

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Anatomi dan Fisiologi Payudara

Payudara merupakan organ kelenjar yang tersusun atas jaringan kelenjar, jaringan lemak, dan jaringan ikat. Secara anatomis, payudara terdiri atas lobus yang terbagi menjadi lobulus, duktus laktiferus, jaringan stroma, serta jaringan adiposa. Duktus dan lobulus dilapisi oleh sel epitel yang merupakan asal utama terjadinya kanker payudara. Struktur anatomi ini menjelaskan mengapa sebagian besar kanker payudara berasal dari duktus (karsinoma duktal) atau lobulus (karsinoma lobular) (DeVita *et al.*, 2019).

Secara fisiologis, payudara dipengaruhi oleh hormon estrogen dan progesteron yang berperan dalam pertumbuhan dan diferensiasi jaringan payudara. Ketidakseimbangan regulasi proliferasi sel akibat faktor genetik maupun hormonal dapat memicu transformasi sel normal menjadi sel ganas, yang kemudian berkembang menjadi kanker payudara (Bray *et al.*, 2018).

B. Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan keganasan yang berasal dari sel epitel duktus atau lobulus payudara yang mengalami proliferasi tidak terkendali dan bersifat invasif. Penyakit ini ditandai oleh kemampuan sel kanker untuk menyusup ke jaringan sekitar dan bermetastasis ke organ lain seperti kelenjar getah bening, paru, hati, dan tulang. Secara histopatologis, kanker payudara memiliki berbagai subtype dengan karakteristik biologis dan respons terapi yang berbeda-beda (DeVita *et al.*, 2019).

Penatalaksanaan kanker payudara melibatkan kombinasi terapi lokal dan sistemik, tergantung pada stadium penyakit, karakteristik tumor, serta kondisi umum pasien. Terapi sistemik bertujuan untuk mengendalikan penyakit mikrometastatik dan meningkatkan angka kesintasan pasien, salah satunya melalui pemberian kemoterapi (Bray *et al.*, 2018).

C. Kemoterapi pada Kanker Payudara

Kemoterapi merupakan terapi sistemik yang menggunakan agen sitotoksik untuk menghambat pembelahan dan pertumbuhan sel kanker. Pada kanker payudara, kemoterapi dapat diberikan sebagai terapi neoadjuvan untuk mengecilkan ukuran tumor sebelum pembedahan, terapi adjuvan untuk menurunkan risiko kekambuhan, maupun sebagai terapi paliatif pada stadium lanjut. Regimen kemoterapi yang umum digunakan antara lain kombinasi antrasiklin, taksan, dan siklofosfamid (DeVita *et al.*, 2019).

Meskipun efektif dalam mengendalikan pertumbuhan sel kanker, kemoterapi bersifat non-selektif terhadap sel yang aktif membelah. Akibatnya, jaringan normal dengan tingkat proliferasi tinggi, seperti sumsum tulang, saluran cerna, dan folikel rambut, turut terdampak. Kondisi ini menyebabkan berbagai efek samping, salah satunya gangguan pada sistem hematopoietik (Crawford *et al.*, 2018).

D. Siklus Kemoterapi pada Pasien Kanker Payudara

Pemberian kemoterapi umumnya dilakukan secara bertahap dalam beberapa siklus. Siklus kemoterapi merupakan periode pemberian obat kemoterapi yang diikuti dengan masa istirahat untuk memberikan kesempatan bagi tubuh, khususnya sumsum tulang, untuk melakukan pemulihan dari efek toksik obat. Pada kanker

payudara, satu siklus kemoterapi biasanya berlangsung selama 21 sampai 28 hari, tergantung pada jenis regimen kemoterapi dan kondisi klinis pasien (Kemenkes RI, 2019).

Pada praktik klinis, pasien kanker payudara umumnya menjalani kemoterapi dalam beberapa siklus, yang dapat berkisar antara empat hingga enam siklus. Efek kemoterapi terhadap sistem hematopoietik bersifat kumulatif sehingga perubahan parameter hematologi dapat semakin terlihat seiring dengan bertambahnya jumlah siklus kemoterapi yang dijalani pasien (Longo *et al.*, 2018).

