

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

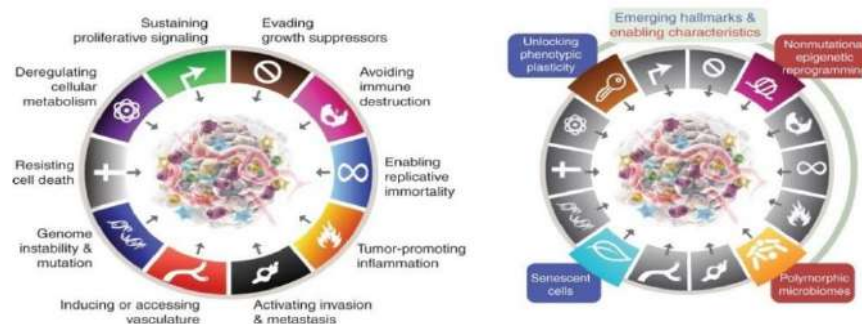
#### A. Tinjauan Teori

##### 1. Kanker Payudara

##### a. Definisi Kanker Payudara

Suatu kondisi di mana sel-sel payudara tumbuh secara abnormal dan tidak terkendali, membentuk tumor dikenal sebagai kanker payudara. Tumor dapat menyebar ke seluruh tubuh dan dapat fatal jika tidak diobati. Jenis sel payudara yang berubah menjadi kanker menentukan jenis kanker payudara yang berbeda. Sebagian besar kanker payudara muncul di lobulus atau saluran. Pembuluh darah dan kelenjar getah bening di luar payudara dapat terlibat dalam penyebaran kanker payudara, yang dapat menyebabkan tumor yang menyebabkan benjolan atau penebalan (WHO, 2023).

##### b. Karakter Sel Kanker (*The Hallmark of cancer*)



Sumber : Hanahan, D, (2022)

Gambar 2. 1 Hallmark of Cancer

Konsep "*Hallmark of Cancer*" pertama kali diusulkan oleh dua ilmuwan, Robert Weinberg dan Douglas Hanahan, dalam sebuah makalah yang diterbitkan pada tahun 2000, 2011 dan kemudian diperbarui pada tahun 2022. Mereka mengidentifikasi sejumlah karakteristik umum yang sering ditemukan dalam sel kanker.

Berikut adalah "*14 Hallmarks of Cancer*" yang diusulkan oleh ilmuwan Hanahan D. (2022) :

1) Proliferasi sel yang tidak terbatas (*sustaining proliferative signaling*):

sel kanker memiliki kemampuan untuk terus menerima sinyal pertumbuhan bahkan ketika sinyal tersebut seharusnya tidak ada.

- 2) Ketahanan terhadap sinyal anti-proliferatif (*evading growth suppressors*) : sel kanker dapat menghindari sinyal yang biasanya akan menyebabkan penghentian pertumbuhan sel.
- 3) Penghindaran mekanisme supresi pertumbuhan normal (*resisting cell death*) : sel kanker dapat menghindari kematian sel terprogram (*apoptosis*) yang biasanya terjadi untuk menghilangkan sel yang tidak normal atau rusak.
- 4) Pembentukan pembuluh darah baru (*enabling replicative immortality*) : kanker dapat merangsang pembentukan pembuluh darah baru (*angiogenesis*) untuk mendukung pasokan darah dan nutrisi ke tumor.
- 5) Invasi dan metastasis (*activating invasion and metastasis*): sel kanker dapat menembus jaringan sekitarnya dan menyebar ke lokasi yang jauh melalui aliran darah atau limfatik.
- 6) Kemampuan untuk menghindari apoptosis (*inducing angiogenesis*): sel kanker dapat memodulasi lingkungan sekitarnya untuk memicu pembentukan pembuluh darah baru.
- 7) Regulasi energi yang berubah (*deregulating cellular energetics*) : sel kanker sering mengalami perubahan dalam cara mereka memproses energi untuk mendukung pertumbuhan dan kelangsungan hidup.
- 8) Sensitivitas terhadap lingkungan (*avoiding immune destruction*) : sel kanker dapat menghindari deteksi dan serangan oleh sistem kekebalan tubuh.
- 9) Perubahan seluler dan struktural (*genome instability and mutation*) : sel kanker sering mengalami instabilitas genetik dan mutasi, menyebabkan variasi genetik yang mendukung adaptasi seluler.
- 10) Sistem kekebalan yang terganggu (*tumor-promoting inflammation*): inflamasi dapat mendukung perkembangan kanker dengan menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan sel kanker.
- 11) Penuaan sel (*Senescent cells*) : Penuaan, dipicu oleh faktor seperti kerusakan DNA, kekurangan nutrisi, serta kerusakan organel

dan infrastruktur seluler, dapat menjadi respons terhadap tekanan lingkungan mikro. Seiring waktu, sel-sel tua dapat memainkan peran dalam mendorong perkembangan tumor melalui mekanisme seperti sekretori terkait penuaan, yang sebelumnya dianggap sebagai mekanisme perlindungan terhadap kanker.

- 12) Membuka plastisitas fenotipik (*Unlocking phenotypic plasticity*) : Selama organogenesis, sel mamalia mengalami diferensiasi yang terbatas untuk mempertahankan organisasi dan fungsi jaringannya. Namun, dalam konteks kanker sel mengalami perubahan fenotipik dan molekuler, menciptakan plastisitas seluler yang memungkinkan identitas sel bervariasi. *Transisi epitel- mesenkim* (EMT) dan *transisi mesenkim-ke- epitel* (MET) meniru program perkembangan seperti *transdifferensiasi*. Perubahan ini kritis dalam kanker, memfasilitasi inisiasi dan metastasis tumor, invasi imun, kemoresistensi, serta berbagai aspek perkembangan tumor lainnya.
- 13) Pemrograman ulang epigenetik nonmutasional (*Nonmutational epigenetic reprogramming*) : Dalam ciri-ciri kanker, "pemrograman ulang epigenetik nonmutasional" dianggap sebagai fitur signifikan. Ini merupakan metode tambahan untuk memprogram ulang genom yang tampaknya independen, melibatkan perubahan ekspresi gen yang secara eksklusif diatur secara epigenetik. Perubahan ini mencakup modifikasi gen dan histon, struktur kromatin, serta pencetus peralihan ekspresi gen yang dipertahankan secara stabil melalui umpan balik positif dan negatif. Perubahan epigenetik ini, yang mengatur ekspresi gen selama perkembangan dan dewasa, semakin diyakini dapat berkontribusi pada perolehan kemampuan khas sel selama perkembangan tumor dan ganas.
- 14) *Polymorphic microbiomes* : Penelitian menunjukkan bahwa mikrobioma yakni ekosistem bakteri dan jamur, berdampak signifikan pada kesehatan dan penyakit. Terutama mikrobioma usus yang terkait dengan karakteristik yang bervariasi dalam dinamika populasi dan keanekaragaman spesies mikroba. Dalam konteks kanker, variasi

polimorfik mikrobioma antar individu dapat mempengaruhi fenotipe kanker. Mikroorganisme khususnya bakteri, mungkin memiliki sifat karsinogenik dan memengaruhi respons imun tubuh, menjadi faktor kunci dalam efektivitas terapi antikanker. Manipulasi mikrobioma menawarkan peluang untuk memengaruhi hasil kanker.

#### c. Faktor Resiko Kanker Payudara

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization*, 2023) penyebab pasti kanker payudara belum diketahui, namun terdapat beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan kemungkinan seseorang mengidap kanker payudara. Faktor risiko utama dari kanker payudara ini yaitu jenis kelamin, perempuan lebih beresiko terkena kanker payudara dibandingkan dengan pria, kasus kanker payudara yang terjadi pada pria sekitar 0,5-1%. Pengobatan kanker payudara pada pria umumnya mengikuti prinsip yang sama seperti pada wanita.

