruhi kerentanan terhadap Kanker melalui modulasi sistem imun, produksi metabolit toksik, hingga peradangan kronis. Faktor gaya hidup turut memperbesar risiko, termasuk pola makan tinggi lemak yang meningkatkan inflamasi sistemik, konsumsi alkohol yang menyebabkan kerusakan hepatoselular, kurangnya aktivitas fisik yang mengganggu metabolisme energi sel, serta obesitas yang meningkatkan kadar hormon insulin dan IGF-1 yang bersifat pro-proliferatif. Keseluruhan faktor tersebut, baik internal maupun eksternal, menyebabkan jaringan mengalami stres biologis, meningkatkan ketidakstabilan genom, dan pada akhirnya menimbulkan kondisi yang kondusif bagi terbentuknya sel Kanker (Hanahan, 2022).

3. Proses Terjadinya Kanker

Karsinogenesis merupakan sebuah proses biologis kompleks di mana sel normal bertransformasi menjadi sel ganas melalui akumulasi mutasi pada gen-gen kunci yang mengatur pertumbuhan dan kontrol seluler. Fenomena ini umumnya bersifat monoklonal, yang berarti Kanker berawal dari satu sel tunggal yang mengalami kerusakan genetik hingga mencapai titik di mana sel tersebut mampu berproliferasi tanpa kendali. Terdapat tiga kategori gen utama yang memainkan peran sentral dalam proses ini, yaitu proto-onkogen, gen penekan tumor (tumour suppressor genes), dan gen perbaikan DNA (DNA repair genes). Proto-onkogen secara fisiologis berfungsi mengontrol pembelahan sel, namun jika bermutasi menjadi

onkogen, fungsinya akan meningkat secara abnormal sehingga memicu replikasi seluler secara terus-menerus. Sebaliknya, gen penekan tumor bertindak sebagai penghambat pertumbuhan sel dan menjaga integritas genom; inaktivasi pada gen ini seperti pada gen p53 yang ditemukan bermutasi pada lebih dari 50% kasus Kanker manusia menyebabkan hilangnya mekanisme pertahanan sel terhadap transformasi maligna. Sementara itu, kerusakan pada gen perbaikan DNA akan mengakselerasi akumulasi mutasi pada kedua kelompok gen sebelumnya, sehingga mempercepat progresivitas penyakit (Cassidy *et al.*, 2015).

Secara klinis, perjalanan pembentukan Kanker berlangsung melalui tiga tahapan utama yang dinamis, yakni inisiasi, promosi, dan progresi. Tahap inisiasi ditandai dengan munculnya mutasi genetik permanen pada sel akibat paparan karsinogen atau kesalahan replikasi, yang kemudian diikuti oleh tahap promosi di mana sel-sel yang telah terinisiasi tersebut mulai membelah diri secara aktif. Pada tahap akhir, yaitu progresi, sel-sel tumor mengalami akumulasi mutasi tambahan yang meningkatkan heterogenitas dan agresivitasnya, hingga akhirnya memperoleh kemampuan untuk menginvasi jaringan sekitar serta melakukan metastasis ke organ yang jauh (Cassidy *et al.*, 2015).

4. Faktor-faktor yang mempengaruhi perjalanan penyakit Kanker

Perjalanan penyakit Kanker sangat kompleks dan dipengaruhi oleh berbagai faktor yang berasal dari sel Kanker itu sendiri, lingkungan mikro di sekitar tumor, dan kondisi pasien secara individual. Faktor-faktor ini tidak hanya berkontribusi pada inisiasi dan perkembangan penyakit, tetapi juga memengaruhi keberhasilan terapi dan kemungkinan kekambuhan. Secara umum, faktor-faktor utama yang menentukan perjalanan Kanker meliputi keberadaan sel punca Kanker (*cancer stem*

cells), lingkungan mikro tumor, faktor genetik dan epigenetik, status sistem imun tubuh pasien, respons terhadap terapi, dan usia pasien (Pavlovic and Balint, 2015).

a. Sel Punca Kanker

Sel punca Kanker adalah subpopulasi sel dalam jaringan tumor yang memiliki kemampuan untuk memperbarui diri dan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel Kanker. Sel-sel ini diyakini memainkan peran utama dalam inisiasi tumor, metastasis, dan kekambuhan penyakit setelah terapi (Pavlovic and Balint, 2015).

