

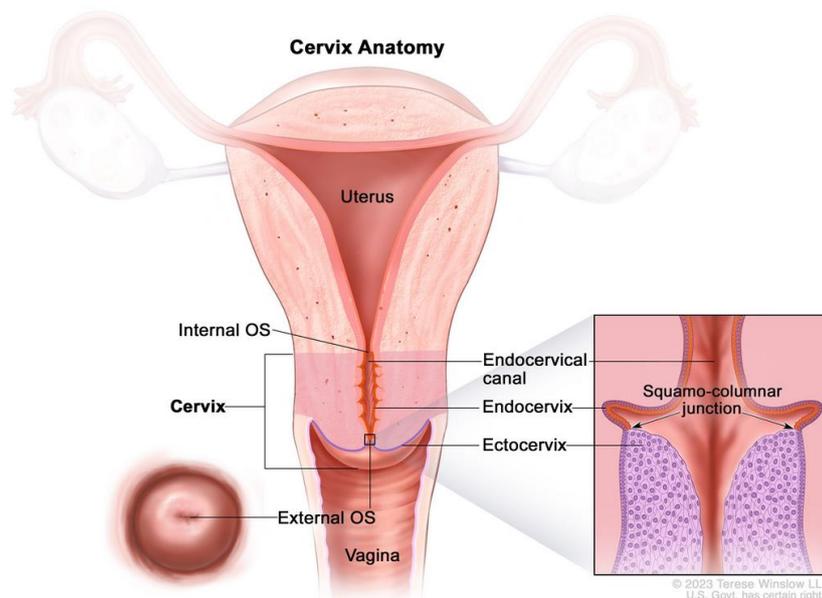
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Kanker

2.1.1 Defenisi Kanker

Kanker serviks adalah kanker yang dimulai pada sel-sel leher rahim. Ia juga dikenal sebagai kanker serviks atau kanker leher rahim. Leher rahim adalah bagian terakhir, bawah, sempit dari rahim (rahim) yang menghubungkan rahim dengan vagina (jalan lahir). Kanker serviks biasanya terbentuk secara perlahan seiring berjalannya waktu. Sebelum kanker ini terbentuk, sel-sel serviks mengalami perubahan tertentu yang disebut displasia dan menjadi sel abnormal pada jaringan serviks. Seiring waktu, jika sel-sel abnormal tidak dihancurkan atau dihilangkan, sel-sel tersebut dapat menjadi kanker, berkembang biak, dan menyebar ke bagian yang lebih dalam pada leher rahim dan sekitarnya (Sulistyawati *et al.*, 2020).



Gambar 2.1 Anatomi Serviks

Sumber : (National Cancer Institute, 2023)

Serviks memiliki dua bagian utama:

- Ektoserviks (juga disebut eksoserviks) adalah bagian terendah dari serviks yang terlihat selama pemeriksaan ginekologi . Ektoserviks dilapisi dengan sel-sel tipis dan datar yang disebut sel skuamosa .
- Endoserviks adalah bagian dalam leher rahim yang membentuk saluran yang menghubungkan vagina dengan rahim. Endoserviks dilapisi dengan sel kelenjar berbentuk kolom yang menghasilkan lendir .

Endocervix dan ectocervix bertemu di persimpangan skuamokolumnar (juga disebut zona transformasi). Kebanyakan kanker serviks bermula di area ini (National Cancer Institute, 2023b).

2.1.2 Epidemiologi Kanker

Kanker serviks adalah kanker dengan penderita terbanyak kedelapan di dunia. Berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2022, tercatat jumlah kasus baru kanker serviks sebanyak 662.301 di seluruh dunia. Sekitar 397.082 kasus baru kanker serviks terdeteksi di Asia, termasuk 190.874 kasus kanker serviks di Asia Tenggara. Di Indonesia, kanker serviks masih menempati urutan kedua kanker terbanyak pada wanita setelah kanker payudara. Menurut data GLOBOCAN 2022 untuk wanita Indonesia, insiden kanker serviks adalah sekitar 36.964 (16,8%) dan angka kematian kasus mencapai 20.708 (8,5%). Kanker ini juga paling sering terjadi pada wanita berusia antara 15 hingga 44 tahun di seluruh dunia. Sampai saat ini, kanker serviks masih menjadi masalah kesehatan utama (Ferlay *et al.*, 2021).

2.1.3 Penyebab dan Faktor Risiko

HPV tipe onkogenik diyakini sangat penting dalam perkembangan neoplasma serviks, dan dapat dideteksi pada 99,7% kanker serviks. Infeksi HPV genital sangatlah umum, tidak menimbulkan gejala dan sering terjadi walau kanker serviks yang terjadi akibatnya hanya terjadi pada sebagian kecil wanita. Diperkirakan bahwa 75-80% wanita yang aktif seksual akan pernah mengalami infeksi HPV sebelum usia 50 tahun. Diantara 40 jenis tipe HPV genital yang diidentifikasi, ada 15 tipe yang merupakan onkogenik. HPV subtype 16 dan 18 ditemukan berada pada lebih dari 70% kanker serviks (Novalia, 2023).

Kebanyakan infeksi HPV bersifat sementara, keberadaan virus itu sendiri tidak cukup untuk menyebabkan terjadinya neoplasia serviks. Ketika infeksi HPV terjadi persisten, waktu yang diperlukan dari infeksi pertama untuk berkembang dan pada akhirnya menjadi kanker invasif memakan waktu rata-rata 15 tahun, walaupun ada banyak laporan kasus dimana perkembangan yang lebih cepat terjadi (Suhatno *et al.*, 2018).

Kebanyakan faktor risiko kanker serviks berhubungan dengan peningkatan risiko terjangkitnya HPV atau penurunan respon imun terhadap infeksi HPV, termasuk antara lain (Khabibah *et al.*, 2022).

- a. Riwayat keluarga dengan kankerserviks
- b. Jumlah paritas yang lebih dari 3-5 kali partus
- c. Pemakaian kontrasepsi hormonal lebih dari 4-5 tahun
- d. Hubungan seksual dini
- e. Berganti-ganti pasangan
- f. Riwayat penyakit menular seksual
- g. Kondisi immunosupresi (HIV, penggunaan obat immunosupresi)
- h. Sosio ekonomi rendah
- i. Merokok

2.1.4 Gejala Klinis

Penderita kanker serviks pada awal penyakitnya tidak menunjukkan gejala-gejala yang spesifik (biasanya pada karsinoma insitu dan mikroinvasif). Pada umumnya diawali dengan cairan keputihan (fluor albus) yang encer tanpa gejala. Pada stadium lanjut cairan ini akan berwarna merah muda hingga kecoklatan (akibat perdarahan dari massa tumor) dan berbau (nekrosis jaringan). Perdarahan lazim dijumpai terutama diluar siklus menstruasi. Hal ini disebabkan rupturnya pembuluh-pembuluh darah kecil pada massa tumor. *Post coital bleeding* (perdarahan paska sanggama) kerap terjadi terutama pada penderita kanker serviks dengan stadium dini. Perdarahan dapat menjadi masif dan menimbulkan anemia hingga syok hemoragik pada penderita stadium lanjut. Penderita sering mengalami rasa nyeri terutama pada daerah *lower abdomen* (perut bagian bawah) yang bersifat unilateral dan dapat menjalar ke pelvis dan

ekstremitas bawah. Pada stadium lanjut lazim didapati gangguan miksi disertai penurunan berat badan yang progresif. Konstipasi dan inkontinensia urine dialami jika massa tumor meluas hingga ke kandung kemih dan rektum hingga bahkan dapat terjadi fistula. Pada obstruksi ureter dapat terjadi hematuria dan gagal ginjal (Digambiro, 2023).

