

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### **1. Kanker Payudara**

###### **a. Pengertian Kanker Payudara**

Kanker payudara adalah suatu neoplasma ganas yang berasal dari proliferasi abnormal sel-sel jaringan payudara. Neoplasma ganas ditandai oleh kemampuan sel kanker untuk tumbuh secara tidak terkendali, menginvasi jaringan di sekitarnya, serta menyebar ke organ lain melalui proses metastasis. Penyakit ini lebih sering ditemukan pada wanita, meskipun dapat pula terjadi pada pria. Perkembangan kanker payudara diawali oleh pertumbuhan sel abnormal yang berlangsung secara progresif sehingga membentuk massa atau benjolan pada jaringan payudara. Proliferasi sel yang berlangsung secara terus-menerus dapat meningkatkan derajat keparahan penyakit karena sel kanker memiliki potensi untuk menyebar ke berbagai organ tubuh dan menimbulkan kondisi yang mengancam jiwa (Alvita, 2017).

###### **b. Epidemiologi**

Secara global, kanker payudara adalah kanker yang paling banyak didiagnosis pada wanita dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker. Lebih dari 670.000 kematian yang dilaporkan pada tahun yang sama. Menurut data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO, 2022)

diperkirakan 2,3 juta kasus baru kanker payudara didiagnosis di seluruh dunia, terhitung 11,7% dari semua kasus kanker. Prevalensi kanker di Asia mencapai 60% dari seluruh total kejadian kanker di dunia. Jumlah kasus kanker diproyeksikan meningkat dari 6,1 juta pada tahun 2008 menjadi 10,6 juta pada tahun 2030, yang didorong oleh faktor-faktor seperti pertumbuhan populasi, penuaan, perubahan gaya hidup, dan pergeseran kondisi sosial ekonomi (Osborne dkk, 2025).

Indonesia, negara dengan jumlah penduduk terbesar keempat di dunia, menghadapi hambatan besar dalam pencegahan dan penanganan kanker. Menurut data dari Kementerian Kesehatan Indonesia tahun 2025, setidaknya 8,9 juta perempuan berusia 30-69 tahun telah mengakses pemeriksaan kesehatan gratis. Dari jumlah tersebut, 2,8 juta (32%) telah melakukan pemeriksaan payudara klinis (SADARI). Sementara itu, 478.819 perempuan menjalani pemeriksaan ultrasonografi payudara. Data tersebut mencatat 11.404 wanita dengan benjolan payudara dan 1.273 diduga menderita kanker. Di antara mereka yang diperiksa melalui USG, 1.300 kasus kista sederhana dan 3.715 kasus kista kompleks teridentifikasi (Kemenkes, 2025).

c. Faktor risiko

1) Faktor Reproduksi dan Hormon

a) Usia Menarke dan Siklus Menstruasi

Menarke merupakan menstruasi pertama yang menandai dimulainya fungsi reproduksi pada perempuan dan menjadi

salah satu indikator kematangan biologis sistem reproduksi. Siklus menstruasi dikatakan normal jika jarak antara hari pertama keluarnya darah menstruasi dan hari pertama menstruasi berikutnya terjadi dengan selang waktu 21-35 hari (Rahmawati dan Dieny, 2013). Usia menarke dini berhubungan dengan lamanya paparan hormon estrogen dan progesteron pada wanita. Hal ini dapat memengaruhi proses proliferasi jaringan, termasuk jaringan payudara. Menarke yang terjadi pada usia lebih awal menyebabkan peningkatan jumlah siklus menstruasi, sehingga paparan hormon estrogen berlangsung lebih lama dan berulang. Paparan estrogen yang berkepanjangan ini dapat memberikan stimulasi terus-menerus terhadap jaringan payudara, yang berpotensi meningkatkan risiko terjadinya perubahan atau abnormalitas pada jaringan tersebut.

- b) Usia kehamilan dan melahirkan anak pertama serta paritas nullipara

Kehamilan lebih awal mengurangi proporsi *hormone receptor-positive cells* dan menyebabkan perubahan di ekspresi gen seperti menurunnya proliferasi di sel progenitor. Perubahan tersebut termasuk menurunnya regulasi sinyal Wnt dan TGF  $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ). Terdapat interaksi sel pada epitel kelenjar payudara yang memodulasi risiko kanker dan

memungkinkan target potensial pencegahan kanker payudara (Iqmy dkk, 2021).

c) Menyusui

Menyusui akan menekan siklus menstruasi dan menyebabkan perubahan pada sel payudara yang membuat wanita lebih tahan terhadap mutasi sel terkait kanker. Wanita menyusui akan mengeluarkan hormon prolaktin yang akan menekan paparan hormon estrogen dalam jumlah banyak dan dalam kurun waktu lama akan memicu timbulnya kanker payudara (Hero, 2021).

2) Faktor perilaku

Obesitas merupakan salah satu faktor yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara, terkait dengan estrogen yang diproduksi oleh jaringan lemak. Sintesis estrogen pada timbunan lemak berpengaruh terhadap proses proliferasi jaringan payudara. Aktivitas fisik akan mengurangi risiko kanker payudara, tetapi tidak ada mekanisme secara biologis yang jelas sehingga tidak memenuhi aspek *biologic plausibility* dari asosiasi kausal. Olahraga dihubungkan dengan rendahnya lemak tubuh dan rendahnya semua kadar hormon yang berpengaruh terhadap kanker payudara. Aktivitas fisik atau olahraga yang cukup akan berpengaruh terhadap penurunan sirkulasi hormonal sehingga menurunkan proses

proliferasi dan dapat mencegah terjadinya kanker payudara (Hero, 2021).

### 3) Faktor genetik

Riwayat keluarga yang menderita kanker payudara berkaitan dengan perubahan genetik yaitu mutasi gen proto-onkogen dan gen supresor tumor pada epitel payudara. Ekspresi berlebihan dari proto-onkogen HER2/NEU sebagai kelompok reseptor faktor pertumbuhan, amplifikasi gen RAS dan MYC, dan mutasi supresor tumor RB dan TP53 telah terjadi pada sebagian kanker payudara. Sekitar 10% kanker payudara berhubungan dengan mutasi yang diwariskan. Sekitar 1/3 wanita dengan kanker payudara herediter mempunyai mutasi pada BRCA1 (pada lokus kromosom 17q21.3) atau BRCA 2 (terletak pada pita kromosom 13q12-13) (Suparna dan Sari, 2022).