b. Lingkungan Mikro Tumor

Lingkungan mikro tumor merupakan komponen kompleks yang terdiri dari komponen seluler dan non-seluler, seperti fibroblas, sel imun, pembuluh darah, matriks ekstraseluler, dan berbagai molekul pemberi sinyal. Komponen-komponen ini membentuk lingkungan yang mendukung pertumbuhan sel Kanker. Interaksi antara sel Kanker dan elemen-elemen di dalam lingkungan mikro tumor tidak hanya mempertahankan proliferasi dan kelangsungan hidupnya, tetapi juga berperan dalam meningkatkan potensi invasi dan metastasisnya (Pavlovic and Balint, 2015).

c. Faktor Genetik dan Epigenetik

Perubahan genetik berupa mutasi pada onkogen dan inaktivasi gen penekan tumor merupakan faktor utama yang memicu inisiasi dan perkembangan Kanker. Mutasi ini dapat terjadi secara somatik atau diwariskan, yang kemudian menyebabkan aktivasi jalur pensinyalan abnormal, sehingga menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkontrol. Selain itu, perubahan epigenetik seperti metilasi DNA, modifikasi histon, dan ekspresi RNA non-coding juga memainkan peran penting dalam mengatur ekspresi gen yang terkait dengan perkembangan Kanker (Pavlovic and Balint, 2015).

d. Sistem Imun Pasien

Sistem imun secara inheren memiliki kemampuan untuk mengenali dan menghancurkan sel Kanker, tetapi sel Kanker sering mengembangkan berbagai mekanisme untuk menghindari pengawasan kekebalan. Salah satu mekanisme tersebut adalah melalui ekspresi pos pemeriksaan kekebalan seperti PD-L1 atau sekresi sitokin immunosupresif, yang mengurangi efektivitas sel T. Lebih lanjut, kondisi sistem kekebalan tubuh pasien juga menentukan keberhasilan imunoterapi. Pasien yang mengalami immunosupresi, baik karena penuaan atau penyakit kronis, umumnya menunjukkan respons yang lebih buruk terhadap pengobatan (Pavlovic and Balint, 2015).

e. Respon Terhadap Terapi

Resistensi terhadap terapi merupakan salah satu tantangan utama dalam penatalaksanaan Kanker. Respons terapi yang kurang optimal dapat dipengaruhi oleh heterogenitas sel Kanker, keberadaan sel punca Kanker (*cancer stem cells/CSC*), serta terjadinya perubahan molekuler selama proses terapi berlangsung. Resistensi tersebut dapat bersifat primer, yaitu ketika sejak awal sel Kanker tidak menunjukkan respons terhadap terapi, maupun sekunder, yaitu resistensi yang berkembang setelah terapi diberikan (Pavlovic and Balint, 2015).

f. Usia Pasien

Usia merupakan salah satu faktor penting yang memengaruhi jenis Kanker yang berkembang, tingkat keparahan penyakit, serta respons pasien terhadap terapi. Pasien lanjut usia umumnya memiliki komorbiditas dan penurunan cadangan fisiologis, sehingga berisiko lebih tinggi mengalami komplikasi selama terapi dan proses pemulihan yang lebih lambat. Sementara itu, pada kelompok anak dan

remaja, tantangan utama berkaitan dengan keterbatasan aspek psikologis dan emosional serta tingginya ketergantungan pada orang tua atau pengasuh. Kelompok ini juga memerlukan penyesuaian terapi yang mempertimbangkan tahap pertumbuhan fisik dan perkembangan psikososial mereka (Cassidy *et al.*, 2015).

B. Konsep Kelelahan Pada Pasien Kanker

1. Pengertian Kelelahan Pada Pasien Kanker

Kelelahan pada Kanker atau yang biasa disebut dengan *Cancer Relate Fatigue* (CRF) merupakan perasaan lemah, ketidakmampuan untuk melakukan tugas, motivasi menurun dan suasana hati yang rendah, serta kesulitan dalam berpikir jernih (Strebkova, Petkova and Minev, 2017). Sedangkan *Cancer Relate Fatigue* (CRF) adalah perasaan tidak nyaman, persisten (dalam jangka waktu panjang/kronis), dan subjektif tentang kelelahan fisik, emosional, dan kognitif yang terkait dengan Kanker atau pengobatan Kanker yang tidak proporsional dengan aktivitas terbaru dan mengganggu fungsi normal (Poort, 2017). Dari kedua definisi tersebut dapat disimpulkan bahwa *Cancer Relate Fatigue* (CRF) adalah perasaan lemah dan tidak nyaman, persisten, dan subjektif tentang kelelahan fisik, emosional, dan kognitif yang ditandai dengan penurunan kemampuan melakukan aktivitas, motivasi dan suasana hati yang rendah terkait dengan Kanker atau pengobatan Kanker yang tidak proporsional dengan aktivitas terbaru dan mengganggu fungsi normal.