Beberapa faktor lain yang meningkatkan risiko kanker payudara meliputi usia lanjut, obesitas, konsumsi alkohol yang berlebihan, riwayat kanker payudara dalam keluarga, paparan radiasi sebelumnya, faktor reproduksi seperti usia saat menstruasi pertama dan usia saat kehamilan pertama, penggunaan tembakau, serta terapi hormon setelah menopause. Sekitar setengah dari kasus kanker payudara terjadi pada wanita tanpa faktor risiko yang dapat diidentifikasi selain jenis kelamin (perempuan) dan usia di atas 40 tahun. Adanya riwayat keluarga penderita kanker payudara dapat meningkatkan risiko terkena kanker payudara, namun sebagian besar wanita yang didiagnosis kanker payudara tidak memiliki riwayat keluarga yang diketahui mengidap penyakit tersebut. Kurangnya riwayat keluarga yang diketahui tidak berarti bahwa seorang wanita mempunyai risiko yang lebih rendah terkena kanker payudara (*World Health Organization*, 2023).

Mutasi gen tertentu yang diturunkan dengan penetrasi tinggi sangat meningkatkan risiko kanker payudara, yang paling dominan adalah mutasi pada gen BRCA1, BRCA2, dan PALB-2. Wanita yang ditemukan memiliki mutasi pada gen-gen utama ini dapat mempertimbangkan strategi pengurangan risiko seperti operasi pengangkatan kedua payudara (*World*

*Healt Organization, 2023).*

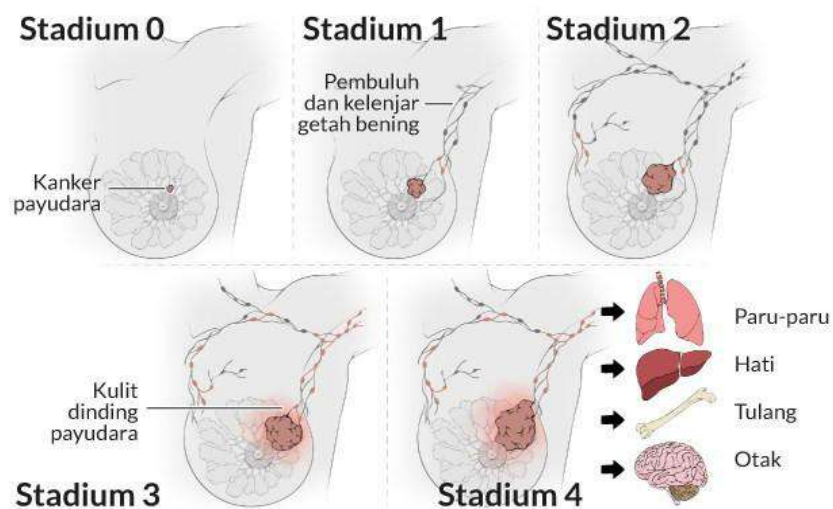
d. Tanda dan Gejala

Kanker payudara dapat memiliki kombinasi gejala, terutama bila sudah stadium lanjut. Kebanyakan orang tidak akan merasakan gejala apa pun saat kanker masih dalam tahap awal.

Menurut *World Healt Organization (2023)*, ada beberapa tanda dan gejala kanker payudara yang perlu di waspadai, yaitu;

- 1) Benjolan atau penebalan payudara, seringkali tanpa rasa sakit.
- 2) Perubahan ukuran, bentuk atau penampilan payudara.
- 3) Kulit atau puting susu tertarik ke dalam (retraksi), kemerahan, terdapat lubang atau perubahan lain pada kulit.
- 4) Perubahan penampilan puting atau kulit di sekitar puting (areola).
- 5) Adanya cairan abnormal atau berdarah yang keluar dari puting.

e. Stadium Kanker Payudara



Sumber : Subagja,(2014).

Gambar 2. 2 Stadium kanker payudara

Subagja (2014) menyatakan bahwa kanker payudara melalui beberapa tahap, yakni:

1) Stadium 1

Dalam fase ini, massa kanker memiliki ukuran kurang dari 2 cm dan tidak dapat terdeteksi secara visual. Diperlukan pendekatan perawatan yang sangat sistematis untuk mencegah penyebaran sel kanker dan

mencegah perkembangan ke tahap berikutnya. Ada potensi kesembuhan total sekitar 70% bagi pasien pada tahap ini.

## 2) Stadium II

Pada fase ini, ukuran benjolan dapat mencapai 2 hingga 5 cm, dan tingkat penyebaran telah meluas ke daerah ketiak. Meskipun benjolan dapat mencapai 5 cm, belum tentu telah menyebar ke area lain. Terdapat kemungkinan kesembuhan sekitar 30-40% bagi pasien. Untuk mengatasi sel kanker yang telah menyebar biasanya dilakukan operasi. Pascaoperasi, terapi radiasi umumnya dilakukan untuk memastikan eliminasi sel kanker yang mungkin tersisa.

## 3) Stadium III A

Sebanyak 87% kanker payudara diidentifikasi pada tahap ini. Benjolan pada tahap ini telah mencapai ukuran lebih dari 5 cm dan telah menyebar ke kelenjar limfa.

## 4) Stadium III B

Dalam tahap ini, penyebaran sel kanker melibatkan seluruh wilayah payudara, bahkan dapat mencapai kulit dinding dada, tulang rusuk, dan otot dada. Selain itu, kanker juga telah menyerang kelenjar limfe secara menyeluruh. Dalam kondisi seperti ini, satu-satunya opsi yang tersedia adalah melakukan operasi pengangkatan payudara.

## 5) Stadium IV

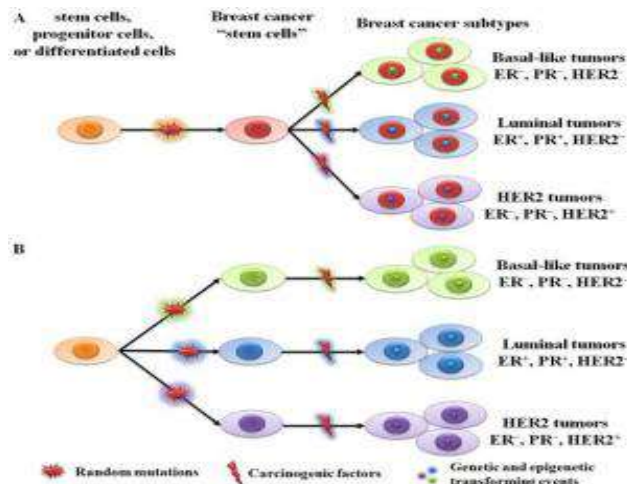
Dalam tahap ini, sel-sel kanker telah menyebar ke bagian tubuh lainnya, seperti tulang, paru-paru, hati, dan otak. Sel-sel kanker ini juga dapat menyerang kulit dan kelenjar limfe di dalam batang leher, serupa dengan apa yang terjadi pada stadium III. Tindakan yang perlu diambil adalah dengan melakukan pengangkatan payudara.

## F. Patogenesis

Kanker muncul akibat paparan senyawa karsinogenik. *Benzo(a)pyrene* adalah senyawa prekarsinogenik yang dapat diubah menjadi karsinogen aktif melalui interaksi dengan sitokrom P450. Karsinogen aktif ini memiliki reaktivitas tinggi dan cenderung menyerang kelompok nukleofilik pada DNA, RNA, dan protein, yang dapat

menyebabkan mutasi genetik. Gen P53 mengkode protein p53 yang berfungsi sebagai penekan tumor. Kerusakan atau mutasi pada gen P53 memulai proses karsinogenesis, mutasi pada gen p53 menghasilkan sintesis protein p53 mutan. Pada pasien kanker, protein p53 mutan dapat terakumulasi dalam jaringan tumor dan terdeteksi dalam serum darah. Kehadiran protein p53 mutan dalam serum meningkat seiring dengan tingkat risiko penyakit, sehingga dapat digunakan sebagai biomarker awal untuk mendeteksi tumor (Sa'adah, 2016).