#### d. Patofisiologi

Tumor atau neoplasma adalah sekelompok sel yang berubah dengan ciri-ciri tidak mengikuti pengaruh struktur jaringan yang ada disekitarnya, tidak memiliki fungsi khusus, dan proliferasi sel yang berlebihan. Neoplasma maligna terdiri dari sel-sel kanker yang mengalami proliferasi tidak terkendali serta mampu menginfiltrasi jaringan sekitarnya dan menyebar (bermetastasis) ke organ tubuh lain sehingga mengganggu fungsi jaringan normal (Risnah dkk, 2020).

Perubahan secara biokimia terjadi di dalam sel utamanya pada bagian inti. Hampir semua tumor ganas dapat tumbuh dari suatu sel dimana telah terjadi transformasi maligna dan di antara sel-sel normal berubah menjadi sekelompok sel ganas. Transformasi sel normal menjadi sel kanker, terdiri atas 3 fase yaitu:

i. Fase Inisiasi

Fase ini adalah tahapan awal perubahan sel menjadi ganas. Hal ini disebabkan karena adanya paparan zat karsinogen yang muncul. Akan tetapi, kepekaan sel terhadap karsinogen ini tidak dimiliki oleh setiap sel. Promotor adalah kelainan genetik pada sel yang menyebabkan sel mungkin lebih mudah terkena rangsangan terhadap karsinogen, bahkan gangguan fisik juga bisa membuat sel lebih peka dalam mengalami keganasan (Suryani, 2020).

ii. Fase Promosi

Fase promosi adalah tahap ketika sel yang sudah mengalami kerusakan genetik mulai berkembang dan memperbanyak diri menjadi sel abnormal (Risnah, 2020).

iii. Fase Progresi

Pada tahap ini terjadi instabilitas genetik yang menyebabkan perubahan mutagenik dan epigenetik. Proses ini menghasilkan klon baru sel-sel tumor yang memiliki aktivitas proliferasi, bersifat invasif menyerang jaringan sekitar dan peningkatan potensi metastasis atau menyebar ke tempat lain (Efriani dkk, 2024).

Proses jangka panjang terjadinya kanker terdiri atas empat fase, yaitu:

i. Fase induksi

Sampai saat ini belum diketahui apa penyebab pasti dari kanker akan tetapi faktor lingkungan lebih memegang peranan penting terjadinya kanker. Fase ini berlangsung 15-30 tahun (Risnah, 2020).

ii. Fase insitu

Pada fase ini terjadi perubahan jaringan yang muncul menjadi suatu lesi *pre-cancerous* yang bisa ditemukan di serviks uteri, rongga mulut, paru-paru, saluran cerna, kandung kemih, kulit dan akhirnya ditemukan di payudara. Fase ini berlangsung biasanya 1-5 tahun (Suryani, 2020).

iii. Fase invasif

Sel-sel yang ganas berkembang biak dan menginfiltrasi membran sel ke jaringan sekitarnya ke pembuluh darah serta limfa. Waktu antara fase ke 3 dan ke 4 berlangsung antara beberapa minggu sampai beberapa tahun (Risnah, 2020).

iv. Fase diseminasi

Penyebaran tumor ke tempat lain makin bertambah seiring membesarnya tumor. Fase ini berlangsung umumnya 1-5 tahun (Gani, 2020).

e. Penatalaksanaan

Menurut Risnah, (2020), beberapa penatalaksanaan kanker payudara yaitu:

1) Pembedahan atau operasi

Terapi pembedahan merupakan terapi yang paling awal dilakukan untuk penatalaksanaan kanker payudara. Pembedahan yang dilakukan bervariasi menurut luasnya jaringan yang diambil, dapat dilakukan dengan 3 cara:

- a) Mastektomi radikal (lumpektomi), yaitu operasi pengangkatan sebagian dari payudara. Selalu diikuti dengan pemberian pemberian terapi. Biasanya direkomendasikan pada penderita yang letak tumornya di pinggir payudara dan besarnya kurang dari 2 cm.
- b) Mastektomi total (mastektomi), yakni sebuah operasi pengangkatan seluruh bagian payudara, tetapi tidak di aksila.
- c) *Modified mastektomi* radikal, yakni operasi pengangkatan pada seluruh jaringan payudara termasuk dalam *kompleks putting-areola*.

2) Radioterapi

Radioterapi yaitu proses penyinaran pada daerah yang terkena kanker dengan menggunakan sinar X dan sinar gamma yang bertujuan membunuh sel kanker yang masih tersisa di payudara. Tindakan ini mempunyai efek kurang baik seperti tubuh menjadi

lemah, nafsu makan berkurang, warna kulit disekitar payudara menjadi hitam, serta Hb dan leukosit cenderung menurun sebagai akibat dari radiasi. Pengobatan ini biasanya diberikan bersamaan dengan lumpektomi atau mastektomi (Risnah, 2020).

### 3) Kemoterapi

Kemoterapi merupakan proses pemberian obat-obatan anti kanker dalam bentuk pil cair, kapsul, melalui infus yang bertujuan membunuh sel kanker. Kemoterapi adjuvan sering diberikan pasca operasi kepada pasien yang memiliki tingkat risiko kekambuhan sedang hingga tinggi. Obat sitotoksik anti kanker akan digunakan untuk membunuh sel-sel kanker sisa, sehingga membantu untuk mengurangi risiko kekambuhan. Seluruh tindakan pengobatan dengan kemoterapi biasanya akan memakan waktu selama 3-6 bulan (Risnah, 2020).

Berbagai jenis obat kemoterapi dapat digunakan pada kanker payudara, baik sebagai obat tunggal maupun kombinasi, yang meliputi, *carboplatin*, *doxorubicin*, *cyclophosphamide*, dan *paclitaxel*. Di antara obat-obat tersebut, *paclitaxel* banyak digunakan, khususnya pada kanker payudara. Obat ini termasuk dalam golongan *taxane* yang bekerja dengan cara menstabilkan mikrotubulus di dalam sel sehingga menghambat proses pembelahan sel kanker dan memicu kematian sel. *Paclitaxel*

diberikan secara intravena dalam beberapa siklus kemoterapi dan dimetabolisme di hati (Ningsih dan Sidoretno, 2024).