E. Obat-obat Kemoterapi pada Kanker Payudara

Obat kemoterapi yang digunakan pada kanker payudara umumnya merupakan kombinasi beberapa agen sitotoksik dengan mekanisme kerja yang berbeda. Golongan antrasiklin seperti doxorubicin dan epirubicin bekerja dengan menghambat replikasi DNA, sedangkan taksan seperti paclitaxel dan docetaxel menghambat pembelahan sel melalui stabilisasi mikrotubulus. Selain itu, siklofosfamid sebagai agen alkilasi sering dikombinasikan dalam berbagai regimen kemoterapi standar (DeVita *et al.*, 2019).

Penggunaan kombinasi obat kemoterapi bertujuan untuk meningkatkan efektivitas terapi dan mencegah resistensi sel kanker. Namun, kombinasi tersebut juga meningkatkan risiko toksisitas sistemik, termasuk efek terhadap sistem hematopoietik (Crawford *et al.*, 2018).

F. Sistem Hematopoietik dan Darah

Darah merupakan jaringan cair yang terdiri atas plasma dan elemen seluler, yaitu eritrosit, leukosit, dan trombosit. Sistem hematopoietik yang berpusat di

sumsum tulang berperan dalam produksi seluruh komponen darah melalui proses hematopoiesis. Gangguan pada sistem ini dapat menyebabkan perubahan kuantitas maupun kualitas sel darah (Abbas *et al.*, 2021).

1. Leukosit

Leukosit atau sel darah putih berperan dalam sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi dan respons imun. Leukosit terdiri atas neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil, yang masing-masing memiliki fungsi imunologis yang berbeda. Penurunan jumlah leukosit (leukopenia) merupakan salah satu indikator utama mielosupresi akibat kemoterapi (Crawford *et al.*, 2018).

2. Hemoglobin

Hemoglobin merupakan protein utama dalam eritrosit yang berfungsi mengangkut oksigen dari paru ke jaringan tubuh. Penurunan kadar hemoglobin (anemia) sering terjadi pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi akibat penekanan sumsum tulang dan peningkatan destruksi sel darah merah. Anemia dapat menurunkan kualitas hidup pasien dan memperburuk toleransi terhadap terapi kanker (DeVita *et al.*, 2019).

3. Neutrofil Absolut (Absolute Neutrophil Count)

Sistem hematopoietik berperan dalam pembentukan sel darah, termasuk eritrosit, leukosit, dan trombosit. Leukosit atau sel darah putih merupakan komponen utama sistem imun yang berfungsi melindungi tubuh dari infeksi dan zat asing. Leukosit terdiri atas beberapa jenis, yaitu neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil, yang masing-masing memiliki fungsi imunologis spesifik (Abbas *et al.*, 2021).

Penurunan jumlah leukosit (leukopenia) merupakan salah satu manifestasi mielosupresi akibat kemoterapi. Leukopenia dapat menurunkan kemampuan tubuh dalam melawan infeksi, sehingga meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas pada pasien kanker. Oleh karena itu, pemantauan jumlah leukosit secara berkala menjadi bagian penting dalam evaluasi keamanan kemoterapi (Crawford *et al.*, 2018).

Neutrofil merupakan jenis leukosit yang paling dominan dalam sirkulasi darah dan berperan sebagai garis pertahanan pertama terhadap infeksi bakteri dan jamur. *Absolute Neutrophil Count (ANC)* adalah jumlah neutrofil matang dan imatur dalam darah perifer yang dihitung berdasarkan persentase neutrofil dan jumlah leukosit total. Nilai *ANC* digunakan secara luas dalam praktik klinis untuk menilai tingkat keparahan neutropenia (Klastersky *et al.*, 2016).

Kemoterapi dapat menyebabkan penurunan *ANC* secara signifikan, yang dikenal sebagai neutropenia akibat kemoterapi. Neutropenia berat meningkatkan risiko terjadinya infeksi serius, termasuk neutropenia febril, yang dapat mengancam jiwa dan memerlukan penanganan segera. Kondisi ini sering menjadi alasan penundaan atau pengurangan dosis kemoterapi (Crawford *et al.*, 2018).