2. Penyebab Kelelahan Pada Pasien Kanker

- a. Anemia: Produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IL-1 β dapat memicu peradangan di seluruh tubuh yang berkontribusi pada munculnya rasa

lelah yang berkepanjangan. Kondisi inflamasi tersebut turut merusak jaringan sehat, memperparah keadaan tubuh secara keseluruhan, serta menurunkan kemampuan tubuh dalam memulihkan energi (Poort, 2017).

- b. Gangguan neurotransmitter: Kadar serotonin dalam tubuh mengalami penurunan sebagai akibat dari meningkatnya sitokin proinflamasi, seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF- α , yang mengganggu keseimbangan kimiawi otak (Poort, 2017).
- c. Efek samping pengobatan: Proses kemoterapi dan radioterapi turut memberikan dampak negatif yang dapat memperparah kondisi kelelahan, di antaranya melalui munculnya gejala seperti mual, muntah, gangguan pola tidur, serta dehidrasi (Poort, 2017).

3. Faktor Yang Mempengaruhi Kelelahan Pada Pasien Kanker

Berbagai faktor dapat memengaruhi seberapa berat kelelahan yang dialami pasien.

a. Faktor biologis

Dari perspektif biologis, kelelahan pada pasien Kanker dipengaruhi oleh beberapa mekanisme fisiologis yang saling berkaitan. Pertama, terjadinya peradangan sistemik akibat peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti IL6, IL-1-ra, dan neopterin. Kedua, kondisi anemia akibat penurunan jumlah sel darah merah menyebabkan berkurangnya kapasitas transportasi oksigen dalam darah. Ketiga, gangguan pada metabolisme energi seluler yang dipicu oleh disfungsi mitokondria turut memperburuk kondisi tersebut. Keempat, perubahan pada sistem endokrin, khususnya fluktuasi kadar kortisol dan melatonin, memengaruhi regulasi siklus energi tubuh secara keseluruhan (Poort, 2017).

b. Faktor psikologis

Tekanan emosional termasuk kecemasan dan depresi, serta faktor kognitif atau perilaku seperti penanganan yang tidak tepat atau tingkat aktivitas fisik yang rendah juga dapat menambah risiko kelelahan pada pasien Kanker. Selain itu, penurunan motivasi yang terjadi akibat disregulasi neurotransmitter, terutama serotonin dan dopamin, bermanifestasi dalam bentuk anhedonia, perasaan tidak berdaya, serta hilangnya dorongan untuk beraktivitas. Adapun gangguan tidur berupa insomnia dan iregularitas siklus tidur-bangun secara langsung menurunkan efisiensi proses pemulihan energi tubuh, sehingga memperparah intensitas kelelahan yang dirasakan pasien (Poort, 2017).

c. Faktor gaya hidup

Pola dan kebiasaan hidup pasien turut berkontribusi terhadap derajat kelelahan yang dialami. Minimnya aktivitas fisik menyebabkan terjadinya deconditioning muskuloskeletal, sehingga pasien mengalami kelelahan yang lebih cepat timbul bahkan saat melakukan aktivitas ringan sekalipun. Di samping itu, asupan nutrisi yang tidak adekuat, termasuk malnutrisi serta defisiensi mikronutrien esensial seperti zat besi dan vitamin B12, berpotensi memperburuk kondisi anemia dan menghambat metabolisme energi secara optimal. Kondisi dehidrasi juga menjadi faktor yang memperburuk kelelahan melalui gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit tubuh (Poort, 2017).

d. Faktor terkait pengobatan

Pemberian kemoterapi diketahui dapat menghambat proses hematopoiesis di sumsum tulang belakang, yang pada akhirnya mengakibatkan anemia dan penurunan kapasitas pengangkutan oksigen dalam sirkulasi darah, sehingga secara

langsung meningkatkan beban kelelahan pada pasien. Sementara itu, terapi radiasi berpotensi menimbulkan inflamasi lokal serta fibrosis pada jaringan yang terpapar, yang selanjutnya bermanifestasi sebagai nyeri, gangguan fungsi organ, dan kelelahan yang bersifat persisten dan berkepanjangan (Poort, 2017).