#### 4) Terapi hormonal

Terapi hormonal pada kanker payudara bertujuan untuk menghambat efek estrogen terhadap sel kanker dengan cara memblok reseptor estrogen atau menurunkan produksi estrogen, sehingga proliferasi sel kanker dapat ditekan. Pendekatan ini hanya efektif pada tumor dengan reseptor hormonal yang positif. Pengobatan ini biasanya dilakukan dengan mengonsumsi tablet obat hingga 10 tahun (Risnah, 2020).

## 2. *Paclitaxel*

### a. Pengertian *Paclitaxel*

*Paclitaxel* adalah molekul diterpenoid kompleks yang mengandung cincin taksan inti beranggota delapan. *Paclitaxel* pada awalnya diisolasi dari kulit pohon *Western Yew (Taxus breviflora)* dan ditemukan memiliki aktivitas antikanker dalam uji *throughput assays*. *Paclitaxel* merupakan agen antineoplastik kuat melalui mekanisme pengikatan dengan mikrotubulus yang penting dalam fase mitosis pembelahan sel. Pengikatan *paclitaxel* mencegah pembongkaran mikrotubulus sitoskeleton, mencegah pembelahan sel dan menyebabkan kematian sel (Citra, 2021).

*Paclitaxel* disetujui untuk digunakan di Amerika Serikat pada tahun 1992 dan tetap menjadi agen penting dalam terapi beberapa jenis kanker.

*Paclitaxel* dianggap sebagai pengobatan lini pertama untuk karsinoma ovarium stadium lanjut dan juga digunakan pada kanker payudara dan kanker paru-paru non-sel kecil stadium lanjut. *Paclitaxel* tersedia dalam larutan injeksi (6 mg/mL) secara umum dan dengan merek dagang *Taxol* dan *Onxol*. *Paclitaxel* juga tersedia dalam bentuk partikel terikat protein dalam bubuk terliofilisasi untuk injeksi dengan merek dagang *Abraxane* (Makarim, 2022).

*Paclitaxel* diberikan secara intravena, biasanya sebagai infus 3 hingga 24 jam setiap tiga minggu dalam siklus yang dikombinasikan dengan agen antineoplastik lainnya. Dosis bervariasi disesuaikan dengan indikasi, berat badan dan riwayat penyakit pasien. Pada pasien dengan penyakit hati yang sudah ada sebelumnya dosis dikurangi. Efek samping yang umum terjadi dan termasuk diare, mual, muntah, mukositis, kelelahan, mialgia, ruam kulit, alopecia, flebitis, penekanan sumsum tulang, retensi cairan, kardiomiopati, neuropati perifer, dan reaksi hipersensitivitas. Reaksi merugikan yang parah termasuk reaksi hipersensitivitas akut yang terjadi pada hingga 2% pasien, biasanya pada beberapa infus pertama, dan ditandai dengan urtikaria, ruam, demam, edema wajah, hipotensi, dispnea, dan syok yang dapat menyebabkan kegagalan multi organ dan kematian (*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021*).

b. Struktur Kimia *Paclitaxel*

*Paclitaxel* merupakan obat kemoterapi golongan *taxane*. Struktur kimia *paclitaxel* terdiri dari cincin kompleks taksan yang berhubungan dengan gugus ester pada posisi C-13. Sebagian rantai samping posisi C-2' dan C-3' serta C-13 berhubungan dengan aktivitas anti mikrotubulusnya. Sebagai agen tunggal, *paclitaxel* diberikan secara intravena dengan dosis 130-170 mg/m<sup>2</sup> setiap 2-3 minggu. *Paclitaxel* didistribusikan secara luas dalam tubuh terkecuali pada sistem saraf pusat dan testis dengan volume distribusi sekitar 182 L/m<sup>2</sup>. *Paclitaxel* dimetabolisme di hati oleh enzim sitokrom P450 dan diekskresikan melalui jalur hepatobilier dalam feses. *Paclitaxel* memiliki aktivitas signifikan pada berbagai jenis kanker meliputi kanker ovarium, kanker payudara tahap lanjut, kanker sel kecil dan non-sel kecil pada paru, kanker kepala dan leher, kanker esofagus, kanker prostat dan kanker kandung kemih. Aktivitas anti kanker taksan terutama dihasilkan dari ikatan dengan subunit beta tubulin yang menyebabkan stabilisasi dari polimerisasi tubulin. Stabilisasi ini menyebabkan tertahannya siklus sel pada fase G<sub>2</sub>/M yang kemudian menyebabkan terhambatnya mitosis (Al Zein, 2020).

c. Penggunaan *Paclitaxel* dalam Terapi Kanker

*Paclitaxel* memiliki beberapa fungsi terapeutik dalam pengobatan berbagai jenis kanker, antara lain:

### 1) Kanker Payudara

Taksan dan alkaloid adalah obat kemoterapi yang berasal dari tanaman. Taxanes (*Paclitaxel*, *Cabazitaxel* dan *Docetaxel*) mewakili pendekatan kemoterapi yang paling banyak diterapkan dan bersama dengan antrasiklin merupakan lini pertama pengobatan untuk pasien dengan metastasis serta sebagai kanker payudara tahap awal (Abu Samaan dkk, 2019).

### 2) Kanker Ovarium

Kanker ovarium adalah kanker yang paling mematikan, bertanggung jawab atas sekitar 14.000 kematian Amerika Serikat setiap tahunnya. Penggabungan bevacizumab, antibodi monoklonal terhadap faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah, dalam rejimen pengobatan memperpanjang kelangsungan hidup bebas progresivitas, tetapi tidak untuk kelangsungan hidup secara keseluruhan. Regimen *paclitaxel* dengan dosis tinggi yang melibatkan frekuensi pemberian obat yang lebih sering dapat meningkatkan efek antineoplastik dengan menimbulkan sifat anti-angiogenik dan pro-apoptosis (Chan dkk, 2016).