Pada tahap awal, kanker payudara biasanya tidak menunjukkan gejala yang jelas (*asimtomatik*), deteksi dini kanker payudara sering terjadi saat ditemukan benjolan atau penebalan pada payudara. Gejala awal kanker payudara dapat diketahui melalui kelumpuhan atau perubahan tekstur payudara. Kanker payudara stadium lanjut dapat menampilkan gejala seperti kulit cekung, retraksi atau perubahan arah puting susu, nyeri atau ketidaknyamanan saat menekan atau meraba payudara, dan kemungkinan disertai pendarahan dari puting. Tahap lanjutan dari kanker payudara dapat ditandai dengan penebalan kulit yang menyerupai kulit jeruk atau ulserasi pada payudara. Adanya benjolan dapat membuatnya terasa keras, pembesaran kelenjar getah bening di ketiak mungkin terjadi, dan kelompok kelenjar getah bening yang terletak tepat diatas tulang selangka kearah cekungan leher dapat teraba. Metastasis ke bagian tubuh lain dapat menimbulkan gejala seperti kehilangan nafsu makan atau penurunan berat badan, nyeri di bahu, pinggang, punggung bawah, atau panggul, gangguan pencernaan, pusing, penglihatan kabur, dan sakit kepala. Meskipun proses metastasis karsinoma belum sepenuhnya dipahami, penelitian menunjukkan bahwa ukuran tumor berkorelasi dengan tingkat kejadian metastasis. Oleh karena itu, deteksi dini kanker payudara sangat penting untuk mempermudah pengobatan, mengurangi biaya, dan meningkatkan peluang kesembuhan dibandingkan dengan deteksi pada tahap lanjut (Arafah, 2017).



Sumber : Sun et al, (2017)

Gambar 2. 3 Patofisiologi kanker payudara: (a) teori sel induk kanker:  
(b) teori stokastik

Terdapat dua hipotesis utama mengenai inisiasi dan perkembangan kanker payudara, yaitu teori sel induk kanker dan teori stokastik. Menurut teori sel induk kanker, semua subtype tumor berasal dari sel punca atau sel progenitor yang sama. Mutasi genetik dan epigenetik yang terjadi pada sel-sel ini dapat menyebabkan berbagai fenotipe tumor. Sebaliknya, teori stokastik menyatakan bahwa setiap subtype tumor bermula dari jenis sel tunggal, seperti sel punca, sel progenitor, atau sel terdiferensiasi. Mutasi acak yang terjadi secara perlahan akan terakumulasi di setiap sel payudara, mengubahnya menjadi sel tumor ketika jumlah mutasi yang memadai telah terkumpul. Meskipun kedua teori ini didukung oleh banyak data, belum ada yang dapat menjelaskan sepenuhnya asal-usul kanker payudara pada manusia (Sun *et al*, 2017).

#### g. Penatalaksanaan Kanker Payudara

Pengobatan kanker payudara didasarkan pada subtype kanker dan sejauh mana penyebarannya, baik ke luar payudara, kelenjar getah bening (stadium II atau III), atau ke bagian tubuh lain (stadium IV). *World Health Organization* (2023) mencatat beberapa pendekatan pengelolaan kanker payudara yang umum dilakukan, antara lain:

##### 1. Operasi

Efektivitas dan tolerabilitas perawatan kanker payudara dapat ditingkatkan melalui pendekatan yang dimulai pada tahap dini dan



dilaksanakan hingga penyelesaiannya. Tindakan pembedahan melibatkan pengangkatan jaringan kanker, yang dapat berupa *lumpektomi* (pengangkatan sebagian jaringan) atau *mastektomi* (pengangkatan seluruh payudara). Selain pembedahan, perawatan kanker payudara juga meliputi kemoterapi, radioterapi, terapi target, dan imunoterapi, yang disesuaikan dengan stadium dan kondisi pasien melibatkan pengangkatan kelenjar getah bening untuk mengevaluasi sejauh mana kanker telah menyebar.

## 2. Terapi radiasi

Terapi radiasi bertujuan untuk mengobati sisa-sisa kanker mikroskopis yang mungkin masih ada di jaringan payudara atau kelenjar getah bening setelah tindakan pembedahan. Tujuan utamanya adalah untuk meminimalkan kemungkinan kambuhnya kanker di daerah dinding dada. Dengan menggunakan sinar radiasi, terapi ini ditargetkan untuk merusak atau menghancurkan sel-sel kanker yang mungkin masih ada setelah pembedahan, membantu mencegah pertumbuhan kembali dan menyebabkan resiko kambuhnya kanker berkurang.

## 3. Terapi obat-obatan (hormonal, kemoterapi, biologis)

Obat-obatan untuk pengobatan kanker payudara dipilih berdasarkan sifat biologis kanker yang diidentifikasi melalui tes khusus, seperti penentuan tumor marker. Perawatan medis untuk kanker payudara dapat diberikan sebelum operasi (*neoadjuvant*) atau setelah operasi (*adjuvant*), tergantung pada subtype biologis kanker tersebut. Kanker yang mengekspresikan reseptor estrogen (RE) atau reseptor progesteron (RP) memiliki kecenderungan merespon terapi endokrin (hormon) seperti *tamoxifen* atau inhibitor aromatase. Obat-obatan ini diminum secara oral selama 5-10 tahun dan dapat mengurangi kemungkinan kambuhnya kanker hormon positif hingga hampir setengahnya. Terapi endokrin dapat menyebabkan gejala menopause, namun umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Untuk kanker yang tidak mengekspresikan RE atau RP (hormon reseptor negatif), kemoterapi diperlukan kecuali kankernya sangat kecil. Regimen kemoterapi yang tersedia saat ini sangat

efektif dalam mengurangi risiko penyebaran atau kambuhnya kanker dan umumnya diberikan sebagai terapi rawat jalan, tanpa perlu rawat inap di rumah sakit kecuali ada komplikasi.

Kanker payudara yang secara mandiri mengekspresi onkogen HER-2/neu secara berlebihan dapat diobati dengan agen biologis yang ditargetkan seperti *trastuzumab*. Meskipun sangat efektif, obat biologis ini memiliki biaya tinggi karena berupa antibodi dan bukan bahan kimia. Dalam pengobatan kanker HER-2 positif, terapi biologis yang ditargetkan sering dikombinasikan dengan kemoterapi untuk meningkatkan efektivitasnya dalam membunuh sel kanker.

#### 4. Radioterapi

Radioterapi memiliki peran yang sangat penting dalam pengobatan kanker payudara. Pada kanker payudara stadium awal, radiasi dapat menjadi alternatif untuk mencegah seorang wanita menjalani mastektomi. Di sisi lain, pada kanker payudara stadium lanjut, radioterapi dapat berperan dalam mengurangi risiko kambuhnya kanker, bahkan setelah mastektomi dilakukan. Dalam beberapa kasus kanker payudara stadium lanjut, terapi radiasi juga dapat berkontribusi untuk mengurangi kemungkinan kematian akibat penyakit tersebut.

#### 1. Kemoterapi Kanker Payudara

##### a. Definisi Kemoterapi

Kemoterapi merupakan salah satu pengobatan umum untuk kanker payudara yang menggunakan obat-obatan untuk menghentikan atau memperlambat pertumbuhan sel kanker. Tujuan dari kemoterapi adalah untuk merusak DNA dalam sel kanker dan memicu sel tersebut untuk menghancurkan dirinya sendiri (Eda, 2017).

##### b. Tujuan Kemoterapi

Sebagai pengobatan, berikut adalah beberapa tujuan dari prosedur kemoterapi (Rasjidi, 2014):

- a) Mengendalikan pertumbuhan kanker
- b) Membunuh sel kanker yang mungkin telah menyebar ke bagian yang lainnya.