4. Proses Terjadinya Kelelahan Pada Pasien Kanker

Kelelahan terkait Kanker (CRF) merupakan hasil dari kegagalan regulasi energi yang melibatkan interaksi kompleks antara sistem imun, sistem saraf, dan metabolisme seluler. Proses ini sering kali dipicu oleh sitokin pro-inflamasi (seperti Interleukin-6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), dan Interleukin-1 (IL-1)) yang dilepaskan secara berlebihan oleh sel tumor atau sebagai respons terhadap pengobatan. Sitokin-sitokin ini mampu melintasi sawar darah otak dan memicu peradangan pada saraf pusat (neuroinflamasi), yang mengganggu jalur neurotransmiter seperti serotonin dan dopamin, sehingga muncul fenomena "perilaku sakit" (*sickness behavior*) yang ditandai dengan kelesuan ekstrem dan kehilangan motivasi (Poort, 2017).

Secara bersamaan, Kanker mengganggu poros *Hipotalamus-Pituitari-Adrenal* (HPA), yang menyebabkan ritme harian hormon kortisol menjadi datar; hilangnya fluktuasi kortisol ini merusak ritme sirkadian tubuh, membuat pasien merasa lelah sepanjang hari namun tetap mengalami gangguan tidur di malam hari. Di tingkat mikroskopis, terjadi disfungsi pada mitokondria yang menghambat produksi Adenosin Trifosfat (ATP) sebagai bahan bakar utama sel, kondisi yang diperparah oleh anemia (kekurangan sel darah merah) yang membatasi pasokan oksigen ke otot-otot tubuh. Selain itu, kondisi katabolik atau pemecahan protein otot (kaheksia)

sering terjadi, yang secara fisik melemahkan kapasitas kerja otot dan membuat aktivitas harian yang ringan pun terasa sangat membebani (Poort, 2017).

5. Tanda dan Gejala Kelelahan Pada Pasien Kanker

Tanda dan gejala kelelahan akibat Kanker meliputi (Poort, 2017):

a. Kelelahan umum

- 1) Merasa lelah sepanjang waktu, bahkan setelah beristirahat.
- 2) Sensasi berat pada tubuh dan sulit untuk memulai aktivitas.
- 3) Perasaan tidak memiliki energi yang cukup untuk melakukan tugas sehari-hari.

b. Kelelahan fisik

- 1) Mudah lelah saat melakukan aktivitas ringan seperti berjalan atau mengangkat benda ringan.
- 2) Penurunan kekuatan otot, sering merasa lemas dan tidak bertenaga.
- 3) Kesulitan berdiri dalam waktu lama atau sering membutuhkan istirahat setelah aktivitas kecil.

c. Kelelahan mental

- 1) Kesulitan berkonsentrasi dan mudah lupa.
- 2) Sulit memproses informasi atau menyelesaikan tugas yang memerlukan fokus.
- 3) Merasa kebingungan atau mengalami “*brain fog*” (kabut otak).

d. Penurunan aktifitas

- 1) Berkurangnya minat untuk melakukan aktivitas sehari-hari.
- 2) Cenderung lebih sering beristirahat atau tidur, tetapi tetap merasa lelah.
- 3) Menghindari tugas yang sebelumnya bisa dilakukan dengan mudah.

e. Penurunan motivasi

- 1) Kehilangan minat terhadap hobi atau aktivitas yang sebelumnya menyenangkan.
- 2) Perasaan tidak berdaya dan tidak memiliki dorongan untuk berinteraksi sosial.
- 3) Merasa tidak memiliki tujuan atau alasan untuk beraktivitas.

6. Alat Ukur Kelelahan pada pasien Kanker

Instrument pengumpulan data yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah kuisisioner *Brief Fatigue Inventory* (BFI) versi Bahasa Indonesia. Kuisisioner *Brief Fatigue Inventory* (BFI) merupakan instrument baku pengukuran tingkat kelelahan (fatigue) dalam penelitian ini dilakukan menggunakan instrumen baku yang dikembangkan oleh Mendoza et al. pada tahun 1999.

Instrumen ini terdiri dari 9 butir pertanyaan yang dirancang khusus untuk menilai kondisi kelelahan pasien. Kuesioner BFI mencakup dua domain pengukuran, yakni tiga butir pertanyaan yang bertujuan mengukur tingkat keparahan kelelahan, serta enam butir pertanyaan yang dirancang untuk menilai dampak kelelahan terhadap kemampuan pasien dalam menjalankan aktivitas kehidupan sehari-hari. Sistem penilaian pada instrumen ini menggunakan *semantic differential scale*, yaitu suatu format penilaian yang menempatkan dua pilihan jawaban yang bersifat berlawanan pada kedua ujung skala dengan rentang nilai 0 hingga 10 (Paramita et al., 2016).