### 3) Kanker Paru-Paru *Non-Small Cell* (NSCLC)

Liposom *paclitaxel* (lipusu) adalah regimen yang dienkapsulasi oleh liposom yang terbuat dari lesitin dan kolesterol. Fungsi liposom antara lain: meningkatkan paparan obat dengan mempertahankan konsentrasi obat yang tinggi dalam jaringan tumor, dapat mengobati

metastasis limfatik dengan menargetkan kelenjar getah bening karena pembersihannya yang lambat melalui pembuluh limfatik dan kelenjar getah bening. Lipusu, bentuk liposom paclitaxel pertama yang tersedia secara komersial yang disetujui pada tahun 2003, digunakan secara luas untuk mengobati tumor padat, termasuk NSCLC (Lirandkk, 2024). Mekanisme Kerja *Paclitaxel*

*Paclitaxel* merupakan obat kemoterapi yang bekerja dengan cara menstabilkan mikrotubulus di dalam sel. Mikrotubulus adalah struktur kecil berbentuk tabung yang tersusun dari protein tubulin dan berperan penting dalam proses pembelahan sel. Dalam kondisi normal, mikrotubulus akan mengalami proses pembentukan (polimerisasi) dan pembongkaran (depolimerisasi) secara bergantian agar pembelahan sel dapat berlangsung dengan baik. *Paclitaxel* berikatan kuat pada bagian dalam protein  $\beta$ -tubulin, sehingga mikrotubulus menjadi terlalu stabil dan tidak dapat terurai. Akibatnya, dinamika mikrotubulus terganggu, dan sel tidak dapat memisahkan kromosom secara normal saat pembelahan (*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021*).

Gangguan ini menyebabkan sel terhenti pada fase metafase dalam siklus sel dan tidak dapat melanjutkan pembelahan. Sel yang terperangkap lama dalam fase ini akan mengalami stres seluler yang akhirnya memicu kematian sel terprogram (apoptosis) melalui aktivasi protein p53 dan enzim kaspase. Mekanisme ini efektif untuk

menghentikan pertumbuhan dan membunuh sel kanker yang aktif membelah. Namun, *paclitaxel* juga dapat memengaruhi sel normal yang cepat membelah, seperti sel sumsum tulang, sel rambut, dan sel hati (hepatosit), sehingga dapat menimbulkan efek samping berupa mielosupresi, kerontokan rambut, dan cedera hati (*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021*).

d. Farmakokinetik *Paclitaxel*

Farmakokinetik *paclitaxel* meliputi pemberian intravena (IV) yang cepat, pengikatan protein plasma yang ekstensif, metabolisme hati, dan ekskresi bilier. Pemahaman yang komprehensif tentang aspek-aspek farmakokinetik *paclitaxel* ini sangat penting untuk penggunaan obat ini secara aman dan efektif dalam pengobatan kanker. Pengetahuan ini memungkinkan tenaga kesehatan profesional untuk menyesuaikan regimen dosis dan mengelola potensi interaksi obat atau efek samping secara efektif.

Berikut merupakan penjelasan mengenai masing-masing aspek farmakokinetik *paclitaxel*:

1) Absorpsi

*Paclitaxel* tersedia dalam formulasi IV, dan fase absorpsinya dilewati melalui pemberian langsung ke dalam aliran darah. Infus IV memastikan distribusi *paclitaxel* yang cepat dan lengkap ke dalam sirkulasi sistemik (Smith dan Brown, 2017).

## 2) Distribusi

Setelah pemberian IV, *paclitaxel* mengalami distribusi yang luas ke seluruh tubuh, dengan volume distribusi sekitar 182 L/m<sup>2</sup>. *Paclitaxel* menunjukkan tingkat ikatan protein plasma yang signifikan, dengan sekitar 89% hingga 98% obat terikat pada protein plasma, terutama albumin. Sifat pengikatan protein *paclitaxel* memainkan peran penting dalam distribusinya di dalam tubuh dan eliminasinya dari sistem (Yang dkk, 2021).

## 3) Metabolisme

Sekitar 90% *paclitaxel* terutama dimetabolisme di hati oleh sistem enzim sitokrom (CYP) P450, terutama yang melibatkan isoenzim CYP2C8 dan CYP3A4. Jalur metabolisme utamanya melibatkan hidroksilasi rantai samping pada posisi C13, membentuk beberapa metabolit, termasuk 6 $\alpha$ -hidroksi *paclitaxel* dan 3'-p-hidroksi *paclitaxel*. Metabolit ini kurang aktif secara farmakologis dibandingkan obat induknya (Yang dkk, 2021).

## 4) Ekskresi

Rute utama eliminasi *paclitaxel* adalah metabolisme hati dan ekskresi bilier. Hanya sebagian kecil obat, biasanya kurang dari 10%, yang diekskresikan tanpa perubahan dalam urin. *Paclitaxel* dan metabolitnya mengalami eliminasi dari tubuh dengan penurunan konsentrasi plasma secara bifasik. Fase eliminasi cepat awal memiliki waktu paruh sekitar 3 hingga 14 menit, diikuti oleh fase

terminal yang lebih lambat dengan waktu paruh sekitar 13 hingga 52 jam (*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021*).

e. Efek samping *Paclitaxel*

Efek samping dari obat paclitaxel pada pengobatan kanker payudara cukup beragam dan meliputi efek hematologi, neurologis, dan reaksi alergi, serta efek lain yang sering muncul selama terapi kemoterapi.

1) Mielosupresi

Mielosupresi merupakan salah satu efek samping utama yang sering dijumpai pada pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi dengan *paclitaxel*. Mielosupresi didefinisikan sebagai penurunan fungsi sumsum tulang dalam memproduksi sel darah, yang menyebabkan berkurangnya jumlah sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit dalam sirkulasi darah. Kondisi ini terjadi karena *paclitaxel* sebagai agen sitotoksik dapat menghambat proliferasi sel terutama pada sumsum tulang, sehingga produksi komponen darah tersebut menurun drastis (Sartika, 2020). Penurunan jumlah sel darah merah menyebabkan anemia yang ditandai dengan gejala lemas dan mudah lelah. Penurunan jumlah sel darah putih, khususnya neutrofil, yang disebut neutropenia, meningkatkan risiko terjadinya infeksi karena sistem imun melemah. Sedangkan trombositopenia, atau penurunan jumlah trombosit, meningkatkan risiko perdarahan dan memar pada pasien. Oleh karena itu, pemantauan hitung darah lengkap

secara berkala diperlukan selama dan setelah pemberian *paclitaxel* untuk mendeteksi mielosupresi sedini mungkin dan mencegah komplikasi serius (Kustanto,2023).