2.1.5 Patofisiologi

Karsinoma serviks tersering timbul pada area *squamocolumnar junction* (SCJ), yang merupakan batas antara epitel pelapis ektoserviks (portio) dan endoserviks. Lesi prakanker berkembang melalui beberapa fase displasia (ringan, sedang dan berat). Dikenal dengan cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Displasia yang merupakan suatu perubahan diferensiasi atau maturasi normal dapat terjadi bila ada peningkatan aktivitas regenerasi epitel akibat trauma mekanik, kimiawi, infeksi bakteri maupun virus (HPV). Ada berbagai jenis displasia: displasia ringan, yang disebut lesi intraepitel tingkat rendah (LSIL), adalah salah satu jenisnya, dan displasia sedang atau berat, yang disebut lesi intraepitel tingkat tinggi (HSIL), adalah jenis lainnya. Baik LSIL dan HSIL mungkin berubah menjadi kanker atau tidak (National Cancer Institute, 2023a).

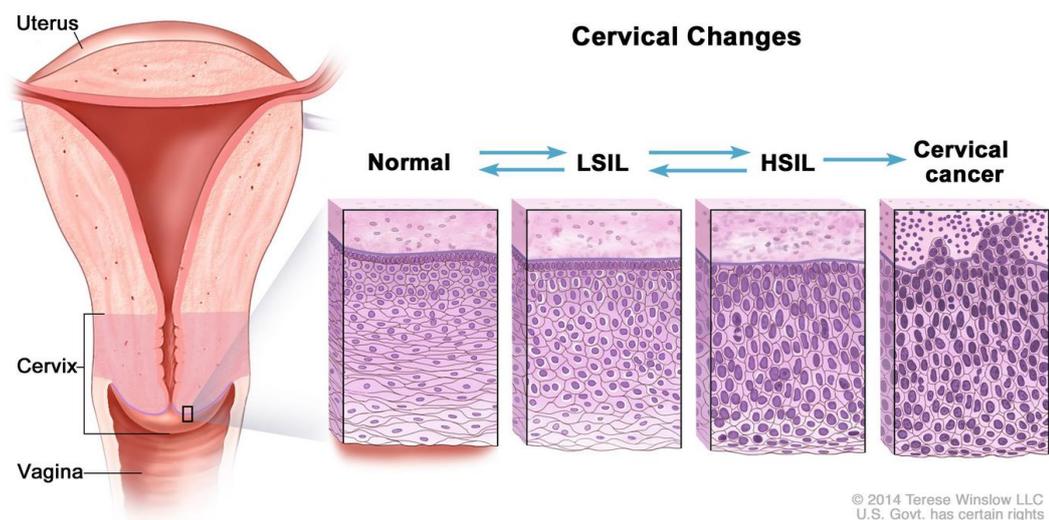
Tabel 2.1 Terminologi Lesi Prakanker serviks

Klasifikasi Lama	Klasifikasi WHO	Sistem Bethesda
Displasia ringan	CIN 1	<i>Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)</i>
Displasia sedang	CIN 2	<i>High grade squamous intraepithelial lesial (HSIL)</i>
Displasia berat/ karsinoma insitu	CIN 3	HSIL

Gambaran pada displasia ringan adalah sel-sel poligonal berukuran kurang lebih sebesar sel intermediet normal dengan sitoplasma basofilik. Inti sedikit membesar, dengan kromatin yang bergranuler halus, biasanya bereksfoliasi sebagai sel-sel tunggal atau tersendiri. Displasia sedang berupa gambaran dengan sel-sel yang lebih kecil, ukuran kurang lebih sebesar sel intermediet kecil sel

parabasal. Sel menunjukkan pembesaran inti yang prominen, terkadang sedikit hiperkromatik dengan membran inti reguler. Sitoplasma sering basofilik, kadang-kadang bervakuolisasi menyerupai sel yang berasal dari endoserviks atau sel metaplastik. Deskuamasi sel lebih sering tersendiri/tunggal, tetapi juga bisa dalam kelompokan atau lempengan kecil sel serta tidak dijumpai nukleoli (Radmadwati, 2014).

Pada displasia berat sel-selnya berukuran kecil dan seringkali bentuknya memanjang. Sel menunjukkan pembesaran inti yang menunjukkan pembesaran inti yang nyata, sehingga rasio inti sitoplasma meningkat, hiperkromatik dan kromatin menggumpal serta padat. Deskuamasi sel lebih sering dalam lempengan sel yang berwarna orangeofilik (jingga). Karsinoma insitu (KIS) dengan tipe sel basal kecil memperlihatkan diferensiasi yang menyeluruh dari pelapis epitel leher rahim oleh sel-sel abnormal ini. Pembesaran inti nyata dan hanya lingkaran kecil sitoplasma yang terlihat jelas. Kromatin inti granuler atau menggumpal secara merata, inti seringkali hiperkromatik dan membran inti reguler. Kelompokan sel ditemukan tersusun dalam lempengan dengan batas sitoplasma yang tidak jelas. Nukleoli sangat jarang dijumpai (Digambyro, 2023).