G. Efek Kemoterapi terhadap Sistem Hematologi

Mielosupresi akibat kemoterapi terjadi melalui gangguan proliferasi dan diferensiasi sel hematopoietik di sumsum tulang. Gangguan ini menyebabkan penurunan produksi leukosit, neutrofil, dan eritrosit secara simultan. Neutropenia merupakan manifestasi paling umum dan sering menjadi faktor pembatas dosis kemoterapi (Lyman *et al.*, 2014).

Neutrofil merupakan jenis leukosit yang paling banyak ditemukan dalam sirkulasi darah dan berperan sebagai garis pertahanan pertama terhadap infeksi bakteri dan jamur. *Absolute Neutrophil Count (ANC)* adalah jumlah neutrofil matang dan imatur dalam darah perifer yang dihitung berdasarkan persentase neutrofil dan jumlah leukosit total. Nilai *ANC* digunakan secara luas dalam praktik klinis untuk menilai tingkat keparahan neutropenia (Klastersky *et al.*, 2016).

Kemoterapi dapat menyebabkan penurunan *ANC* secara signifikan, yang dikenal sebagai neutropenia akibat kemoterapi. Neutropenia berat meningkatkan risiko terjadinya infeksi serius, termasuk neutropenia febril, yang dapat mengancam jiwa dan memerlukan penanganan segera. Kondisi ini sering menjadi alasan penundaan atau pengurangan dosis kemoterapi (Crawford *et al.*, 2018).

Beberapa studi menunjukkan bahwa nadir neutrofil umumnya terjadi pada hari ke-7 hingga ke-14 setelah pemberian kemoterapi, dan risiko ini dapat meningkat pada siklus berikutnya akibat efek kumulatif obat (Klastersky *et al.*, 2016). Hal ini menunjukkan bahwa perubahan parameter hematologi tidak hanya bersifat akut, tetapi juga progresif.

H. Pengaruh Kemoterapi terhadap Leukosit dan Neutrofil Absolut pada

Pasien Kanker Payudara

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kemoterapi pada pasien kanker payudara secara signifikan memengaruhi parameter hematologi, khususnya leukosit dan neutrofil absolut. Penelitian oleh Ashariati *et al.* melaporkan bahwa pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi regimen TAC mengalami penurunan *ANC* dengan titik nadir pada hari ke-5 hingga ke-7 setelah kemoterapi,

meskipun telah diberikan profilaksis *granulocyte colony-stimulating factor* (*G-CSF*) (Ashariati *et al.*, 2022).

Penelitian lain yang dilakukan pada pasien kanker payudara tanpa profilaksis *G-CSF* menunjukkan bahwa kejadian neutropenia akibat kemoterapi masih cukup tinggi dan berhubungan dengan jenis regimen kemoterapi serta kondisi klinis pasien. Penurunan leukosit dan *ANC* dilaporkan sebagai faktor utama yang meningkatkan risiko neutropenia febril dan komplikasi infeksi (Aapro *et al.*, 2023).

Selain itu, studi deskriptif di Indonesia juga menunjukkan adanya penurunan nilai leukosit dan neutrofil pada pasien kanker payudara setelah menjalani beberapa siklus kemoterapi. Penurunan ini bersifat bervariasi antar individu, namun secara umum menunjukkan pola mielosupresi yang konsisten akibat efek sitotoksik kemoterapi terhadap sumsum tulang (Ashariati *et al.*, 2022).

Berdasarkan teori sitotoksitas kemoterapi (DeVita *et al.*, 2019) dan konsep mielosupresi kumulatif (Klastersky *et al.*, 2016), dapat dipahami bahwa setiap siklus kemoterapi berpotensi memperberat penurunan parameter hematologi. Penurunan leukosit dan neutrofil meningkatkan risiko infeksi, sedangkan penurunan hemoglobin berdampak pada gangguan oksigenasi jaringan dan kualitas hidup pasien (Lyman *et al.*, 2014). Dengan demikian, terdapat hubungan teoritis yang kuat antara jumlah siklus kemoterapi dengan perubahan nilai leukosit, neutrofil absolut, dan hemoglobin. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkaji besarnya perubahan tersebut serta implikasinya terhadap manajemen klinis pasien.