## 2) Neuropati

Neuropati akibat kemoterapi disebabkan oleh sejumlah besar obat sitotoksik. Agen spesifik seperti oksaliplatin dan *paclitaxel* dapat menyebabkan neuropati akut. *Paclitaxel* sering menimbulkan sindrom nyeri yang terjadi setelah pemberian kemoterapi. Gejala yang timbul artralgia atau mialgia. Gejala neuropati timbul sekitar 2 hingga 3 hari setelah pemberian dosis *paclitaxel*. Keluhan yang timbul pada pasien adalah rasa nyeri pada otot dan persendian di kaki dan pergelangan tangan. Beberapa pasien juga mengeluhkan kram pada tangan setelah menjalani kemoterapi di siklus pertama (Loprinzi dkk, 2020).

## 3) Hipersensitivitas

Reaksi hipersensitivitas merupakan salah satu efek samping serius yang dapat muncul pada pasien kanker payudara yang menjalani terapi kemoterapi dengan obat *paclitaxel*. Reaksi ini merupakan respon alergi yang dapat bervariasi dari ringan hingga berat, termasuk potensi anafilaksis yang mengancam keselamatan pasien. Mekanisme reaksi ini sebagian besar disebabkan oleh komponen pelarut *paclitaxel*, yaitu Cremophor EL, yang dapat merangsang pelepasan mediator inflamasi dari sel mast dan basofil tanpa melalui mekanisme imunologis klasik (Wijayanti, 2023).

Gejala klinis reaksi hipersensitivitas meliputi kemerahan pada kulit (eritema), rasa gatal (pruritus), biduran (urtikaria), pembengkakan (edema), sesak nafas, penurunan tekanan darah (hipotensi), hingga syok anafilaktik yang memerlukan penanganan darurat. Reaksi ini umumnya terjadi pada saat atau segera setelah pemberian infus *paclitaxel*. Untuk mengurangi risiko terjadinya reaksi hipersensitivitas, pasien biasanya diberikan premedikasi berupa kortikosteroid dan antihistamin sebelum terapi *paclitaxel* dimulai. Jika terjadi reaksi tersebut, terapi *paclitaxel* harus segera dihentikan dan pasien harus diberikan penanganan suportif dengan pemberian epinefrin, oksigen, dan cairan intravena sesuai kebutuhan (Kustanto, 2023).

#### 4) Hepatotoksisitas

Hepatotoksisitas adalah salah satu efek samping yang dapat terjadi pada pasien kanker payudara yang menerima terapi kemoterapi dengan obat *paclitaxel*. Hepatotoksisitas ini ditandai dengan kerusakan fungsi hati yang dapat diukur melalui peningkatan kadar enzim hati dalam darah, khususnya *Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) atau *Aspartate Aminotransferase* (AST) (Inci dan Karatas, 2022).

*Paclitaxel* sebagai agen sitotoksik dapat menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan sel hepatosit (sel hati) yang mengakibatkan pelepasan enzim hati ke dalam sirkulasi darah. Peningkatan aktivitas enzim SGOT menunjukkan bahwa terjadi kerusakan atau inflamasi

pada jaringan hati. Meskipun sebagian besar kasus peningkatan SGOT bersifat ringan dan reversibel, hepatotoksitas yang lebih berat dapat mempengaruhi kelangsungan terapi jika tidak ditangani dengan baik. Pasien yang mengalami peningkatan SGOT selama terapi *paclitaxel* perlu menjalani pemantauan fungsi hati secara berkala (*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021*).

Paparan *paclitaxel* dalam jangka panjang dapat meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), akumulasi ROS ini menyebabkan kerusakan membran sel, protein, dan DNA, sehingga memicu terjadinya cedera seluler termasuk pada hepatosit yang berdampak pada peningkatan kadar enzim hati seperti SGOT. Selain itu, *paclitaxel* juga mengaktifkan jalur inflamasi melalui TLR4 dan NF- $\kappa$ B, yang mendorong pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6. Peradangan ini tidak hanya memperberat stres oksidatif, tetapi juga berkontribusi pada kerusakan jaringan dan apoptosis. Di sisi lain, *paclitaxel* mengganggu fungsi mitokondria dengan merusak membran, menghambat rantai transpor elektron, serta menurunkan produksi ATP. Kerusakan mitokondria tersebut memicu pelepasan sitokrom-c yang mengaktifkan jalur apoptosis, sekaligus meningkatkan pembentukan ROS lebih lanjut (Babaenezhad dkk, 2025).

g. Mekanisme Molekuler Resistensi Kemoterapi

1) Ekskresi Obat Kemoterapi

Salah satu mekanisme resistensi kemoterapi yang paling umum adalah penurunan konsentrasi obat di dalam sel kanker. Hal ini terutama disebabkan oleh peningkatan ekspresi protein transporter efflux, seperti P-glycoprotein (P-gp) yang dikodekan oleh gen ABCB1 (MDR1), *Multidrug Resistance Protein* (MRP), dan *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP). Protein-protein ini berfungsi memompa obat keluar dari sel secara aktif menggunakan energi ATP. Akibatnya, meskipun obat diberikan dalam dosis terapeutik, konsentrasi intraseluler obat menjadi tidak cukup untuk menimbulkan efek sitotoksik. Mekanisme ini sering ditemukan pada kemoterapi golongan *taxane*, *anthracycline*, dan *vinca alkaloid*, termasuk *paclitaxel* (Gu dkk, 2025).

2) Perbaikan kerusakan DNA

Banyak agen kemoterapi bekerja dengan cara menginduksi kerusakan DNA. Namun, sel kanker dapat meningkatkan kemampuan bertahannya dengan mengaktifkan berbagai jalur perbaikan DNA, seperti:

- a) *Base Excision Repair (BER)*.
- b) *Nucleotide Excision Repair (NER)*.
- c) *Homologous Recombination (HR)*.
- d) *Non-Homologous End Joining (NHEJ)*.