Gambar 2.2 Patofisiologi Kanker Serviks

Sumber: (National Cancer Institute, 2023)

2.1.6 Klasifikasi Stadium

Sistem *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) 2018 menentukan stadium kanker serviks berdasarkan pemeriksaan klinis (Bhatla et al., 2021)

I : Karsinoma terbatas pada serviks (perluasan ke korpus uteri diabaikan)

IA : Karsinoma invasif yang hanya dapat didiagnosis dengan mikroskop, dengan kedalaman invasi ≤ 5 mm

IA1 : Invasi stroma dengan kedalaman ≤ 3 mm

IA2 : Invasi stroma dengan kedalaman > 3 dan ≤ 5 mm

IB : Karsinoma invasif dengan invasi terdalam > 5 mm (lebih besar dari stadium IA); lesi terbatas pada serviks uteri dengan ukuran diukur melalui diameter tumor maksimum

IB1 : Karsinoma invasif dengan kedalaman stroma > 5 mm dan ≤ 2 cm pada dimensi yang lebih besar (makroskopik)

IB2 : Karsinoma invasif dengan ukuran > 2 dan ≤ 4 cm pada dimensi yang lebih besar (makroskopik)

IB3 : Karsinoma invasif dengan ukuran > 4 cm pada dimensi yang lebih besar (makroskopik)

II : Karsinoma menginvasi diluar uterus, tetapi belum meluas ke 1/3 bawah vagina dan dinding panggul

IIA : Invasi terbatas pada 2/3 bagian atas vagina tanpa keterlibatan parametrium

IIA1 : Karsinoma invasif ≤ 4 cm pada dimensi yang lebih besar (makroskopik)

IIA2 : Karsinoma invasif > 4 cm pada dimensi yang lebih besar (makroskopik)

IIB : Keterlibatan parametrium tetapi tidak sampai ke dinding panggul

III : Karsinoma sudah menginvasi 1/3 bagian bawah/distal vagina dan/atau meluas ke dinding panggul dan/atau menyebabkan hidronefrosis atau kehilangan fungsi ginjal dan/atau melibatkan kelenjar getah bening panggul dan/atau para-aorta.

IIIA : Karsinoma menginvasi 1/3 bawah/distal vagina, tanpa perluasan ke dinding panggul

IIIB : Perluasan ke dinding panggul dan/atau hidronefrosis atau ginjal yang tidak berfungsi (kecuali diketahui karena penyebab lain)

IIIC : Invasi hingga kelenjar getah bening panggul dan/atau para-aorta (termasuk mikrometastasis), terlepas dari ukuran tumor

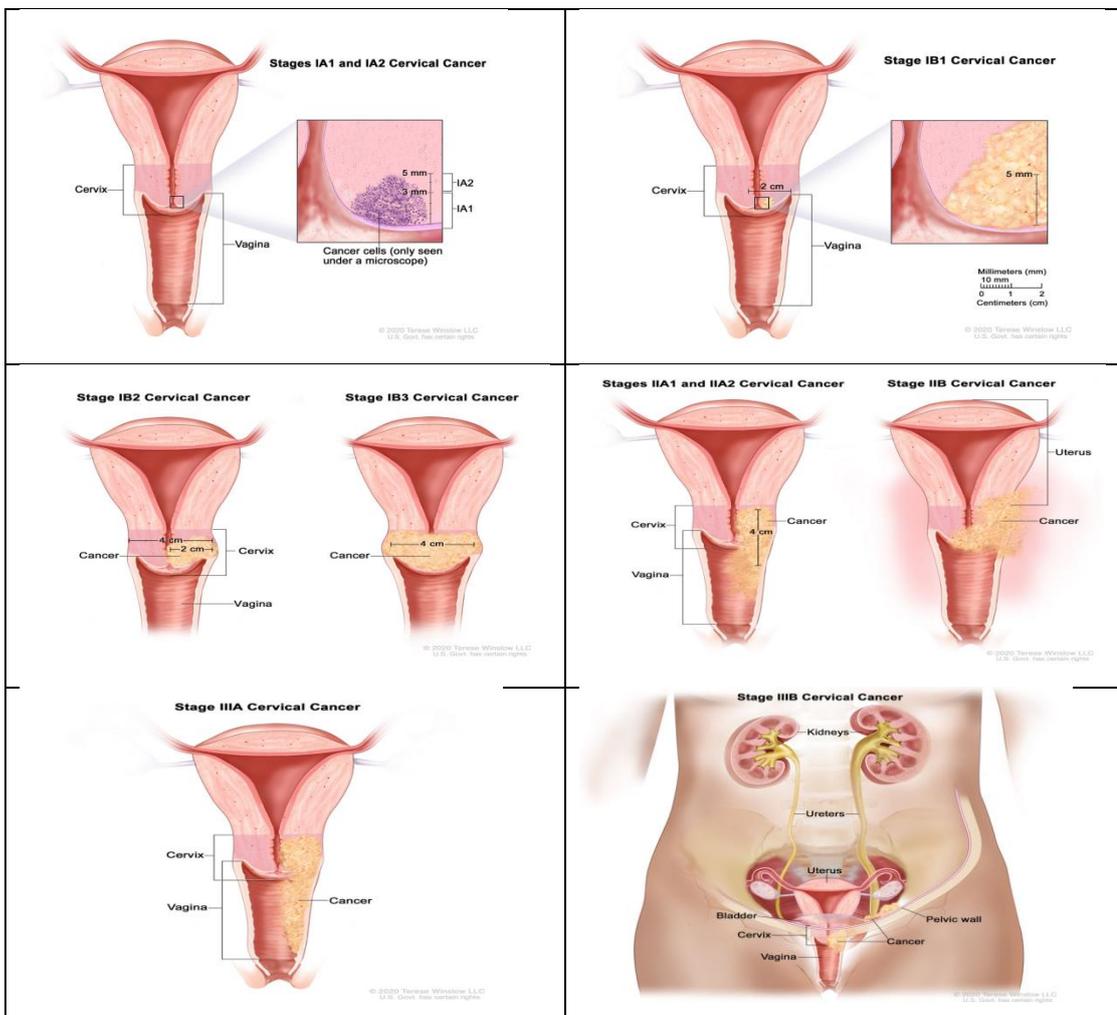
IIIC1 : Hanya metastasis pada kelenjar getah bening panggul

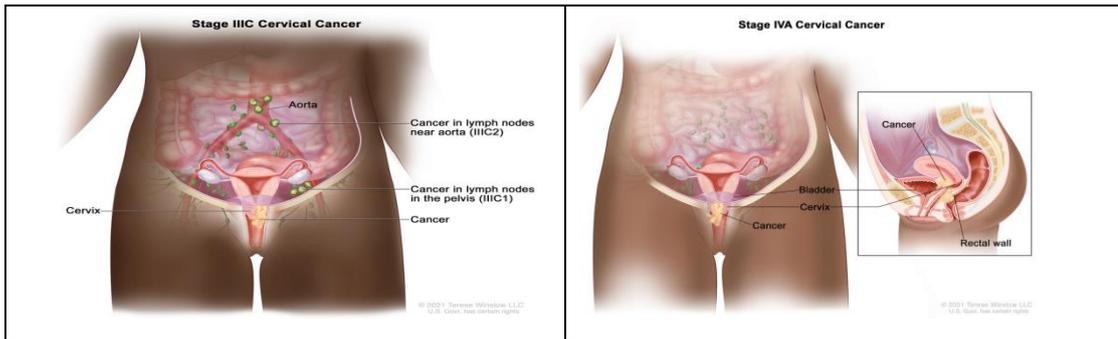
IIIC2 : Metastasis kelenjar getah bening para-aorta