- c) Meredakan atau mengurangi gejala kanker.
- d) Meningkatkan kualitas hidup penderita kanker.

c. Cara Kerja Kemoterapi

Obat kemoterapi menghentikan atau memperlambat pertumbuhan sel kanker payudara dengan menghancurkan sel atau menghentikan pembelahannya. Sel kanker payudara biasanya tumbuh dan membelah dengan sangat cepat secara tidak terkendali dan tidak teratur. Karena sel-sel kanker tumbuh dan membelah dengan sangat cepat, mereka melepaskan diri dari tumor aslinya dan berpindah ke tempat lain di tubuh. Karena kemoterapi menyebar ke seluruh tubuh melalui aliran darah, kemoterapi bekerja pada sel kanker di tumor asli dan ke seluruh tubuh (Depolo, Jamie. 2023).

d. Jenis-Jenis Kemoterapi

Kemoterapi dibagi dalam beberapa kategori menurut, Depolo, Jamie (2023) yaitu:

a) Kemoterapi adjuvant

Kemoterapi adjuvant merujuk pada penggunaan kemoterapi yang diberikan setelah dilakukan operasi. Pemberian kemoterapi setelah operasi bertujuan untuk menghancurkan sel kanker yang mungkin masih tersisa atau telah berpindah ke bagian tubuh lain, walaupun dalam jumlah yang sangat kecil dan tidak dapat terdeteksi melalui tes pencitraan. Tindakan kemoterapi setelah operasi ini memiliki tujuan untuk mengurangi risiko kambuhnya kanker.

b) Kemoterapi Neoadjuvant

Kemoterapi yang diberikan sebelum operasi disebut kemoterapi neoadjuvan. Tujuan dari pemberian kemoterapi neoadjuvan adalah:

- 1) Menyusutkan tumor: kemoterapi neoadjuvan dapat membantu menyusutkan ukuran tumor sebelum operasi. Hal ini dapat mempermudah proses pembedahan dengan mengurangi ukuran tumor sehingga lebih mudah diangkat.
- 2) Mengurangi risiko penyebaran: mengurangi risiko penyebaran sel kanker ke bagian tubuh lain sebelum operasi dilakukan. Ini dapat

membantu mencegah atau mengendalikan metastasis kanker.

- 3) Mengukur respons terhadap terapi: memberikan kesempatan untuk mengukur respons tumor terhadap kemoterapi. Jika tumor menunjukkan respons yang baik, ini dapat memberikan petunjuk tentang efektivitas kemoterapi dan mungkin memberikan informasi tambahan untuk perencanaan pengobatan selanjutnya.
  - 4) Meningkatkan kesempatan untuk pembedahan konservatif: pada beberapa kasus, kemoterapi neoadjuvan dapat memungkinkan pilihan pembedahan konservatif, seperti lumpektomi, daripada mastektomi.
  - 5) Meningkatkan hasil keseluruhan: secara keseluruhan, kemoterapi neoadjuvan dapat meningkatkan hasil keseluruhan pada beberapa kasus kanker payudara dengan merinci dan mengelola kanker sebelum tindakan pembedahan.
- c) Kemoterapi Stadium Lanjut dan Metastatik

Kanker payudara stadium lanjut mengacu pada kanker yang telah menyebar ke luar payudara dan melibatkan jaringan di sekitarnya, seperti kulit atau dinding dada. Jika kanker telah menyebar ke bagian tubuh yang jauh dari payudara, seperti tulang atau hati, kondisi ini dikenal sebagai kanker payudara metastatik. Stadium IIIB, IIIC, dan IV termasuk dalam kategori kanker payudara stadium lanjut. Pilihan pengobatan untuk kanker payudara stadium lanjut sangat bergantung pada sejauh mana kanker telah menyebar. Pembedahan untuk mengangkat kanker mungkin tidak selalu memungkinkan, terutama jika kanker telah menyerang area tubuh yang sulit dijangkau dengan operasi. Dalam kondisi seperti ini, dokter mungkin akan menyarankan kemoterapi sebagai pilihan utama untuk mengatasi dan mengontrol perkembangan kanker.

#### e. Pemeriksaan Kemoterapi

Menurut Firmana (2017), terdapat beberapa pemeriksaan sebelum dan sesudah pasien kemoterapi, sebagai berikut:

- 1) Darah tepi (hemoglobin, leukosit, hitung jenis, dan trombosit).

- 2) Fungsi hepar (SGOT, SGPT, alkali fosfat dan bilirubin).
- 3) Fungsi ginjal (ureum, kreatinin dan Creatinin Clearance Test jika ada peningkatan serum kreatinin).
- 4) Audiogram (terutama jika pasien diberikan obat kemoterapi Cisplatin).
- 5) Electrocardiography (terutama jika pasien diberikan obat kemoterapi adriamisin atau epirubicin).

f. Obat dan Regimen Kemoterapi

Ada beberapa kelas, atau kelompok, obat kemoterapi yang digunakan untuk mengobati kanker payudara. Namun dokter cukup sering menggunakan dua kelompok untuk mengobati penyakit tahap awal, dan banyak rejimen standar yang menyertakan obat dari salah satu atau kedua kelompok (Depolo, Jamie. 2023):

- 1) Antrasiklin membunuh sel kanker dengan merusak gennya dan mengganggu cara sel membelah dan berkembang biak. Adriamycin (nama kimia: doxorubicin), Doxil (nama kimia: doxorubicin), daunorubicin, Ellence (nama kimia: epirubicin), dan mitoxantrone adalah antrasiklin yang digunakan untuk mengobati kanker payudara.

- 2) Taxan mengganggu kemampuan sel kanker untuk membelah. Taxol (nama kimia: paclitaxel), Abraxane (nama kimia: albumin-bound atau nab- paclitaxel), dan taxotere (nama kimia: docetaxel) adalah taxanes yang digunakan untuk mengobati kanker payudara.

Regimen kemoterapi standar untuk kanker payudara stadium awal meliputi:

- 1) AC±T: Adriamycin (atau Doxil) dan Cytosan (nama kimia: siklofosfamid) dengan atau tanpa Taxotere atau Taxol
- 2) TC: Taxotere dan Cytosan
- 3) CMF: Sitoxan, metotreksat, dan fluorourasil

g. Siklus Kemoterapi

Siklus kemoterapi merujuk pada rentang waktu yang dihitung sejak awal hingga terakhir kali seorang pasien menjalani sesi kemoterapi. Satu

siklus kemoterapi memiliki durasi sekitar 3 minggu, yang mencakup periode dari hari pasien menerima kemoterapi hingga persiapan untuk sesi kemoterapi berikutnya yang biasanya dilakukan setelah sekitar 3 minggu. Setiap pasien dapat mengalami berbagai jumlah siklus kemoterapi, dengan rata-rata sekitar 3, 4, 6, bahkan 12 siklus. Adalah mungkin bagi beberapa pasien untuk mengalami siklus kemoterapi yang lebih lama dari rata-rata, dan variabilitas ini tergantung pada kebutuhan dan respons individual pasien terhadap perawatan kemoterapi (Rasjidi, 2015).

#### h. Efek Samping Kemoterapi

Berikut beberapa efek samping yang bisa dirasakan oleh pasien ketika menjalani kemoterapi (Depolo, Jamie. 2023)

- 1) Efek samping jangka pendek yang umum disebabkan oleh kemoterapi untuk kanker payudara
  - a) Anemia
  - b) Diare
  - c) Rambut rontok
  - d) Risiko infeksi yang lebih tinggi
  - e) Jumlah sel darah putih yang rendah
  - f) Luka pada mulut dan tenggorokan
  - g) Perubahan kuku (kerusakan saraf pada tangan dan kaki)
  - h) Perubahan rasa dan bau
  - i) Perubahan berat badan
- 2) Efek samping jangka panjang akibat kemoterapi untuk kanker payudara
  - a) *Infertilitas* (masalah kesuburan dan kehamilan)

Beberapa obat kemoterapi mempengaruhi ovarium dan dapat menghentikan menstruasi dan ovulasi (terkadang secara permanen). Seseorang yang menginginkan anak tentu memerlukan perawatan kesuburan untuk bisa hamil. Obat kemoterapi juga mempengaruhi sel sperma karena cepat membelah. Jika semua sel belum matang yang membelah untuk

menghasilkan sperma baru (sel induk spermatogonial) rusak dan tidak dapat menghasilkan sel sperma matang, hal ini dapat menyebabkan kemandulan permanen.

b) Keropos dan penipisan tulang (osteoporosis dan osteopenia)

Wanita yang mengalami menopause dini karena kemoterapi sering kali memiliki risiko lebih tinggi terkena osteopenia dan osteoporosis, dua kondisi yang menyebabkan kepadatan tulang lebih rendah dari biasanya.

c) Kerusakan jantung yang mungkin disebabkan oleh kemoterapi.