Peningkatan aktivitas jalur perbaikan DNA memungkinkan sel kanker memperbaiki kerusakan genetik yang diinduksi kemoterapi sebelum terjadi apoptosis. Akibatnya, sel kanker dapat bertahan dan berkembang meskipun terapi terus diberikan (Zheng, 2017)

### 3) Penghindaran apoptosis

Gangguan pada jalur apoptosis turut berperan penting dalam terjadinya resistensi kemoterapi. Sel kanker resisten sering menunjukkan peningkatan ekspresi protein anti-apoptosis, seperti Bcl-2 dan Bcl-XL, serta penurunan ekspresi protein pro-apoptosis, seperti p53 dan Bax. Ketidakseimbangan ini menghambat aktivasi kaskade kaspase, sehingga sel kanker tidak mengalami kematian sel terprogram meskipun telah mengalami kerusakan DNA yang berat (Weng, 2024).

### 4) Modifikasi Epigenetik

Mekanisme resistensi berikutnya adalah perubahan atau mutasi pada target molekuler obat kemoterapi. Perubahan ini dapat berupa mutasi genetik, modifikasi struktur protein, atau perubahan tingkat ekspresi target obat. Pada kemoterapi golongan *taxane*, seperti *paclitaxel*, perubahan pada struktur atau ekspresi  $\beta$ -tubulin menyebabkan obat tidak dapat berikatan secara optimal dengan mikrotubulus, sehingga proses mitosis sel kanker tetap berlangsung meskipun obat telah diberikan (Zheng, 2017).

### 5) Perubahan Metabolisme Obat

Sel kanker juga dapat mengembangkan resistensi melalui peningkatan proses detoksifikasi obat. Mekanisme ini melibatkan peningkatan aktivitas enzim metabolik, seperti:

- a) *Cytochrome P450* (CYP450)
- b) *Glutathione-S-transferase* (GST)
- c) sistem antioksidan seluler

Enzim-enzim tersebut mengubah obat kemoterapi menjadi bentuk yang kurang aktif atau tidak aktif sebelum obat mencapai target molekulnya. Selain itu, peningkatan kadar glutathione di dalam sel dapat mengikat obat dan menetralkan efek sitotoksiknya. Akibatnya, efektivitas kemoterapi menurun secara signifikan (Weng, 2024).

### 6) Sel Induk Kanker

Sel induk kanker (CSC) adalah subpopulasi sel tumor yang ditandai dengan kemampuannya untuk memperbarui diri, berdiferensiasi, dan memulai pembentukan tumor. Sel-sel ini juga sangat resisten terhadap kemoterapi konvensional, yang terutama menargetkan sel kanker yang membelah dengan cepat. Akibatnya, CSC seringkali bertahan hidup setelah pengobatan, berkontribusi pada kekambuhan. Salah satu mekanisme utama yang digunakan sel punca kanker untuk melawan kemoterapi adalah melalui pengeluaran obat, yang difasilitasi oleh *Transporter ATP-binding*

*cassette* (ABC) seperti ABCG2. Transporter ini secara aktif memompa obat kemoterapi keluar dari CSC, mengurangi konsentrasi intraselulernya dan dengan demikian membatasi sitotoksitasnya tumor dan metastasis (Gu dkk, 2025).

### 3. *Carboplatin*

*Carboplatin* adalah agen berbasis platinum utama yang bekerja pada DNA dengan menghambat replikasi dan transkripsi menyebabkan kematian sel. Di dalam sel, *carboplatin* mengalami hidrolisis menjadi muatan positif yang memungkinkan interaksi dengan molekul nukleofilik dalam sel termasuk DNA, RNA, dan protein. Pembentukan ikatan silang *carboplatin* dengan untaian DNA adalah efek yang paling sitotoksik karena menghambat proses replikasi DNA, menyebabkan kesalahan dalam replikasi, akumulasi sel pada fase G2/M, dan induksi apoptosis (Puspitasari dkk, 2025).

Dalam praktik klinis, *carboplatin* sering dikombinasikan dengan *paclitaxel* karena keduanya memiliki mekanisme kerja yang berbeda dan saling melengkapi. *Paclitaxel* bekerja dengan menghambat pembelahan sel melalui stabilisasi mikrotubulus, sedangkan *carboplatin* menghambat replikasi DNA melalui pembentukan ikatan silang. Kombinasi ini dapat meningkatkan efektivitas terapi dalam menghambat pertumbuhan sel kanker (Yu, K.-D dkk, 2020).

Kemoterapi kombinasi regimen *carboplatin* dan *paclitaxel* diketahui meningkatkan angka harapan hidup penderita kanker, juga toksisitasnya

lebih rendah. Meskipun memiliki profil toksisitas yang relatif lebih ringan terhadap hati dibandingkan beberapa agen kemoterapi lainnya, penggunaan carboplatin tetap dapat memengaruhi fungsi hati, terutama jika diberikan dalam beberapa siklus kemoterapi. Kerusakan sel hati dapat menyebabkan peningkatan kadar enzim hati dalam darah, termasuk SGOT (Ahyar dkk, 2017).

#### **4. Fungsi Hati dan Enzim SGOT**

##### **a. Anatomi dan Fisiologi Hati**

Hati adalah organ padat terbesar dalam tubuh yang berada di bagian kanan atas rongga abdomen dan terlindungi oleh tulang rusuk. Organ ini memiliki fungsi esensial karena berperan sebagai pengatur utama metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Hati menjadi lokasi sintesis berbagai komponen penting seperti protein, faktor pembekuan darah, kolesterol, ureum, serta zat-zat vital lainnya. Selain itu, hati berfungsi sebagai tempat pembentukan dan pengeluaran asam empedu, serta berperan penting dalam proses detoksifikasi racun dan degradasi hormon steroid seperti estrogen. Ketika fungsi hati mengalami kerusakan, enzim aminotransferase yang berada di dalam sel akan bocor ke dalam aliran darah akibat perubahan permeabilitas membran sel. Akibatnya, kadar enzim aminotransferase dalam darah akan meningkat (Kahar, 2018).