IV : Karsinoma telah meluas ke panggul kecil (*True Pelvis*) atau telah terbukti melalui biopsi melibatkan mukosa kandung kemih atau rektum

IVA : Penyebaran pertumbuhan ke organ panggul yang berdekatan

IVB : Menyebar ke organ yang jauh





Gambar 2.3 Klasifikasi Stadium

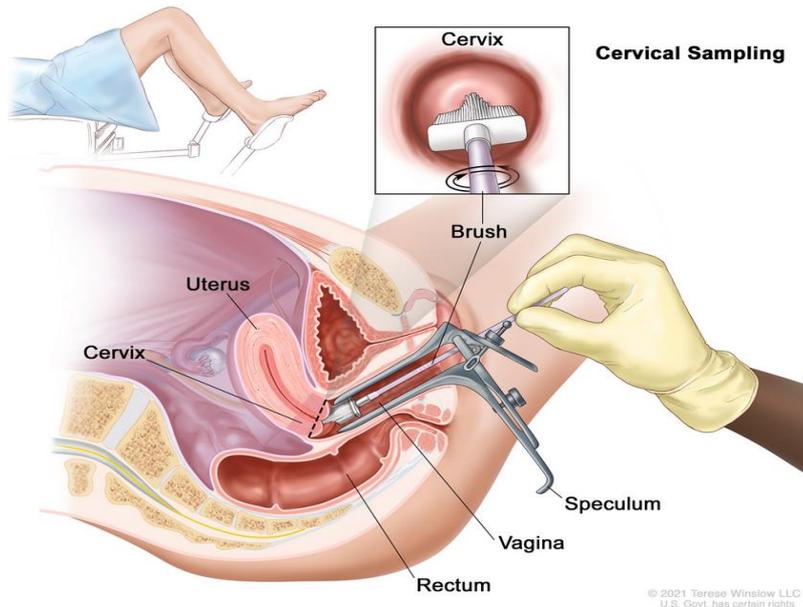
Sumber: (*National Cancer Institute, 2023*)

2.1.7 Deteksi Dini dan Diagnosis

a. Papanicolau (Pap) Smear

Pap smear merupakan salah satu pemeriksaan sitologi yang dapat mendeteksi adanya perubahan-perubahan sel serviks yang abnormal, yaitu suatu pemeriksaan dengan mengambil lendir pada serviks dengan spatula kemudian dilakukan pemeriksaan dengan mikroskop. Saat ini telah ada teknik *thin prep (liquid base cytology)*, merupakan metoda pap smear yang dimodifikasi yaitu sel usapan serviks dikumpulkan dalam cairan dengan tujuan untuk menghilangkan kotoran, darah, lendir serta memperbanyak sel serviks yang dikumpulkan sehingga akan meningkatkan sensitivitas. Spekulum dimasukkan ke dalam vagina untuk membukanya. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan semacam sikat (brush) kemudian sikat dimasukkan ke dalam cairan dan disentrifuge, sel yang terkumpul diwarnai dan diperiksa dengan mikroskop (Wibawa *et al.*, 2024).

Pap smear hanyalah sebatas skrining, bukan diagnosis adanya kanker serviks. Jika ditemukan hasil pap smear yang abnormal, maka dilakukan pemeriksaan standar berupa kolposkopi. Dengan kolposkopi akan tampak jelas lesi-lesi pada permukaan servik, kemudian dilakukan biopsi terarah pada lesi-lesi tersebut.(Suharno *et al.*, 2018).



Gambar 2.4 Sampel Serviks

Sumber: (*National Cancer Institute, 2023*)

b. IVA

IVA (Inspeksi Visual Asam Asetat) tes merupakan alternatif skrining untuk kanker serviks. Tes sangat mudah dan praktis dilaksanakan, sehingga dapat dilakukan oleh tenaga kesehatan non dokter ginekologi, bidan praktek dan tenaga kesehatan yang terlatih dan berkompoten. Prosedur pemeriksaannya sangat sederhana, permukaan serviks diolesi dengan asam asetat 3-5%, sehingga akan tampak bercak-bercak putih pada permukaan serviks yang abnormal (*acetowhite positif*) (Yaznil *et al.*, 2023).

c. Pemeriksaan HPV DNA

Pemeriksaan HPV DNA (Deoxyribo Nucleic Acid) baik secara Hybrid capture atau genotyping dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan virus HPV terutama yang high risk. Pemeriksaan HPV memiliki beberapa peran dalam penapisan kanker serviks, antara lain: meningkatkan negative predictive value, memberikan hasil prediksi lesi pra kanker lebih baik, dan lebih obyektif dibanding pemeriksaan sitologi saja (sebagai penapisan kanker serviks) (Wibawa *et al.*, 2024).

Tabel 2.2 Rekomendasi skrining serviks (*American College of Obstetricians and Gynecologists*)

JENIS PEMERIKSAAN DAN USIA	FREKUENSI
Pap smear untuk wanita > 20 Tahun	Setiap 1-3 tahun sekali
Pemeriksaan HPV DNA untuk wanita > 30 tahun	Setiap 1-3 tahun sekali
Pemeriksaan <i>co testing</i> Pap smear + HPV DNA untuk wanita > 30 tahun	Setiap 1-3 tahun sekali
IVA untuk wanita > 20 tahun	Setiap 1-3 tahun sekali

> 65 tahun tidak memerlukan skrining, jika hasil 2 kali pemeriksaan skrining sebelumnya negatif

d. Tes dengan gambar (*Understanding Cervical Cancer, 2023*)

- Tomografi terkomputasi tomografi emisi positron (PET-CT)

Tes ini menggabungkan gambar tomografi emisi positron (PET) dengan gambar tomografi komputer (CT). PET dan CT dilakukan pada waktu yang sama dan dengan mesin yang sama. Pemindaian gabungan menghasilkan gambar yang lebih detail dibandingkan jika dilakukan secara terpisah..

- Pencitraan resonansi magnetik (MRI)

Tes ini menggunakan magnet, gelombang radio, dan komputer untuk membuat serangkaian gambar detail area di dalam tubuh. Juga disebut pencitraan resonansi magnetik (MRI).

- USG

Tes ini memantulkan gelombang suara berenergi tinggi (ultrasonik) dari jaringan atau organ internal untuk menghasilkan gema. Gema tersebut membentuk gambaran jaringan tubuh yang disebut echogram.

d. Tes Laboratorium

- Hitung darah lengkap (CSR)

Dalam tes ini, sampel darah diambil untuk menentukan unsur-unsur berikut.

- Jumlah sel darah merah , sel darah putih , dan trombosit .
- Jumlah hemoglobin (protein pembawa oksigen) dalam sel darah merah.
- Bagian sampel terdiri dari sel darah merah.