Obat kemoterapi antrasiklin, yang meliputi Adriamycin (nama kimia: doxorubicin), Doxil (nama kimia: doxorubicin), dan Ellence (nama kimia: epirubicin), dapat menimbulkan efek toksik pada jantung. Dokter kemungkinan besar akan merekomendasikan pemantauan jantung berkelanjutan bagi orang-orang yang telah menerima antrasiklin atau obat kemoterapi lain yang dapat merusak jantung.

d) Leukimia Dalam kasus yang jarang terjadi, kemoterapi untuk

kanker payudara dapat menyebabkan kanker sekunder, seperti leukemia (kanker sel darah), bertahun-tahun setelah kemoterapi selesai.

i. Anemia Akibat Kemoterapi

Anemia merupakan komplikasi umum dari kemoterapi yang mengakibatkan penurunan kapasitas fungsional dan kualitas hidup untuk pasien kanker. Anemia adalah suatu kondisi ketika memiliki jumlah sel darah merah yang rendah atau sel darah merah yang tidak memiliki cukup haemoglobin (Depolo, Jamie. 2023).

Penyebab anemia pada pasien kanker antara lain gangguan metabolik dan nutrisi, penyakit kronis, kelainan ginjal, kehilangan darah, penurunan produksi karena penyakit sumsum tulang, penghancuran di perifer karena kelainan autoimun, aplasia sel darah merah yang diinduksi obat, dan anemia akibat kemoterapi (Kurtin, S. 2012).

Kemoterapi dapat memicu terjadinya anemia melalui mekanisme

penghambatan pada proses hematopoiesis yang normal serta dampaknya pada regulasi sitokin. Agen kemoterapi dapat secara langsung mengganggu pembentukan sel darah merah dalam sumsum tulang, termasuk sintesis prekursor sel darah merah. Ini dapat mengakibatkan produksi sel darah merah yang tidak mencukupi, yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya anemia (Aldoss *et al.*, 2008). Beberapa agen kemoterapi yang mengandung platinum dapat menunjukkan efek nefrotoksik, yang mampu mengurangi produksi eritropoietin. Eritropoietin merupakan hormon penting dalam merangsang produksi sel darah merah, dan penurunan ketersediaannya dapat menyebabkan anemia (De Silva & Kim, 2018). Regimen kemoterapi yang menggunakan agen berbasis platinum diketahui dapat menjadi pemicu anemia karena dampak toksiknya terhadap sumsum tulang dan ginjal. Hal ini dapat mempengaruhi proses pembentukan sel darah merah dan fungsi ginjal, berkontribusi pada perkembangan anemia (Lyman & Glaspy, 2006).

Dampak mielosupresif dari beberapa agen sitotoksik cenderung mengakumulasi sepanjang siklus terapi, menyebabkan perburukan anemia seiring dengan bertambahnya siklus kemoterapi (Kurtin, S. 2012) (Aldoss *et al.*, 2008). Peningkatan insiden anemia derajat 2 dan 3 juga terkait dengan siklus kemoterapi yang lebih lanjut. Faktor-faktor tambahan yang perlu dipertimbangkan dalam mengevaluasi risiko anemia akibat kemoterapi melibatkan kadar hemoglobin (Hb) nadir, waktu yang diperlukan untuk mencapai Hb nadir, dan waktu pengukuran Hb, apakah dilakukan sebelum atau setelah mencapai kadar nadir (Kurtin, 2012).

Penggunaan Cyclophosphamide dalam kemoterapi juga dapat menyebabkan anemia. Cyclophosphamide, seperti halnya banyak agen kemoterapi lainnya, dapat mempengaruhi sumsum tulang tempat sel-sel darah diproduksi, termasuk sel-sel darah merah. Beberapa mekanisme yang dapat menyebabkan anemia akibat penggunaan Cyclophosphamide melibatkan gangguan pada hematopoiesis, yaitu pembentukan sel-sel



darah. *Cyclophosphamide* dapat menghambat proliferasi dan diferensiasi sel-sel darah merah, yang dapat menyebabkan penurunan jumlah sel darah merah dalam sirkulasi. Selain itu, *Cyclophosphamide* juga dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel darah merah yang sudah matang, mengakibatkan lisis atau penghancuran sel-sel tersebut. Hal ini dapat mengurangi jumlah sel darah merah yang berfungsi secara normal, menyebabkan anemia (Sheng *et al.*, 2020).

Penggunaan kemoterapi antikanker cyclophosphamide juga dapat menyebabkan stres oksidatif dan toksisitas (Calabresi, 1991). Cyclophosphamide mengalami proses metabolisme di hati oleh enzim sitokrom P450, terutama CYP2B6 dan CYP3A4. Proses metabolisme ini menghasilkan senyawa aktif yang disebut 4-hydroxycyclophosphamide (4-OH-CP). Selama metabolisme ini, spesies oksigen reaktif (ROS) seperti radikal hidroksil dapat terbentuk, menyebabkan stres oksidatif. Cyclophosphamide tidak hanya mempengaruhi sel kanker, tetapi juga dapat merusak sel normal yang mengalami pembelahan aktif, seperti sel-sel di saluran pencernaan dan sumsum tulang. Kerusakan pada sel normal ini dapat memicu pelepasan ROS dan stres oksidatif. Cyclophosphamide juga memiliki sifat imunomodulator dan dapat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh. Pada tingkat seluler, perubahan imunologis ini dapat memicu pelepasan ROS oleh sel-sel kekebalan, menyebabkan stres oksidatif. Cyclophosphamide juga menghasilkan asam akrolein sebagai produk sampingan. Asam akrolein adalah senyawa reaktif yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel. Senyawa ini dapat merusak struktur protein, lipid, dan DNA, menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan seluler (Subramanian *et al.*, 2019) (Zhang *et al.*, 2006).

## 2. Hemoglobin

### a. Definisi hemoglobin

Hemoglobin merupakan suatu protein tetramerik yang terdapat dalam eritrosit, yang berikatan dengan molekul bukan protein, yaitu senyawa porfirinbesi yang disebut heme. Hemoglobin memiliki dua fungsi utama dalam tubuh manusia. Pertama, berperan dalam

pengangkutan oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh, dan kedua, dalam pengangkutan karbon dioksida dan proton dari jaringan perifer ke organ pernapasan. Ketika konsentrasi hemoglobin dalam eritrosit rendah, hal ini dapat mempengaruhi kemampuan eritrosit dalam membawa oksigen ke seluruh jaringan tubuh, yang pada gilirannya dapat menyebabkan penurunan ketersediaan oksigen dan terjadinya kondisi anemia (Gunadi *et al.*, 2016).

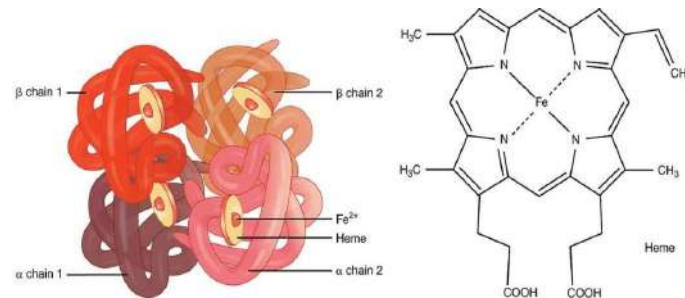
Hemoglobin adalah molekul kompleks yang terdiri dari dua komponen utama, yaitu heme (zat besi) dan rantai polipeptida globin (alfa, beta, gama, dan delta). Heme merupakan gugus prostetik yang terbentuk dari atom besi, sementara globin adalah protein yang terdiri dari serangkaian asam amino. Hemoglobinterdapat dalam sel-sel darah merah dan berfungsi sebagai pigmen pemberi warna merah serta membawa oksigen dari paru-paru ke seluruh sel tubuh. Setiap individu seharusnya memiliki sekitar 15 gram hemoglobin per 100 ml darah, dengan jumlah sel darah merah sekitar lima juta sel per milimeter kubik darah (Maretdiyani, 2013).