C. Jenis Pengobatan pada Pasien Kanker

1. Kemoterapi

Kemoterapi merupakan pengobatan yang menggunakan suatu senyawa kimia untuk membunuh sel Kanker yang sedang membelah dan mencegah perkembangan sel selanjutnya (Radji, 2022). Kemoterapi bekerja dengan cara mencegah sel kanker untuk tumbuh dan membelah lebih lanjut. Sel Kanker membelah dan tumbuh jauh lebih cepat dibandingkan sel normal serta memiliki stres endogen yang tinggi secara fisiologis, sehingga obat-obatan kemoterapi dapat menghancurkan sel kanker lebih cepat dan lebih efektif dibandingkan sel-sel di sekitarnya. Pemilihan obat kemoterapi atau kombinasinya sebagian besar didasarkan pada jenis dan stadium kanker, dengan tujuan utama menetralkan sel kanker dan mengurangi tekanan akibat pertumbuhan tumor (Anand *et al.*, 2023).

Salah satu golongan utama obat kemoterapi adalah *alkylating agents*, yang bekerja dengan cara mengganggu pembentukan atau ikatan untai ganda DNA. Dalam bentuk elektrofiliknya, obat golongan ini berinteraksi dengan DNA seluler dan membentuk ikatan kovalen, menyebabkan *cross-linking* asam nukleat dengan protein, kesalahan pasangan basa, kerusakan untai DNA, serta mencegah pembelahan sel secara ireversibel. Obat-obatan yang termasuk dalam golongan ini antara lain cisplatin, carboplatin, dan oxaliplatin yang umumnya diberikan secara intravena (Anand *et al.*, 2023).

Golongan antimetabolit bekerja dengan cara bersaing, menggantikan, atau menghambat metabolit spesifik di dalam sel sehingga mengganggu metabolisme seluler. Sebagai analog pirimidin atau purin dengan gugus kimia yang telah dimodifikasi, obat-obatan ini menginduksi apoptosis selama fase S siklus sel

melalui kesalahan inkorporasi ke RNA dan DNA, atau dengan menghambat enzim-enzim kunci yang diperlukan untuk sintesis asam nukleat, seperti DNA polimerase, ribonukleotida reduktase, dan timidilat sintase (Anand *et al.*, 2023).

Golongan taxane seperti paclitaxel bekerja melalui mekanisme yang berbeda, yaitu dengan meningkatkan polimerisasi tubulin sehingga mencegah penyesuaian struktural dan depolimerisasi mikrotubulus. Hal ini membawa aktivitas sitotoksik karena pentingnya dinamika tubulin-mikrotubulus dalam pembelahan sel. Sebaliknya, vinca alkaloids seperti vincristine dan vinorelbine justru menghambat polimerisasi tubulin dan mengganggu sitoskeleton, menyebabkan kromosom tidak dapat terpisah secara efisien selama pembelahan sel sehingga terjadi tangkapan metafase (Anand *et al.*, 2023).

Golongan inhibitor topoisomerase seperti etoposide bekerja dengan mengubah fungsi DNA topoisomerase-II dan menimbulkan *G2 cell cycle arrest*, sedangkan topotecan dan irinotecan menghambat topoisomerase-I yang bertanggung jawab mengurangi tegangan torsi dalam DNA selama replikasi, sehingga menyebabkan penghentian mendadak replikasi dan transkripsi DNA. Secara umum, sebagian besar obat kemoterapi bekerja dengan mengganggu stabilitas atau integritas asam nukleat yang cenderung menghentikan siklus sel atau mengaktifkan jalur kematian sel terprogram (apoptosis), meskipun hal ini juga berdampak pada sel-sel normal yang membelah dengan cepat sehingga menimbulkan berbagai efek samping seperti myelosupresi, neuropati, dan kelelahan pada pasien (Anand *et al.*, 2023).