- Studi biokimia darah

Dalam tes ini, sampel darah diambil untuk mengukur jumlah zat tertentu yang diproduksi organ dan jaringan dalam tubuh, seperti elektrolit , laktat dehidrogenase , asam urat , nitrogen urea darah , kreatinin , dan nilai

fungsi hati . Jumlah suatu zat yang tidak normal (lebih atau kurang dari normal) dapat mengindikasikan bahwa kanker telah menyebar atau adanya penyakit lain.

2.1.8 Pengobatan kanker serviks

Pengobatan kanker serviks mencakup beberapa jenis pilihan berdasarkan beberapa faktor, termasuk stadium kanker, kondisi kesehatan umum, dan preferensi pribadi pasien (Frianto *et al.*, 2021).

1. Operasi

Meliputi berbagai prosedur seperti konisasi bedah, biopsi kelenjar getah bening sentinel, histerektomi (total, radikal, dan radikal yang dimodifikasi), servisektomi uterus radikal, salpingo-ooforektomi bilateral, dan eksenterasi panggul total.

2. Radioterapi

Menggunakan sinar X atau jenis radiasi lainnya untuk membunuh sel kanker, terdiri dari terapi radiasi eksternal dan internal (*brachytherapy*).

3. Kemoterapi

Menggunakan obat-obatan untuk menghentikan pembentukan sel kanker, baik dengan membunuh atau menghentikan pembelahan sel. Kemoterapi biasanya dilakukan selama 3-6 siklus tergantung stadium kankernya. Obat kemoterapi berbasis platinum (Cisplatin dan Karboplatin) paling sering digunakan untuk kanker serviks (Dwiono, 2020).

4. Terapi Bertarget

Obat-obatan yang menghalangi kerja enzim, protein, dan molekul lain yang terlibat dalam penggandaan dan penyebaran sel kanker.

5. Imunoterapi

Membantu sistem kekebalan melawan kanker, termasuk obat pembrolizumab yang digunakan untuk pasien dengan biomarker PD-L1.

2.2 Kemoterapi

2.2.1 Definisi Kemoterapi

Kemoterapi merupakan pengobatan pada kanker menggunakan zat atau obat yang berguna untuk membunuh sel kanker. Obat yang diberikan disebut sitostatika yang dapat menghambat proliferasi sel. Kemoterapi dapat diberikan sebagai obat tunggal maupun kombinasi beberapa obat, baik secara intravena atau per oral. Kemoterapi sering menjadi metoda efektif dalam mengatasi kanker terutama kanker stadium lanjut lokal (Arisanti *et al.*, 2020).

2.2.2 Tujuan Pemberian Kemoterapi

Pelaksanaan kemoterapi memiliki tujuan untuk mengurangi gejala kanker dan meningkatkan kualitas hidup pada penderita kanker dengan tingkat survival yang lebih lama. Tujuan pemberian kemoterapi pada pasien dengan kanker stadium lanjut dibagi menjadi dua yaitu penyembuhan kontrol dan paliatif (R & Surarso, 2016) :

1. Kontrol Penatalaksanaan

Kemoterapi pada pasien dengan penyakit kanker ini bertujuan untuk mengontrol kanker. Kemoterapi yang diberikan untuk memperkecil ukuran sel tumor atau menghambat proliferasi dan metastase sel kanker.

2. Paliatif

Pemberian kemoterapi ini bertujuan untuk mengurangi gejala klinis yang ditimbulkan oleh kanker. Kemoterapi dengan tujuan ini digunakan bukan untuk mengobati penyakit kanker itu sendiri, tetapi untuk meningkatkan kualitas hidup pasien penderita kanker.

2.2.3 Jenis-jenis Kemoterapi

Terdapat 3 program pemberian kemoterapi yang dapat diberikan kepada pasien kanker, yaitu sebagai berikut :

- a. Kemoterapi primer, merupakan kemo yang diberikan sebelum diberikan tindakan medis lainnya, seperti operasi, injeksi, dan radiasi.
- b. Kemoterapi Adjuvan, merupakan kemo yang diberikan sesudah tindakan operasi atau radiasi, tindakan ini bertujuan untuk menghancurkan sel-sel kanker yang masih tersisa atau metastasis ke organ lain.

c. Kemoterapi neoadjuvant, merupakan kemo yang diberikan sebelum tindakan medis seperti operasi atau radiasi yang kemudian dilanjutkan kembali dengan kemoterapi, tindakan ini bertujuan untuk mengecilkan ukuran massa dari kanker sendiri yang dapat mempermudah saat dilakukannya tindakan operasi atau radiasi (Suyatno,2014).

2.2.4 Penggolongan Obat Kemoterapi

Pembagian sitostatika berdasarkan mekanisme kerja dan berdasarkan target siklus sel dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Digambiro & Parwanto, 2024) :

a. Anti metabolit

Obat anti metabolit ini dapat menghambat biosintesis purin atau pirimidin seperti Metotreksat, Merkaptopurin, Tioguanin, Fluorourasil, Ftorafur, Urasil Tegafur, Xeloda, Sitarabin, Gemsitabin, Fludarabin, Hidroksiurea, L-Asparaginase.

b. Agen Alkilator

Obat ini bekerja dengan cara mengganggu struktur atau fungsi molekul DNA seperti Mostar Nitrogen, Siklofosamid, Ifosfamid, Ttio-tepa, Myleran, Melfalan, Karmustin, Lomustin, Me-CCNU, Cisplatin, Karboplatin, Oksaliplatin, Dakarbazin, Temozolamid, Prokarbazin.

c. Inhibitor mitosis

Jenis obat ini dapat menghambat mitosis sel dengan merusak filamen mikro pada kumparan mitosis, salah satu jenisnya yaitu alkaloid vinka seperti vincristine, vinblastine, dan vinorelbine.

d. Inhibitor topoisomerase

Jenis obat ini dapat menghambat enzim topoisomerase yang berperan penting dalam penggandaan dan pemeliharaan struktur DNA selama siklus sel. Dengan mengganggu aktivitas topoisomerase, inhibitor ini mencegah pemisahan dan re-ligasi DNA, yang pada akhirnya menghambat pertumbuhan dan pembelahan sel kanker seperti Etoposid, Vumon, Topotekan, Irinotekan.

2.2.5 Cara Pemberian Kemoterapi

Terdapat cara pemberian obat kemoterapi yaitu (*National Cancer Institute*, 2018):

a. Suntikan.