#### b. Struktur hemoglobin

Hemoglobin terdiri dari empat molekul protein (rantai globulin) yang terhubung satu sama lain. Hemoglobin normal pada orang dewasa (HbA) terdiri dari 2 rantai alpha-globulin dan 2 rantai beta-globulin (Estridge, B. R. A., & Reynolds, A. P. 2012).

Pusat molekul hemoglobin mengandung cincin heterosiklik yang dikenal sebagai porfirin, yang menahan satu atom besi yang berfungsi sebagai tempat ikatan oksigen. Porfirin yang mengandung besi ini disebut heme. Setiap subunit hemoglobin mengandung satu molekul heme, sehingga secara keseluruhan, hemoglobin memiliki kapasitas untuk mengikat empat molekul oksigen. Molekul heme adalah tempat terikatnya zat besi yang menghantarkan oksigen dan karbon dioksida melalui darah. Gugus heme ini memberikan warna merah pada darah. Gugus heme terdiri dari komponen anorganik dan pusat atom besi. Komponen organik yang disebut protoporfirin terbentuk dari empat

cincin pirol yang terhubung oleh jembatan metana, membentuk cincin tetrapirrol. Empat gugus metil dan gugus vinil, serta dua sisi rantai propionil, terpasang pada cincin ini (Maretdiyani, 2013).



Sumber : Maretdiyani, (2013)

Gambar 2. 4 Struktur Hemoglobin

Struktur hemoglobin (Hb) terdiri dari empat grup heme dan empat rantai polipeptida dengan total asam amino sebanyak 574 buah. Rantai polipeptidanya terdiri atas dua rantai  $\alpha$  dan dua rantai  $\beta$ , dengan setiap rantai berikatan dengan satu grup heme. Pada setiap rantai  $\alpha$  terdapat 141 asam amino, sedangkan setiap rantai  $\beta$  terdapat 146 asam amino. Pusat molekul hemoglobin mengandung cincin heterosiklik yang dikenal sebagai porfirin. Porphirin terbentuk dari empat cincin pirol yang dihubungkan oleh suatu jembatan, membentuk cincin tetrapirrol. Pada cincin ini terdapat empat gugus metil dan gugus vinil, serta dua sisi rantai propionil. Porphirin yang menahan satu atom besi disebut heme. Molekul heme ini berperan dalam melekatkan atom besi dan menghantarkan oksigen serta karbon dioksida melalui darah (Maretdiyani, 2013).

#### c. Fungsi hemoglobin

Hemoglobin memiliki beberapa fungsi penting dalam tubuh manusia, termasuk (Sherwood, 2012):

- 1) Mengangkut Oksigen: Hemoglobin berperan dalam mengangkut oksigen dari alveolus di paru-paru ke sel-sel tubuh dengan membentuk kompleks oksihemoglobin. Oksihemoglobin ini beredar secara luas dalam seluruh jaringan tubuh untuk menyuplai oksigen yang dibutuhkan.
- 2) Mengangkut Karbon Dioksida: Hemoglobin juga berpartisipasi dalam mengangkut karbon dioksida dari sel-sel tubuh kembali ke paru-paru, di mana karbon dioksida kemudian diekskresikan keluar tubuh melalui

sistem pernapasan.

- 3) Berikatan dengan Nitrat Oksida: Hemoglobin dapat berikatan dengan nitrat oksida, suatu senyawa yang berperan sebagai vasodilator, memperluas pembuluh darah dan mengatur aliran darah.
- 4) Menyangga Asam Karbonat: Hemoglobin berperan dalam menyangga asam karbonat, sehingga dapat membantu menjaga keseimbangan pH darah dan mencegah perubahan pH yang signifikan.

d. Kadar hemoglobin

Kadar hemoglobin merupakan ukuran pigmen respiratorik yang terdapat dalam butiran-butiran darah merah. Jumlah hemoglobin dalam darah normal biasanya sekitar 15 gram setiap 100 ml darah, dan jumlah ini sering disebut sebagai "100 persen." Penetapan batas nilai normal hemoglobin menjadi suatu tantangan karena variabilitas kadar hemoglobin dapat berbeda antar suku bangsa. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah menetapkan batas nilai normal hemoglobin berdasarkan umur dan jenis kelamin (Hasanan, F. 2018).

Pengukuran kadar hemoglobin dalam darah merupakan salah satu uji laboratorium klinis yang umum dilakukan. Pengukuran ini berguna untuk melihat kapasitas darah dalam membawa oksigen ke sel-sel di dalam tubuh secara tidak langsung. Pemeriksaan kadar hemoglobin juga digunakan sebagai indikator untuk menentukan apakah seseorang mengalami anemia atau tidak (Estridge, B. R. A & Re]ynolds, A. P. 2012).

Tabel 2. 1 Kadar Hemoglobin

No	Umur	Kadar Hemoglobin
1	Bayi baru lahir	16-23 g/dL
2	Anak-anak	10-14 g/dL
3	Laki-laki dewasa	13-17 g/dL
4	Wanita dewasa tidak hamil	12-16 g/dL
5	Wanita dewasa yang hamil	11-13 g/dL

Jika terjadi penurunan kadar hemoglobin, hal ini dapat menyebabkan terjadinya anemia. Anemia adalah suatu kondisi di mana kadar hemoglobin menurun, yang biasanya ditandai dengan gejala seperti

kelelahan, sesak napas, pucat, dan pusing. Akibatnya, tubuh dapat mengalami hipoksia karena kemampuan darah dalam mengangkut oksigen berkurang (Evelyn, C. R., Ferng, T., Rojas, R. J., Larsen, M. J., Sondek, J., & Neubig, R. R. 2009).

e. Proses pembentukan hemoglobin

Hemoglobin disintesis pada dua tahap utama dalam proses eritropoiesis, yaitu sebanyak 65% pada stadium eritroblast dan 35% pada stadium retikulosit. Sintesis hemoglobin terutama terjadi di mitokondria melalui serangkaian reaksi biokimia yang dimulai dengan kondensasi glisin dan suksinil koenzim A di bawah aksi enzim amino laevulinic acid (ALA) - sintetase. Proses ini dibantu oleh vitamin B6 sebagai koenzim untuk reaksi tersebut, yang diatur oleh eritropoetin dan dihambat oleh hem. Tahap akhir melibatkan penyatuan protoporphyrin dengan besi untuk membentuk hem, yang selanjutnya bergabung dengan rantai globin. Molekul hemoglobin terbentuk dalam kantong sebagai tetramer, dengan masing-masing gugus hemnya (Rumiyati, 2010).

Proses pembentukan heme dimulai di mitokondria dengan reaksi antara glisin dan suksinil-CoA untuk membentuk senyawa aminolevulinic acid (ALAD). Enzim ALAD yang terbentuk kemudian berpindah ke sitosol, di mana dengan bantuan enzim ALAD dehidratase, porphobilinogen terbentuk sebagai prazat pertama pirol. Enzim ALAD dehidratase sangat peka terhadap inhibisi oleh timbal (Adiwijayanti, B. R. 2015).

Empat molekul porphobilinogen kemudian berkondensasi untuk membentuk tetrapirrol linier, yaitu hidroksi metil bilana, di bawah katalisis enzim PBG deaminase. Hidroksi metil bilana mengalami siklisasi spontan menjadi uroporfirinogen yang dapat bersifat simetris atau, dalam kondisi normal, diubah menjadi uroporfirinogen III yang bersifat asimetris dan membutuhkan enzim tambahan yaitu uroporfirinogen III cosynthase. Uroporfirinogen III selanjutnya mengalami dekarboksilasi untuk membentuk Corproporfirin dengan bantuan enzim uroporfirinogen dekarboksilase (Adiwijayanti, B. R.

2015).