Efek obat kemoterapi tidak hanya menghancurkan sel kanker, tetapi sel-sel sehat juga ikut terbasmi. Hal ini karena obat kemoterapi tidak dapat membedakan

antara sel kanker dan sel yang sehat (Firmana, 2024). Toksisitas berbagai sistem tubuh dapat dipengaruhi oleh obat-obatan ini, diantaranya sebagai berikut:

- a. Sistem gastrointestinal: mual muntah yang dapat menetap hingga 24 jam setelah pemberian obat. Selain itu, kemoterapi juga dapat menyebabkan stomatitis, anoreksia, dan diare akibat kerusakan pada lapisan mukosa saluran cerna (Smeltzer and Bare, 2013).
- b. Sistem hematopoetik: menekan fungsi sumsum tulang sehingga menurunkan produksi sel darah putih atau leukosit (leukopenia), sel darah merah (anemia), dan keping darah atau trombosit (trombositopenia), dan meningkatkan risiko infeksi dan perdarahan (Smeltzer and Bare, 2013).
- c. Sistem ginjal: merusak ginjal melalui efek langsung saat ekskresi obat dan pelepasan produk lisis sel, berpotensi menyebabkan gangguan elektrolit dan kerusakan ginjal (Smeltzer and Bare, 2013).
- d. Sistem kardiopulmonal: menyebabkan toksisitas jantung kumulatif dan fibrosis paru pada penggunaan jangka panjang, berisiko menimbulkan gagal jantung kongestif (Smeltzer and Bare, 2013).
- e. Sistem reproduksi: mengganggu fungsi testis dan ovarium yang dapat menyebabkan sterilitas temporer maupun permanen, serta berpotensi menimbulkan abnormalitas kromosomal pada keturunan (Smeltzer and Bare, 2013).
- f. Sistem neurologis: menyebabkan neuropati perifer, kehilangan refleks tendon, dan gangguan pendengaran, meskipun sebagian besar bersifat reversibel setelah kemoterapi selesai (Smeltzer and Bare, 2013).

2. Radioterapi

Radioterapi adalah salah satu metode pengobatan kanker yang menggunakan radiasi pengion untuk membunuh sel-sel Kanker atau mengecilkan tumor. Prosedur ini memanfaatkan sinar-X, partikel, atau radiasi lainnya untuk menghancurkan DNA sel kanker, sehingga menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel tersebut. (Neherta, 2024). Radiasi diberikan pada letak tumor baik dengan mekanisme eksternal yang menggunakan mesin yang disebut *linear accelerator* untuk mengarahkan sinar radiasi ke area tubuh yang terkena kanker atau internal yang melibatkan penempatan sumber radiasi langsung di dalam atau dekat tumor (Neherta, 2024).

Radioterapi merupakan salah satu modalitas utama dalam pengobatan kanker yang bekerja melalui mekanisme langsung maupun tidak langsung dalam menginduksi kematian sel kanker. Mekanisme kerja primer radioterapi adalah melalui induksi kerusakan DNA pada sel kanker, dimana radiasi ion pengion dideteksi oleh dua kinase utama yaitu ATM dan ATR yang memungkinkan serangkaian protein memulai respons kerusakan DNA (DDR). Proses ini menempatkan sel dalam kondisi penangkapan siklus sel, di mana DNA *double-strand breaks* (DSBs) yang terbentuk akibat radiasi diperbaiki melalui jalur NHEJ maupun HR. Apabila kerusakan DNA terlalu parah untuk diperbaiki, sel akan mengalami kematian melalui berbagai jalur yang berbeda (Sia *et al.*, 2020).

Jalur kematian sel yang paling utama pada kanker padat akibat paparan radiasi adalah bencana mitosis, yaitu mekanisme pengendalian sel yang tidak mampu menyelesaikan proses mitosis. Hal ini terjadi karena disfungsi *checkpoint* siklus sel yang umum pada sel kanker memungkinkan sel yang telah mengalami kerusakan

DNA memasuki fase mitosis secara prematur. Jalur kematian sel berikutnya adalah apoptosis, yang terbagi menjadi tiga jalur, yaitu jalur intrinsik (mitokondria) yang melibatkan p53 dan pelepasan sitokrom c untuk mengaktifkan caspase 9, jalur ekstrinsik yang diinisiasi oleh sinyal TNF pada reseptor kematian untuk mengaktifkan caspase 8, serta jalur ceramide yang dipicu oleh aktivasi asam sphingomyelinase pada membran plasma. Ketiga jalur apoptosis ini pada akhirnya berkonvergensi pada aktivasi caspase 3 dan 7 yang memicu kaskade degradasi komponen seluler secara terkontrol (Sia *et al.*, 2020).