Kemoterapi diberikan melalui suntikan pada otot lengan, paha, atau pinggul, atau tepat di bawah kulit di bagian berlemak lengan, kaki, atau perut.

b. Intra-arterial (IA)

Kemoterapi diberikan langsung ke arteri yang memberi makan sel kanker.

c. Intraperitoneal (IP)

Kemoterapi dilakukan langsung ke rongga peritoneum (area yang berisi organ-organ seperti usus, lambun, hati, dan ovarium).

d. Intratekal (IT)

Kemoterapi disuntikkan ke dalam ruang berisi cairan di antara lapisan tipis jaringan yang menutupi otak dan sumsum tulang belakang.

e. Intravena (IV)

Kemoterapi diberikan langsung ke pembuluh darah vena.

f. Topikal

Kemoterapi tersedia dalam bentuk krim yang dioleskan ke kulit.

g. Oral

Kemoterapi tersedia dalam bentuk pil, kapsul, atau cairan yang ditelan.

2.2.6 Indikasi dan Efek Samping Kemoterapi

Persyaratan pasien yang layak melakukan kemoterapi harus perlu mempertimbangkan sebagai berikut :

1. Jumlah Lekosit : >3000/ml
2. Jumlah Eritrosit : > 4 juta /uL
3. Jumlah Trombosit : >120.000/uL
4. Hb(hemoglobin) : > 10 mg/dl
5. Creatin clearance diatas 60 ml/menit dalam 24 jam
6. Elektrolit dalam batas normal

Kemoterapi memiliki dampak dalam berbagai bidang kehidupan antara lain dampak terhadap fisik dan psikologis kemoterapi memberikan efek nyata kepada fisik pasien, setiap orang memiliki variasi yang berbeda dalam merespon obat kemoterapi, efek fisik yang tidak diberikan penanganan yang baik dapat

mempengaruhi kualitas hidup pasien, adapun dampak fisik kemoterapi adalah sebagai berikut (Sari *et al.*, 2024).

1. Rasa Lelah

Terganggunya produksi sel darah pada sumsum tulang akan menyebabkan rasa Lelah, tubuh terasa berat, dan tidak ingin diganggu, hal tersebut sudah sewajarnya terjadi dan pihak keluarga harus menyadari hal tersebut.

2. Gangguan usus dan rongga mulut

Gangguan tersebut seperti, mual dan muntah, mukositis, dan kejang usus.

3. Gangguan sumsum tulang

Sumsum tulang akan mengalami penurunan produksi trombosit, sel darah merah, dan sel darah putih sehingga rentan terjadinya perdarahan. Jika produksi sel darah merah berkurang akan menyebabkan anemia, dan kekurangan sel darah putih akan menyebabkan kehilangan kekebalan tubuh sehingga rentan terkena infeksi.

4. Gangguan pada kulit

Gangguan ini seperti kerontokan pada rambut karena kantung rambut yang memproduksi rambut terganggu.

5. Kemandulan

Kemandulan pada pria bersifat sementara. Pada wanita kemandulan selalu definitif, karena sel telur yang berada dalam indung telur tidak dapat memperbanyak diri, jika penderita sembuh dan ingin mempunyai anak dilakukanlah fertilisasi in vitro.

6. Gangguan menstruasi dan menopause

Kemoterapi ini akan berpengaruh terhadap fungsi indung telur, seperti menstruasi terganggu, dan atau menopause terlalu dini, ini dapat disebabkan karena adanya perubahan terhadap fisik dan mental.

7. Gangguan organ

Sering mengalami keluhan pada kulit, mata, hati, ginjal yang disebabkan oleh obat sitostatika.

2.3 Hemoglobin

2.3.1 Definisi Hemoglobin

Hemoglobin berasal dari dua kata yaitu: heme dan globin. Hemoglobin mengandung besi protoporfirin dan globin. Sel darah merah mengandung protein khusus yang disebut hemoglobin, yang digunakan dalam proses pertukaran gas antara oksigen dan karbon dioksida. Salah satu fungsi sel darah merah adalah membawa oksigen (O₂) ke jaringan dan karbondioksida (CO₂) keluar tubuh (Aliviameita & Puspitasari, 2021). Hemoglobin adalah protein berpigmen merah yang terdapat dalam sel darah merah. Fungsi hemoglobin adalah mengikat dan membawa oksigen dari paru-paru untuk diedarkan dan dibagikan ke seluruh sel di berbagai jaringan (Yusrin *et al.*, 2023). Hemoglobin (Hb) merupakan suatu protein tetrametrik eritrosit yang mengikat molekul bukan protein, yaitu senyawa porifin besi yang disebut dengan heme (Saraswati, 2021).

Peningkatan dishemoglobin disebabkan oleh konsumsi zat atau obat-obatan berbahaya. Ketidakmampuan oksigen untuk bersaing dengan karbon monoksida menyebabkan hipoksia jaringan, yang menyebabkan hipoksia jaringan. Hipoksia merangsang pembentukan sel darah merah (eritropoiesis) untuk memenuhi kebutuhan oksigen darah dan memproduksi lebih banyak sel darah merah (Ulandhary *et al.*, 2020).

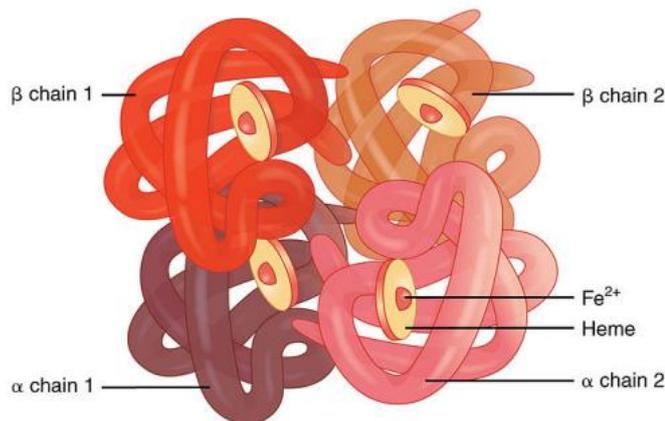
2.3.2 Kadar Hemoglobin

Jumlah hemoglobin normal adalah kira-kira lima belas gram per 100 mililiter darah. Ini adalah ukuran pigmen respiratorik dalam sel darah merah. Batas normal nilai hemoglobin untuk seseorang sukar ditentukan karena kadar hemoglobin bervariasi diantara setiap suku bangsa. WHO telah menetapkan batas kadar hemoglobin normal berdasarkan umur dan jenis kelamin (Hasanan, 2018).

- Kadar hemoglobin normal pada bayi baru lahir: 10-14 gram/dL.
- Kadar hemoglobin normal pada anak: 9-14 gram/dL.
- Kadar hemoglobin normal pada remaja: 10-15 gram/dL.
- Kadar hemoglobin normal pada pria dewasa: 13-17 gram/dL.
- Kadar hemoglobin normal pada wanita dewasa: 12-15 gram/dL.
- Kadar hemoglobin normal pada wanita hamil: di atas 11 gram/dL.