Corproporfirin masuk ke mitokondria dan mengalami dekarboksilasi dan oksidasi, di mana Corproporfirin oksidase berperan, membentuk protoporphyrinogen. Protoporphyrinogen kemudian bersatu dengan ion besi ( $\text{Fe}^{++}$ ) melalui reaksi yang dikatalisis oleh ferrochelatase, membentuk heme. Heme, pada gilirannya, bergabung dengan globin untuk membentuk molekul hemoglobin (Adiwijayanti, B. R. 2015).

f. Penetapan Kadar Hemoglobin

Pemeriksaan kadar Hemoglobin dapat dilakukan menggunakan Metode Tallquist, Metode Sahli, Metode Cyanmeth dan Metode *Hematology Analyzer*. Berikut adalah penjelasan dari masing masing metode:

1) Metode Tallquist

Metode pemeriksaan ini berprinsip pada perbandingan antara darah asli dengan skala warna yang bergradasi dari merah muda hingga merah tua. Meskipun metode ini masih dapat digunakan dalam keadaan darurat, namun tidak dianjurkan karena tingkat akurasi yang rendah, dengan tingkat kesalahan yang berkisar antara 25-50%. Saat ini, metode ini jarang digunakan, dan alternatif metode pemeriksaan yang lebih akurat umumnya lebih disukai (Faatih, M. 2017).

2) Metode Sahli

Pada cara ini hemoglobin diubah menjadi hematin asam, kemudian warna yang terjadi dibandingkan secara visual dengan standard dalam alat itu. Cara sahli ini bukanlah cara yang teliti. Kelemahan metode ini yaitu kalorimetri visual tidak teliti, hematin asam bukan merupakan larutan sejati dan bahwa alat itu tidak dapat distandarkan. Cara ini juga kurang baik karena tidak semua hemoglobin diubah menjadi hematin asam seperti karboksihemoglobin, methemoglobin dan sulfhemoglobin (Lailla, M., Zainar, Z., & Fitri, A. 2021).

### 3) Metode gravitasi (kupri sulfat)

Metode ini berprinsip pada penentuan kadar hemoglobin dengan menetapkan kadar minimum yang ditentukan menggunakan setetes darah yang tenggelam dalam larutan kupri sulfat dengan berat jenis 1.053. Metode ini sebelumnya digunakan untuk menetapkan kadar hemoglobin pada donor darah yang akan digunakan dalam transfusi. Namun, metode ini tidak dapat memberikan hasil yang akurat untuk pemeriksaan klinis, sehingga tidak dapat digunakan secara luas untuk tujuan diagnostik (Faatih, M. 2017).

### 4) Metode cyanmethemoglobin

Metode pemeriksaan ini melibatkan konversi hemoglobin darah menjadi sianmetemoglobin (hemoglobin sianida) dalam larutan yang mengandung kalium ferrisianida dan kalium sianida. Absorbansi larutan diukur pada panjang gelombang 540 nm atau menggunakan filter warna hijau. Larutan Drabkin yang digunakan dalam metode ini mengubah hemoglobin, oksihemoglobin, metemoglobin, dan karboksihemoglobin menjadi sianmetemoglobin, sementara sulfhemoglobin tidak berubah dan tidak ikut diukur. Metode ini sangat cocok untuk penggunaan laboratorium dan sangat dianjurkan untuk penentuan kadar hemoglobin yang akurat karena standar sianmetemoglobin stabil dan tersedia untuk pembelian. Tingkat ketepatan metode ini dapat mencapai  $\pm 2\%$  (Gandasoebrata, 2013).

### 5) Metode azidemet Hb (POCT)

Metode pemeriksaan ini berprinsip pada pelepasan hemoglobin (Hb) dari eritrosit yang mengalami hemolisis. Hb yang terlepas akan diubah menjadi methemoglobin (metHb) dan kemudian digabungkan dengan azida untuk membentuk azidemetHb. Absorbansi pada panjang gelombang 570 nm dan 880nm diukur, dan absorbansi yang terukur berkorelasi dengan kadar Hb. Keuntungan dari metode ini adalah pemeriksaan dapat dilakukan dekat dengan pasien, memungkinkan pengerjaan yang lebih cepat, mengurangi kesalahan pra-analitik seperti pada sampel darah pasien hipoglikemia yang tidak

segera diperiksa, tidak memerlukan penanganan sampel tambahan, hanya membutuhkan sedikit sampel, dan tidak memerlukan tenaga khusus. Namun, kekurangannya termasuk biaya pemeriksaan yang lebih mahal dibandingkan metode konvensional, volume darah yang sedikit dapat mempengaruhi ketepatan hasil pemeriksaan, dan belum terkoneksi dengan sistem informasi laboratorium (Laboratory Information System) (Estridge, B. R. A., & Reynolds, A. P. 2012).

#### 6) Metode *Flow Cytometri Hematology Analyzer*

Teknik pengukuran ini melibatkan sel-sel yang diambil dari sampel dan ditempatkan dalam suatu aliran cairan di dalam flow chamber. Sel-sel ini dikelilingi oleh cairan pembungkus saat dialirkan melalui suatu lubang kecil atau celah dengan dimensi yang memungkinkan sel lewat satu per satu. Selanjutnya, dilakukan proses pengukuran terhadap sel-sel tersebut. Aliran yang keluar dari sel melewati medan listrik, yang mengakibatkan pemisahan sel menjadi tetesan-tetesan sesuai dengan muatannya. Tetesan-tetesan yang telah terpisah kemudian dikumpulkan ke dalam saluran-saluran terpisah. Ketika cahaya mengenai sel-sel ini, cahaya tersebut dapat dihamburkan, dipantulkan, atau dibiaskan ke segala arah. Berbagai detektor yang ditempatkan pada sudut-sudut tertentu akan menangkap berkas sinar setelah melewati sel, sehingga memungkinkan perhitungan jumlah sel secara akurat (Ariati, 2013).

### 3. Serum Feritin

Serum feritin berperan sebagai indikator kadar cadangan besi dalam tubuh. Feritin adalah sejenis protein yang berfungsi sebagai tempat penyimpanan zat besi, terutama terdapat di hati, limfa, dan sum-sum tulang. Lee *et al* (2019) menemukan bahwa kadar serum feritin memiliki hubungan terbalik dengan kadar hemoglobin. Saat tumor berkembang pada pasien dengan kanker stadium lanjut, kadar serum feritin meningkat seiring dengan penurunan kadar hemoglobin. Penelitian oleh Lee *et al* (2017) menyatakan bahwa peningkatan kadar feritin serum disebabkan oleh peradangan dan stres oksidatif, bukan karena kelebihan zat besi. Peningkatan kadar feritin serum juga diidentifikasi sebagai faktor prognostik independen



terhadap hasil kelangsungan hidup yang buruk pada pasien dengan kanker stadium lanjut (Shi *et al.* 2014).

Feritin adalah protein yang terdiri dari 22 molekul apoferitin, dengan bagian intinya terdiri atas kompleks fosfat/besi, mengandung sekitar 4000–5000 molekul besi tiap intinya. Feritin bersifat larut dalam air dan sejumlah kecil larut dalam plasma, dengan jumlah terlarut yang meningkat seiring pertambahan jumlah feritin (Nestel P & Davidson L. 2012). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa cut-off serum feritin di bawah 15 µg/L memiliki spesifisitas yang sangat tinggi, mencapai 99%, menunjukkan bahwa kadar besi tubuh sudah kosong. Sedangkan, kadar ferritin di bawah 30–45 µg/L memiliki spesifisitas antara 89–92%, mengindikasikan bahwa kadar besi tubuh rendah (Snook *et al.*, 2021) (Ko *et al.*, 2020).

Penting untuk dicatat bahwa serum feritin merupakan protein fase akut, sehingga kadarnya seringkali normal pada kondisi defisiensi besi yang disertai penyakit inflamasi. Karena itu, batasan 45 µg/L direkomendasikan untuk mencurigai anemia defisiensi besi, terutama pada wanita muda yang sehat dengan cadangan besi berkurang (Snook *et al.*, 2021) (Ko *et al.*, 2020).