## b. SGOT

### 1) Pengertian SGOT

Enzim SGOT dapat ditemukan pada sel jantung, hati, otot rangka, ginjal otak, pankreas, limpa, dan paru-paru. Konsentrasi tertinggi enzim ini terdapat di dalam sel jantung. Sekitar 30% SGOT berada pada sitoplasma sel hati dan 70% lainnya berada di dalam mitokondria sel hati. Pada kadar yang sedang, enzim ini juga terdapat pada jaringan otot rangka, ginjal, dan pankreas. Ketika terjadi kerusakan terutama pada sel hati atau sel otot jantung, enzim SGOT akan dilepaskan ke dalam aliran darah. Oleh karena itu, SGOT berperan sebagai penanda biologis (biomarker) untuk mendeteksi adanya gangguan atau cedera pada hati maupun jantung. SGOT merupakan enzim mitokondria yang banyak ditemukan pada jaringan jantung, hati, otot tubuh, serta ginjal (Pratiwi, 2024).

### 2) Metode Pemeriksaan Aktivitas Enzim SGOT

Metode pemeriksaan yang digunakan adalah metode kinetik berdasarkan standar IFCC. Dalam metode ini, aspartate aminotransferase (AST) mengkatalisis reaksi transaminasi antara aspartat dan 2-oksoglutarat, membentuk L-glutamat dan oksaloasetat. Penambahan piridoksal fosfat ke campuran reaksi memastikan aktivitas katalitik maksimum AST. Oksaloasetat dikurangi menjadi L-malat oleh malat dehidrogenase (MDH), sementara NADH secara bersamaan diubah menjadi NAD<sup>+</sup>.

Penurunan absorbansi akibat konsumsi NADH diukur pada 340 nm dan sebanding dengan aktivitas AST dalam sampel. Piruvat endogen dihilangkan oleh reaksi LDH selama periode inkubasi. (*Insert KIT Beckman Coulter AU480*). Nilai Normal Aktivitas Enzim SGOT disajikan pada Tabel 1 sebagai berikut:

Nilai Normal SGOT	Satuan (U/L)
Perempuan	< 35 U/L
Laki-laki	<50 U/L

(*Insert KIT Beckman Coulter AU480*).

##### 5. Hubungan *Paclitaxel-Carboplatin* dengan Peningkatan SGOT

*Paclitaxel* merupakan obat kemoterapi yang bekerja dengan menargetkan dinamika mikrotubulus di dalam sel. Setelah diberikan melalui infus, *paclitaxel* akan beredar melalui aliran darah dan masuk ke sel kanker yang aktif membelah. *Paclitaxel* didalam sel akan berikatan kuat dengan protein  $\beta$ -tubulin pada mikrotubulus. Ikatan ini menyebabkan mikrotubulus menjadi sangat stabil dan tidak dapat mengalami depolimerisasi. Pada kondisi fisiologis, mikrotubulus harus mengalami proses polimerisasi dan depolimerisasi secara bergantian untuk memastikan pemisahan kromosom berlangsung normal selama pembelahan sel. Stabilitas berlebihan akibat *paclitaxel* mengakibatkan sel terhenti pada fase metafase. Sel yang tertahan lama pada fase ini akan mengalami stres seluler yang kemudian memicu aktivasi jalur apoptosis melalui protein p53 dan enzim kaspase (Irawati & Sardjan, 2022).

Setelah *paclitaxel* menjalankan aktivitas farmakologisnya, sisa obat yang tidak memasuki atau tidak digunakan oleh sel akan dimetabolisme di hati. Proses metabolisme ini terutama melibatkan enzim sitokrom P450, terutama CYP2C8 dan sebagian oleh CYP3A4 yang menghasilkan metabolit yang dapat meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Peningkatan ROS memicu stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan membran sel, kerusakan mitokondria, dan gangguan keseimbangan ion di dalam hepatosit. Kerusakan struktur sel ini selanjutnya mengaktifasi respons inflamasi melalui pelepasan mediator proinflamasi, sehingga terjadi cedera hepatoseluler yang ditandai dengan pelepasan enzim intraseluler ke dalam sirkulasi darah, seperti peningkatan aktivitas enzim SGOT. Oleh karena itu, pemantauan fungsi hati diperlukan selama pemberian *paclitaxel* untuk mencegah terjadinya (*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021*). Selain *paclitaxel*, *carboplatin* merupakan agen kemoterapi golongan platinum yang bekerja dengan membentuk ikatan silang (*cross-linking*) pada DNA, sehingga menghambat replikasi dan transkripsi DNA sel kanker. Kerusakan DNA ini akan memicu kematian sel melalui mekanisme apoptosis (Puspitasari dkk, 2025).

Kombinasi kemoterapi berbasis *paclitaxel* dan *carboplatin* dalam penelitian ini sejalan dengan berbagai temuan sebelumnya yang menunjukkan bahwa penggunaan regimen kombinasi memberikan efektivitas yang lebih baik dibandingkan monoterapi. Beberapa studi

melaporkan bahwa kombinasi ini mampu meningkatkan respons terapi dan memberikan luaran klinis yang lebih optimal, termasuk peningkatan angka kelangsungan hidup, terutama pada pasien kanker payudara stadium lanjut maupun sub tipe *triple-negative* (Yu dkk., 2021). Selain itu, dari sisi keamanan, regimen *paclitaxel-carboplatin* diketahui memiliki tingkat toksisitas yang masih dapat ditoleransi oleh pasien, sehingga tetap banyak digunakan dalam praktik klinis (Wahyuni, 2023). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa penambahan *carboplatin* pada terapi berbasis *paclitaxel* berkontribusi terhadap peningkatan *pathological complete response (pCR)* serta *disease-free survival* jika dibandingkan dengan terapi tanpa kombinasi (Taglialatela dkk., 2025). Dengan demikian, penggunaan kombinasi ini dapat memberikan efek sinergis yang mendukung peningkatan efektivitas terapi tanpa diikuti peningkatan toksisitas yang bermakna.

## **6. Pengaruh Lama Kemoterapi dengan SGOT**

*Paclitaxel* merupakan salah satu obat kemoterapi yang banyak digunakan pada kanker payudara dan diketahui dapat memengaruhi fungsi hati karena dimetabolisme terutama di hepar, sehingga berpotensi menyebabkan peningkatan enzim hati termasuk SGOT. Beberapa penelitian pada pasien kanker payudara melaporkan bahwa pemberian *paclitaxel* dapat menyebabkan peningkatan serum aminotransferase dan perubahan hati seperti hepatosteatosi, meskipun umumnya bersifat ringan hingga sedang dan jarang menyebabkan hepatotoksitas berat (Inci dan Karatas 2022).