Selain bencana mitosis dan apoptosis, radioterapi juga dapat menginduksi penuaan sel (*senescence*), yaitu kondisi penghentian siklus sel secara permanen yang dipicu oleh kerusakan DNA dan induksi jalur p53 serta pRb. Meskipun sel yang mengalami penuaan tidak lagi mampu berproliferasi, sel tersebut tetap hidup dan aktif secara metabolik serta mengembangkan pola ekspresi faktor imunomodulatori yang dikenal sebagai *senescence-associated secretory phenotype* (SASP). Radioterapi juga dapat menginduksi autophagy, yaitu proses degradasi organel sitoplasma yang rusak melalui lisosom sebagai respons terhadap stres seluler, yang bersifat konteks-dependen sebagai mekanisme resistensi pengobatan atau justru mekanisme kematian sel (Sia *et al.*, 2020).

Selain efek langsung terhadap DNA sel kanker, radioterapi bekerja secara tidak langsung melalui mekanisme *immunogenic cell death* (ICD), dimana sel kanker yang mengalami kematian melepaskan pola molekuler terkait kerusakan (DAMPs) seperti calreticulin, HMGB1, dan ATP yang mengaktifkan sel dendritik sebagai antigen presenting cells (APCs). Selain itu, DNA untai ganda sitosolik yang terlepas dari sel yang teriradiasi berikatan dengan sensor cGAS untuk menghasilkan

cGAMP, yang kemudian berinteraksi dengan protein adapter STING untuk meregulasi ekspresi interferon tipe I sebagai sitokin imunomodulatori penting dalam membangkitkan respons imun antitumor yang bersifat sistemik (Sia *et al.*, 2020).

Adapun efek samping radioterapi dan toksisitas dari pengobatan radioterapi yaitu sebagai berikut (Smeltzer and Bare, 2013):

- a. Reaksi lokal akut: terjadi saat sel normal ikut rusak, terutama pada jaringan yang cepat berproliferasi (kulit, mukosa, sumsum tulang).
- b. Perubahan integritas kulit: rambut rontok (alopesia), eritema, dan pelepasan kulit (deskuamasi).
- c. Perubahan membran mukosa mulut: stomatitis, mulut kering (xerostomia), gangguan pengecap, penurunan saliva.
- d. Mukosa gastrointestinal: iritasi esofagus, disfagia, anoreksia, mual, muntah, dan diare.
- e. Sel-sel sumsum tulang: anemia, leukopenia (penurunan sel-sel darah putih), trombositopenia (penurunan jumlah trombosit) mengakibatkan risiko infeksi dan perdarahan meningkat.
- f. Efek samping sistemik: kelelahan, malaise, sakit kepala, mual, muntah (bersifat sementara dan menghilang dengan berakhirnya pengobatan).

D. Hubungan Jenis Terapi dengan Tingkat Kelelahan pada Pasien Kanker

Kanker adalah penyakit kronis dan progresif yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi jika tidak ditangani dengan adekuat. Pasien Kanker sering mengalami berbagai masalah kesehatan, termasuk penurunan kualitas hidup, gangguan tidur,

dan kelelahan. Kelelahan atau yang dikenal sebagai Cancer Related Fatigue (CRF), merupakan salah satu gejala atau masalah paling umum yang dialami oleh pasien Kanker. Berdasarkan penelitian oleh Kang dan rekan-rekannya menunjukkan bahwa 43% pasien Kanker mengalami kelelahan, dengan berbagai tingkat kelelahan, yaitu kelelahan ringan sebesar 34,7%, kelelahan sedang sebesar 25,5%, dan kelelahan berat sebesar 22,4% (Kang et al., 2023).

Pasien Kanker mengalami kelelahan yang disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya karena sel Kanker itu sendiri yang akhirnya menyebabkan kelelahan, anemia, gangguan neurotransmitter, serta efek samping dari penanganan kanker. Penanganan kanker yang paling umum diberikan dan memberikan efek samping terhadap kelelahan yaitu jenis pengobatan kanker dengan kemoterapi dan radioterapi (Poort, 2017).

Kemoterapi merupakan salah satu jenis pengobatan kanker yang menggunakan senyawa kimia untuk membunuh sel kanker yang sedang membelah, menghambat pertumbuhan sel kanker, dan mencegah penyebarannya ke bagian tubuh lain (Radji, 2022). Pemberian kemoterapi pada pasien kanker bertujuan untuk menghambat pertumbuhan dan pembelahan sel kanker melalui berbagai mekanisme seperti kerusakan DNA, gangguan metabolisme sel, dan penghambatan proses mitosis. Pemilihan obat kemoterapi disesuaikan dengan jenis dan stadium kanker agar dapat memberikan efek terapi (Anand *et al.*, 2023).