Penelitian terkini pada tahun 2021 menunjukkan bahwa cut-off paling optimal adalah <45 µg/L, dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 92%. Penelitian ini juga telah mempertimbangkan penanda inflamasi, seperti kadar C-reactiveprotein (CRP), sebagai faktor pengecualian subjek. Panel lain yang tidak terpengaruh oleh proses peradangan, yaitu konsentrasi sTfR (soluble transferrin receptor), dapat digunakan untuk penelitian lebih lanjut atau perbandingan dengan panel konvensional (Snook *et al.*, 2021) (Galetti *et al.*, 2021).

Pemeriksaan kadar feritin dapat dilakukan menggunakan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Metode ini merupakan teknik pengujian laboratorium umum yang dapat mendeteksi dan menghitung antibodi, antigen, protein, dan hormon tertentu dalam sampel cairan tubuh. ELISA memiliki kelebihan berupa prosedur sederhana, spesifitas dan sensitivitas tinggi, efisiensi tinggi, dan keamanan serta

ramah lingkungan karena tidak memerlukan substansi radioaktif dan pelarut organik dalam jumlah banyak (Aydin, S. 2015).

#### 4. Pemeriksaan Laboratorium

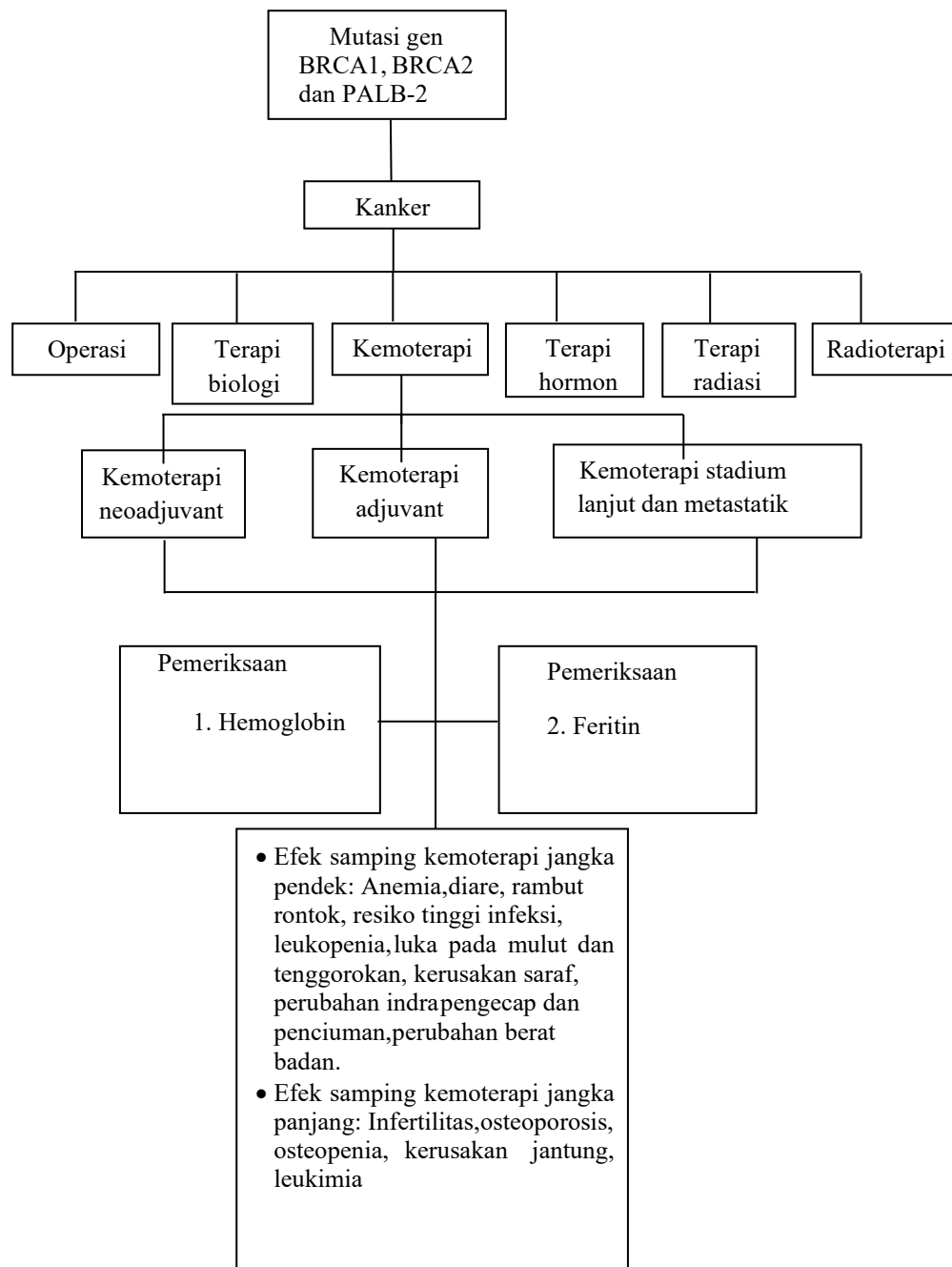
Pemeriksaan laboratorium feritin adalah tes darah yang digunakan untuk mengukur kadar feritin, yaitu protein dalam tubuh yang menyimpan zat besi. Pemeriksaan ini membantu menilai cadangan zat besi dalam tubuh. Tes utama untuk mengukur jumlah feritin dalam darah, yang mencerminkan cadangan zat besi tubuh hasilnya bisa membantu menentukan apakah tubuh mengalami kekurangan atau kelebihan zat besi. Metode yang digunakan yaitu Metode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) merupakan standar emas dalam pemeriksaan feritin serum. Prinsip dasarnya adalah deteksi spesifik feritin menggunakan dua antibodi monoklonal yang berikatan dengan epitop berbeda pada molekul feritin. Salah satu antibodi berfungsi sebagai penangkap (capture antibody) yang terikat pada permukaan mikrotiter plate, sementara antibodi kedua berfungsi sebagai detektor (detection antibody) yang dilabel dengan enzim, biasanya horseradish peroxidase (HRP). Setelah penambahan substrat, reaksi enzim menghasilkan sinyal yang dapat diukur secara fotometrik pada panjang gelombang 492 nm. (Hidanti Karlina, 2019).

#### 5. Hubungan Hemoglobin dengan Feritin

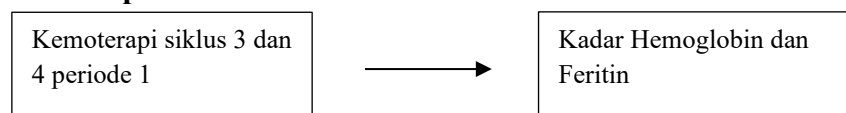
Adanya korelasi negatif yang signifikan antara kadar hemoglobin dan ferritin pada pasien kanker payudara. Artinya, semakin tinggi kadar ferritin, semakin rendah kadar hemoglobin, dan sebaliknya. Korelasi ini menunjukkan bahwa peningkatan ferritin dapat berhubungan dengan penurunan produksi sel darah merah, yang berkontribusi pada anemia. Anemia pada pasien kanker payudara dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk efek samping dari kemoterapi dan proses inflamasi terkait kanker. Korelasi ini menunjukkan bahwa peningkatan ferritin dapat berhubungan dengan penurunan produksi sel darah merah, yang berkontribusi pada anemia. Anemia pada pasien kanker payudara dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk efek samping dari kemoterapi dan proses inflamasi terkait kanker. Hemoglobin adalah protein dalam sel

darah merah yang berfungsi mengangkut oksigen ke seluruh tubuh. Kadar hemoglobin yang rendah dapat mengindikasikan anemia, yang sering kali disebabkan oleh defisiensi besi. Ferritin adalah protein yang menyimpan besi dalam tubuh dan mencerminkan cadangan besi. Kadar feritin yang rendah biasanya menunjukkan cadangan besi yang menipis, yang dapat menyebabkan anemia defisiensi besi. (Sriwati Atjo, 2018)

## B. Kerangka Teori



## G. Kerangka Konsep



## **H. Hipotesis Penelitian**

Ha : Terdapat perbandingan kadar feritin dan hemoglobin pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi siklus siklus 3 dan 4 periode 1 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Ho : Tidak terdapat perbandingan kadar feritin dan hemoglobin pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi siklus 3 dan 4 periode 1 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.