2.3.3 Struktur dan Fungsi Kadar Hemoglobin

Struktur Hb terdiri dari empat rantai polipeptida dan empat grup heme, masing-masing terdiri dari dua rantai alfa dan dua rantai beta, yang masing-masing terikat dengan satu grup heme. Setiap rantai alfa memiliki 141 asam amino, dan setiap rantai beta memiliki empat belas asam amino (Kusumawati *et al.*, 2018).



Gambar 2.5 Struktur Hemoglobin

Sumber: (Panawala, 2017)

Cincin heterosiklik yang disebut porfirin terletak di pusat molekul. Cincin ini terdiri dari empat cincin pirol yang dihubungkan oleh jembatan untuk membentuk cincin tetrapirrol, yang terdiri dari dua sisi rantai propionol dan empat gugus mitral dan vinil. Nama heme mengacu pada porfirin yang menahan satu atom besi. Molekul heme ini memiliki kemampuan untuk melekat pada besi dan mengirimkan oksigen dan karbon dioksida melalui darah (Panawala, 2017).

Salah satu fungsi penting hemoglobin di dalam tubuh adalah mengatur pertukaran oksigen (O₂) dengan karbondioksida (CO₂) di dalam jaringan tubuh. Kandungan oksigen yang terikat pada sel darah merah (eritrosit) membuat darah menjadi berwarna merah dan mengalami penurunan akan berdampak buruk bagi tubuh. Jika kadar hemoglobin turun, dapat terjadi gangguan seperti lemah, pusing, lelah, sesak nafas, atau anemia atau polisitemia. Untuk kondisi ini, diperlukan perawatan yang baik dan pemeriksaan untuk mengetahui penyebabnya. Hemoglobin sangat membantu memperlancar aliran darah sekaligus memiliki banyak manfaat, diantaranya mengatur pertukaran oksigen

dengan karbondioksida di dalam jaringan - jaringan tubuh, mengambil oksigen dari paru – paru kemudian di bawah ke seluruh jaringan – jaringan tubuh untuk dipakai sebagai bahan bakar dan membawa karbondioksida dari jaringan-jaringan tubuh sebagai hasil metabolisme ke paru-paru (Razali *et al.*, 2022).

2.3.4 Penurunan Hemoglobin (Anemia)

Anemia adalah keadaan tubuh di mana konsentrasi hemoglobin atau sel darah merah lebih rendah dari normal atau tidak mencukupi kebutuhan tubuh. Anemia terjadi ketika sel darah merah tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan fisiologis tubuh (Noor *et al.*, 2021).

Menurut Rahayu dkk., (2019) Anemia terbagi menjadi beberapa jenis berdasarkan penyebabnya, berikut masing-masing penjelasannya (Rahayu *et al.*, 2019).

a. Thalassemia

Thalassemia adalah kondisi bawaan lahir di mana produksi hemoglobin terganggu karena mutasi pada DNA yang bertanggung jawab untuk memproduksi hemoglobin. Produksi hemoglobin yang tidak normal menyebabkan sel darah merah lebih pendek dan lebih mudah rusak daripada normal. Seseorang yang memiliki riwayat atau kondisi keluarga yang sama dengan thalassemia dapat mengembangkan kelainan ini.

b. Anemia Sel Sabit

Anemia sel sabit adalah kelainan darah yang diturunkan (bawaan lahir) di mana terjadi kelainan hemoglobin yang membuat sel darah merah berbentuk tidak normal seperti bulan sabit, menjadi tidak fleksibel dan mudah lengket. Bentuk sel darah merah ini membuatnya mudah rusak dan dihancurkan. Apabila mutasi genetik tersebut ditemukan pada kedua orang tua seseorang, mereka berisiko mengalami anemia ini.

c. Anemia Akibat Masalah Kesehatan Kronis

Beberapa masalah kesehatan kronis, seperti HIV/AIDS, kanker, penyakit ginjal, dan lain-lain, juga dapat mempengaruhi pembentukan sel darah merah dan menyebabkan anemia pada pengidapnya.

d. Anemia Hemolitik

Apabila sel darah merah seseorang hancur lebih cepat daripada proses pembentukannya, mereka mengalami anemia hemolitik. Kondisi ini dapat berasal dari keturunan, atau dapat menjadi akibat dari sejumlah masalah kesehatan seperti kanker darah, infeksi virus atau bakteri, efek samping obat-obatan, atau sistem kekebalan autoimun.

e. Anemia Aplastik

Anemia aplastik adalah jenis anemia di mana kerusakan pada sumsum tulang menyebabkan tubuh tidak dapat menghasilkan sel darah merah dengan baik. Ini dapat terjadi karena infeksi, paparan zat kimia beracun, penyakit autoimun, atau efek samping dari penggunaan antibiotik.

f. Anemia Akibat Pendarahan

Cedera, wasir, menstruasi, peradangan pada lambung, efek samping obat, atau kanker usus adalah beberapa penyebab anemia akibat perdarahan yang cukup umum.

g. Anemia pada Masa Kehamilan

Saat hamil, lebih banyak zat pembentuk hemoglobin, seperti zat besi, asam folat, dan vitamin B12, diperlukan. Kekurangan nutrisi ini dapat menyebabkan anemia, yang dapat membahayakan ibu dan janin.

h. Anemia Akibat Kekurangan Zat Besi

Tubuh memerlukan zat besi untuk memproduksi hemoglobin dan sel darah merah. Kekurangan zat besi dapat menyebabkan berbagai masalah dan gangguan. Kurang asupan zat besi dari makanan yang dikonsumsi atau ketidakmampuan tubuh untuk menyerap zat besi karena masalah kesehatan tertentu dapat menyebabkan anemia ini.

2.3.5 Mekanisme Penurunan Hemoglobin Akibat Kemoterapi

1. Supresi Sum-sum Tulang Belakang

Progenitor eritroid adalah sel-sel induk dalam sumsum tulang yang berdiferensiasi menjadi sel darah merah. Mereka termasuk dalam garis keturunan eritroid, yang dimulai dari sel punca hematopoietik hingga menjadi eritrosit matang. Progenitor eritroid bertanggung jawab untuk memproduksi sel

darah merah dalam jumlah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Obat kemoterapi menargetkan sel-sel yang membelah cepat, termasuk progenitor eritroid yang bertanggung jawab memproduksi sel darah merah. Kerusakan ini mengganggu eritropoiesis (pembentukan sel darah merah) (Bryer & Henry, 2018).

2. Efek Toksik Obat Platinum

Cisplatin dan carboplatin adalah obat kemoterapi yang dikenal memiliki efek nefrotoksik (merusak ginjal). Kerusakan ginjal ini dapat menyebabkan penurunan produksi eritropoietin (EPO), hormon yang berperan penting dalam regulasi produksi sel darah merah. Obat-obatan ini dapat merusak struktur dan fungsi ginjal, terutama tubulus ginjal, yang bertanggung jawab untuk filtrasi dan reabsorpsi. EPO adalah hormon yang diproduksi oleh ginjal dan berfungsi untuk merangsang produksi sel darah merah (eritropoiesis) di sumsum tulang. Kerusakan tubulus ginjal mengurangi kemampuan ginjal untuk memproduksi EPO, yang mengakibatkan penurunan stimulasi eritropoiesis (Oun *et al.*, 2018).