Radioterapi adalah salah satu jenis pengobatan kanker yang menggunakan radiasi pengion untuk membunuh sel-sel Kanker atau mengecilkan tumor. Prosedur ini memanfaatkan sinar-X, partikel, atau radiasi lainnya untuk menghancurkan DNA sel kanker, sehingga menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel

tersebut. (Neherta, 2024). Radioterapi bekerja dengan menginduksi kerusakan DNA sehingga menghentikan siklus sel dan memicu kematian sel kanker melalui berbagai jalur seperti bencana mitosis, apoptosis, senescence, dan autophagy. Selain itu, radioterapi juga menstimulasi respons imun antitumor melalui mekanisme *immunogenic cell death* yang meningkatkan aktivasi sistem imun terhadap sel kanker (Sia *et al.*, 2020).

Kemoterapi tidak hanya menargetkan sel kanker, tetapi juga dapat merusak sel sehat karena obat kimia tidak dapat membedakan sel kanker dan sel sehat (Firmana, 2024). Akibatnya, berbagai dampak dan efek samping dapat muncul pada beberapa sistem tubuh, antara lain gangguan pencernaan seperti mual muntah, stomatitis, anoreksia, dan diare; penekanan sistem hematopoetik yang menyebabkan leukopenia, anemia, dan trombositopenia sehingga meningkatkan risiko infeksi dan perdarahan; gangguan fungsi ginjal akibat toksisitas obat; toksisitas kardiopulmonal seperti kerusakan jantung dan fibrosis paru pada penggunaan jangka panjang; gangguan sistem reproduksi yang berpotensi menimbulkan infertilitas; serta gangguan saraf seperti neuropati perifer dan titik refleksi, yang umumnya bersifat reversibel setelah terapi selesai (Smeltzer and Bare, 2013). Selain itu, pengukuran yang dilakukan pada pasien Kanker yang telah menjalani dua siklus kemoterapi menunjukkan bahwa lebih dari 40% pasien mengalami tingkat kecemasan dan depresi sedang hingga tinggi (Schimmel *et al.*, 2025) .

Radioterapi dapat menimbulkan berbagai dampak dan efek samping akibat kerusakan sel normal, terutama pada jaringan dengan proliferasi cepat (Smeltzer and Bare, 2013). Efek tersebut meliputi reaksi lokal akut, perubahan integritas kulit seperti alopesia, eritema, dan deskuamasi, serta gangguan pada membran mukosa

mulut berupa stomatitis, xerostomia, gangguan pengecap, dan penurunan produksi air liur. Selain itu, dapat terjadi iritasi mukosa gastrointestinal yang ditandai dengan disfagia, anoreksia, mual, muntah, dan diare, serta penekanan fungsi sumsum tulang yang menyebabkan anemia, leukopenia, dan trombositopenia sehingga meningkatkan risiko infeksi dan pendarahan. Secara sistemik, pasien juga dapat mengalami keletihan, malaise, sakit kepala, mual, dan muntah yang umum. Selain itu, pasien yang menjalani ≥ 5 sesi radioterapi menunjukkan sebanyak 45% pasien menunjukkan peningkatan distres psikologis seiring bertambahnya jumlah sesi radioterapi (Ahmadsei *et al.*, 2022).

Kemoterapi dan radioterapi merupakan dua jenis pengobatan kanker dengan mekanisme kerja yang berbeda. Kemoterapi bekerja secara sistemik menggunakan senyawa kimia untuk menghambat pembelahan sel kanker melalui kerusakan DNA dan penghambatan mitosis (Radji, 2022; Anand *et al.*, 2023), sedangkan radioterapi bekerja secara lokal menggunakan radiasi pengion untuk menginduksi kerusakan DNA dan memicu kematian sel kanker (Sia *et al.*, 2020; Neherta, 2024). Perbedaan mekanisme ini turut mempengaruhi profil efek samping yang ditimbulkan, di mana kemoterapi cenderung menimbulkan efek yang lebih luas pada seluruh tubuh, sementara efek samping radioterapi lebih terlokalisasi pada area yang diiradiasi (Smeltzer and Bare, 2013; Firmana, 2024). Adanya perbedaan antara kedua jenis pengobatan Kanker tersebut tentunya akan menyebabkan efek yang berbeda pada kondisi pasien yang menjalaninya, sehingga perlu dikaji lebih lanjut mengenai jenis pengobatan mana yang menimbulkan tingkat kelelahan lebih tinggi.

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, peneliti tertarik melakukan penelitian dengan judul “Hubungan Jenis Pengobatan dengan Tingkat Kelelahan pada Pasien Kanker di RSUD Bali Mandara Tahun 2026”.