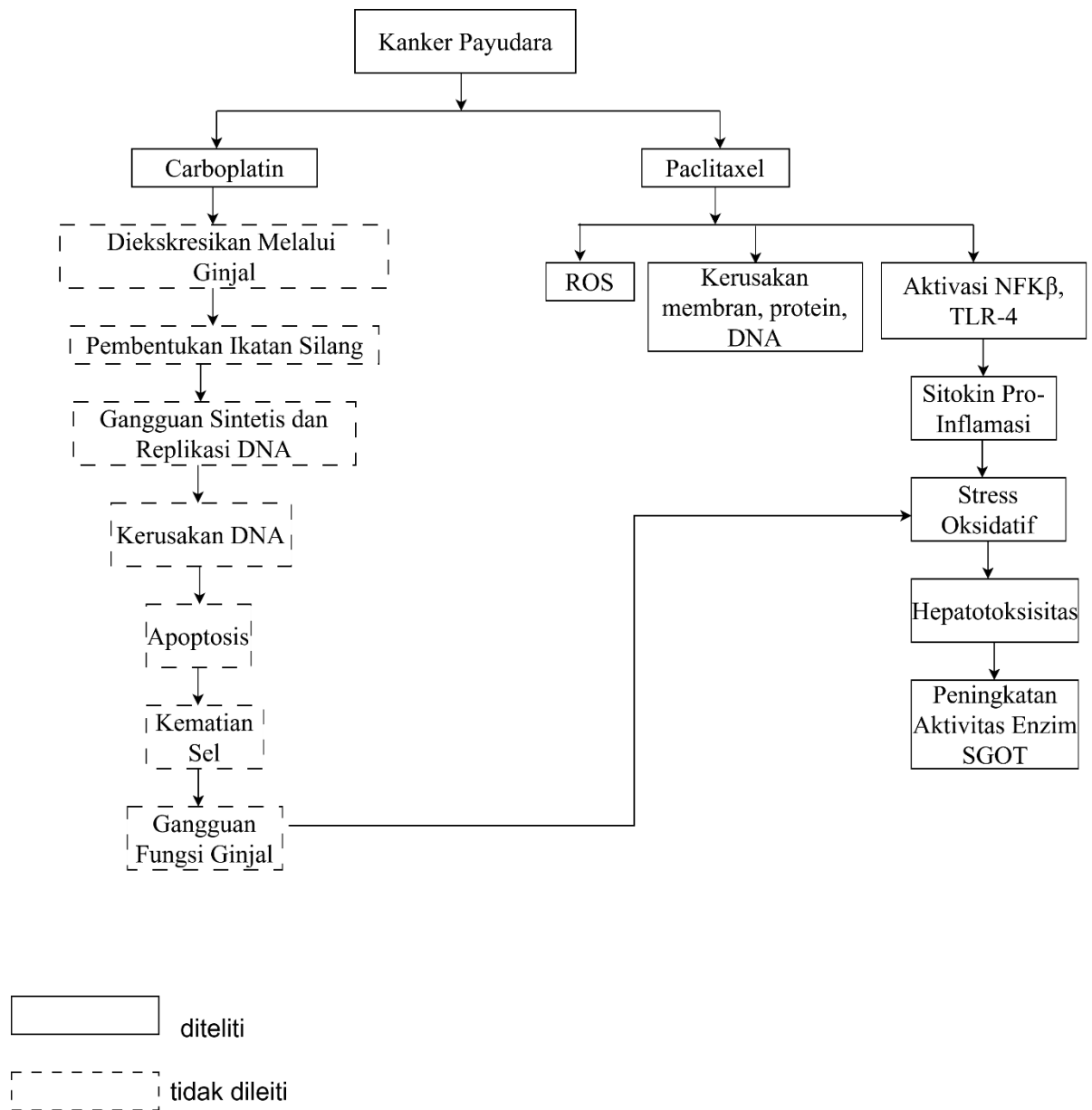
Selain itu, selama pemberian kemoterapi kombinasi atau berurutan, abnormalitas fungsi hati dilaporkan cukup sering terjadi, dengan peningkatan SGOT yang biasanya bersifat sementara dan reversibel setelah terapi dihentikan (Kustanto, 2023).

Pada praktik klinis, pasien kanker payudara sering mengalami penggantian regimen kemoterapi, misalnya dari *paclitaxel* ke obat lain atau ke kombinasi regimen, sehingga aktivitas enzim SGOT yang terukur setelah pergantian tersebut tidak hanya mencerminkan efek *paclitaxel* semata, tetapi juga merupakan hasil dari efek kumulatif obat sebelumnya serta kontribusi hepatotoksisitas obat pengganti. Studi pada regimen kombinasi dan sekuensial menunjukkan bahwa perubahan fungsi hati selama kemoterapi bersifat multifaktorial, dipengaruhi oleh jenis dan urutan obat, lamanya kemoterapi, serta kondisi dasar pasien, sehingga pergantian regimen dapat bertindak sebagai faktor perancu dalam menilai pengaruh spesifik *paclitaxel* terhadap SGOT pada pasien kanker payudara (Grigorian & O'Brien, 2023).

Lama kemoterapi juga berpotensi memengaruhi aktivitas enzim hati, karena paparan obat sitotoksik secara berulang dapat menimbulkan efek kumulatif terhadap fungsi hepatoseluler. Grigorian dan O'Brien 2023, menjelaskan bahwa hepatotoksisitas akibat kemoterapi dapat meningkat seiring bertambahnya durasi atau jumlah siklus, terutama pada obat-obatan yang dimetabolisme di hati sehingga menghasilkan metabolit yang berpotensi toksik setelah paparan berulang. *Paclitaxel* banyak digunakan

pada terapi kanker payudara, diketahui dapat menyebabkan peningkatan *aminotransferase* pada sebagian pasien selama terapi berlangsung yang menunjukkan adanya respons hati terhadap akumulasi obat selama beberapa siklus kemoterapi (Irawati dan Sardjan, 2020).

## B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

## C. Hipotesis

Terdapat pengaruh lama kemoterapi dengan *paclitaxel-carboplatin* terhadap aktivitas enzim SGOT pasien kanker payudara post kemoterapi.