2.3.6 Terapi Penurunan Hemoglobin

1. Transfusi Darah

Untuk kasus anemia berat, transfusi darah dapat diberikan untuk meningkatkan kadar hemoglobin dengan cepat. Transfusi PRC merupakan satu-satunya terapi untuk meningkatkan nilai hemoglobin pasien kemoterapi. Satu unit PRC (300 ml) memiliki hematokrit 50%-80% dan mengandung hemoglobin sebanyak 42,5 g – 80 g atau mengandung 147-278 mg besi dan 128 ml – 240 ml eritrosit murni (Pitri *et al.*, 2024).

2. Suplementasi Zat Besi

Anemia sering kali disebabkan oleh defisiensi zat besi, terutama jika pasien mengalami perdarahan atau malnutrisi. Suplementasi zat besi bisa dilakukan melalui tablet atau infus. Tablet biasanya diberikan pada dosis 100-200 mg per hari, sedangkan infus diberikan jika anemia sangat berat atau pasien tidak dapat menyerap zat besi dari makanan. Suplementasi zat besi dapat meningkatkan kadar hemoglobin secara signifikan pada pasien yang mengalami anemia (Febriani & Rahmawati, 2019).

3. Perbaiki Pola Makan

Nutrisi yang baik penting untuk mendukung produksi sel darah merah. Mendorong konsumsi makanan kaya zat besi (daging merah, sayuran hijau), vitamin B12, dan asam folat untuk mendukung pembentukan sel darah merah. Nutrisi yang cukup mendukung fungsi sumsum tulang dalam memproduksi sel darah merah secara efisien (Sri Wahyuni *et al.*, 2022).

2.3.7 Macam-macam Pemeriksaan Hemoglobin

a. Metode *Talquist*

Karena Hb bertanggung jawab untuk memberikan warna merah pada eritrosit, pemeriksaan ini didasarkan pada warna darah. Karena konsentrasi Hb dalam darah sebanding dengan warna merah darah, pemeriksaan ini dilakukan dengan membandingkan warna merah darah dengan warna standar yang sudah diketahui konsentrasi hemoglobin dalam satuan persen. Metode ini tidak banyak digunakan lagi karena tingkat kesalahan pemeriksaan mencapai 30-50%, dan salah satu faktor kesalahannya adalah standar warna yang tidak stabil (tidak dapat mempertahankan warna asalnya) dan mudah memudar karena standar berupa warna dalam kertas (Puspitasari, 2019).

b. Metode Tembaga Sulfat (CuSO₄)

Pemeriksaan ini didasarkan pada berat jenis, dan larutan CuSO₄ yang digunakan memiliki berat jenis (BJ) 1,053. Pemetapan kadar Hb dengan teknik ini dilakukan dengan meneteskan darah pada wadah atau gelas yang berisi larutan CuSO₄ BJ 1,053, yang mencegah perubahan BJ dalam 15 detik. Bila darah tenggelam dalam waktu 15 detik, maka kadar Hb lebih dari 12,5 gram/dL. Apabila darah menetap di tengah-tengah atau muncul kembali ke permukaan, maka kadar Hb kurang dari 12,5 gram/dL. Kadar hemoglobin pada metode ini tidak diketahui dengan tepat. Test ini tidak dapat digunakan untuk pemeriksaan klinik karena hanya dilakukan untuk individu yang menyumbangkan darah (donor) (Noor *et al.*, 2021).

c. Metode Sahli

Dalam metode Sahli, hemoglobin dihidrolisis dengan HCl 0,1 N menjadi asam hematin yang berwarna coklat. Warna yang terbentuk dibandingkan

dengan warna standard dan perubahan warna asam hematin dibuat dengan cara pengenceran sehingga warna sama dengan warna standard. Pada pemeriksaan ini faktor kesalahan atau penyimpangan mencapai 15-30%. Asam hematin adalah ferroheme dimana oleh oksigen yang ada di udara akan dioksidasi menjadi ferri heme yang selanjutnya segera bereaksi dengan ion Cl⁻ membentuk ferrihemechlorid atau disebut hematin atau hemin yang berwarna coklat (Ardina & Putri, 2019).

d. Metode *Cyanmethemoglobin*

Pemeriksaan yang didasarkan pada kolorimetri dengan menggunakan reagen drabkins dan menggunakan alat spektrofometer atau fotometer, sama dengan pemeriksaan kadar Hb menggunakan metode oksihemoglobin dan alkaliematin. *Cyanmethemoglobin* yang merupakan gold standar dari pemeriksaan kadar hemoglobin setelah dilakukan pemeriksaan sehingga mendapatkan kriteria kadar hemoglobin rendah, normal, dan tinggi (Dela *et al.*, 2024).

e. *Digital Easy Touch GCHb*

Pemeriksaan *digital Easy Touch GCHb* ialah alat kesehatan digital multichcek yang digunakan untuk mengukur hemoglobin dimana penggunaannya akurat banyak digunakan oleh layanan kesehatan karena mudah dibawa kemana-mana, mudah dioperasikan dan biaya pemeriksaan yang terjangkau. *EasyTouch GCHb* adalah sistem pemantauan hemoglobin darah yang dirancang untuk pengukuran kuantitatif dalam kapiler darah. Pengukuran ini didasarkan pada penentuan perubahan arus yang disebabkan oleh reaksi dari hemoglobin dengan reagen pada elektroda strip. Ketika sampel darah menyentuh area target sampel strip, darah secara otomatis ditarik ke zona reaksi strip. Hasil tes akan ditampilkan setelah 6 detik untuk hemoglobin (Tambunan & Maritalia, 2023).

f. Metode *Hematology Analyzer*

Hematology analyzer adalah alat yang digunakan untuk memeriksa darah lengkap yang menggunakan prinsip elektrik impedansi, yaitu sel dihitung dan diukur berdasarkan pada pengukuran perubahan hambatan listrik yang dihasilkan oleh partikel. Alat ini mengukur sampel darah dengan

mengumpulkan 2 mililiter darah yang disimpan pada tabung EDTA, menghisapnya menggunakan selang cuvet, dan kemudian memasukkannya ke dalam alat untuk menghitung jumlah sel darah. Pemeriksaan darah yang dilakukan oleh alat ini mencakup pemeriksaan haemoglobin dalam volume dan jumlah, jenis sel leukosit, dan jumlah sel trombosit (Hurunin, 2021)