

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker Payudara merupakan kanker terbanyak di Indonesia hingga tahun 2020 dengan jumlah penderita 65 ribu jiwa, 22.430 jiwa diantaranya meninggal (World Health Organization, 2020). Penyakit ini menjadi masalah kesehatan yang cenderung terus meningkat setiap tahunnya (Hero, 2020).

Saat ini terdapat beberapa biomarker yang dapat menjadi prediktor terhadap respon neoadjuvant kemoterapi (NAC), salah satunya adalah platelet lymphocyte ratio (PLR). PLR adalah salah satu parameter hematologi yang dapat digunakan untuk mengetahui respon NAC pada pasien dengan kanker payudara. PLR dapat digunakan sebagai indikator untuk mengevaluasi respon inflamasi sistemik pada penderita kanker.

Berdasarkan hasil penelitian Asano et al., 2016 (cut off point PLR 150) didapatkan PLR rendah memiliki respon positif terhadap NAC pada pasien Locally Advanced Breast Cancer (LABC). Sehingga diharapkan dengan mengetahui nilai PLR, nantinya klinis dapat menjadikan dasar edukasi kepada pasien LABC mengenai prognosis dan prediksi respon kemoterapi.

Keganasan kanker payudara yang mengancam jiwa, menjadikan kemoterapi sebagai salah satu terapi kanker payudara yang sering digunakan. Kemoterapi yang merupakan proses pengobatan dengan menggunakan obat-obat sitostatika dengan tujuan untuk menghancurkan atau memperlambat pertumbuhan sel kanker.

Selain merusak sel kanker, obat kemoterapi juga mempengaruhi sel sehat (terutama sel-sel yang membelah dengan cepat), sehingga tidak heran jika

kemoterapi memiliki efek samping yang beraneka ragam, salah satunya adalah efek hematologi akibat dari supresi pada sumsum tulang (pabrik sel darah).(Primadina, 2019)

Penelitian Hagiwara *et al* (2004) Paclitaxel dan docetaxel adalah obat kemoterapi baru dan efektif yang telah digunakan dalam pengobatan berbagai tumor. Meskipun paclitaxel dan docetaxel telah menunjukkan keefektifan klinis, keduanya dapat menyebabkan efek samping neurotoksik.

Penelitian Primadina (2019) dan Mijwel *et al* (2020) menyebutkan adanya efek kemoterapi terhadap hematology, termasuk trombositopenia (insiden menurunnya kadar trombosit pada darah). Efek toksik taxanes meliputi supresi sumsum tulang (terutama neutropenia), reaksi hipersensitivitas, reaksi kutaneus, retensi cairan, dan neurotoksisitas.

Berdasarkan paparan data dan informasi pada paragraf-paragraf sebelumnya, sehingga peneliti tertarik untuk mengidentifikasi lebih lanjut terkait hubungan PLR terhadap Respon NAC dengan menggunakan Regimen TAC (Taxan, Adriamycin, Cyclophosphamide).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan nilai PLR dengan Respon NAC berbasis TAC pada pasien Locally Advanced Breast Cancer?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara platelet lymphocyte ratio (PLR) terhadap respon NAC dengan regimen TAC pada pasien kanker payudara khususnya pasien Locally Advanced Breast Cancer (LABC).

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui nilai PLR pada pasien Locally Advanced Breast Cancer dengan kemoterapi neoadjuvan TAC.
- b. Menilai respon terapi pada pasien Locally Advanced Breast Cancer yang mendapat kemoterapi neoadjuvan TAC.

D. Manfaat Penelitian

1. Dalam Pengembangan Ilmu

- a. Mengetahui hubungan antara PLR terhadap respon kemoterapi neoadjuvan TAC pada pasien Locally Advanced Breast Cancer
- b. Mendapatkan hasil untuk menentukan apakah PLR dapat digunakan sebagai faktor prediktif dan prognostik terhadap respon kemoterapi neoadjuvan TAC pada pasien Locally Advanced Breast Cancer.

2. Dalam Pengembangan Penelitian

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan data atau informasi tambahan terhadap kemajuan terkait kemoterapi berbasis TAC.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendorong pengembangan strategi manajemen LABC berdasarkan respon biomarker.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Payudara dan LABC (Locally Advanced Breast Cancer)

1. Definisi

Kanker payudara dapat didefinisikan sebagai keadaan sel penyusun jaringan payudara yang telah kehilangan kemampuan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga terjadi proliferasi sel secara cepat dan tak terkendali (Sinaga and Ardayani, 2016). Pada INFODATIN (2016) mendefinisikan kanker payudara sebagai tumor ganas yang tersusun dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang secara tak terkendali sehingga dapat menyebar diantara jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian organ lain.

LABC (Locally Advanced Breast Cancer) didefinisikan kanker payudara yang telah tumbuh melampaui jaringan payudara tetapi belum menyebar ke organ jauh (metastasis). Menurut American Joint Committee on Cancer (AJCC), (LABC) didefinisikan kanker payudara stadium IIIB dan IIIC dalam sistem klasifikasi TNM (Tumor, Node, Metastasis) dan tidak dapat dioperasi secara radikal akibat keterlibatan jaringan sekitar atau kelenjar getah bening regional, tanpa adanya metastasis jauh.

Hingga saat ini kanker payudara masih menjadi jenis kanker paling sering terjadi pada wanita di negara berkembang dan menjadi penyebab kematian wanita ke-2 di Amerika Serikat (Avryna, Wahid and Fauzar, 2019). Data GLOBOCAN (2012) menunjukkan kanker payudara menjadi urutan kelima sebagai penyebab kematian akibat kanker secara keseluruhan (522.000 kematian) dan sementara itu menjadi penyebab kematian tersering pada populasi wanita di negara yang kurang berkembang (324.000 kematian). Pada

data GLOBOCAN (2018) menunjukkan bahwa terdapat 2.088.849 kasus baru kanker payudara di dunia pada semua umur dan jenis kelamin dengan angka kematian sebesar 626.679 jiwa , sedangkan di asia tenggara tercatat 137.514 kasus kanker payudara dengan angka kematian sebesar 50.935 jiwa. Di Indonesia, kejadian kanker payudara mengalami peningkatan pada 2013 dengan prevalensi tertinggi adalah Provinsi Jawa Tengah 11.511 dan Jawa Timur 9.688 (INFODATIN, 2016)

B. Pengobatan Kanker Payudara

Adapun jenis Pengobatan Kanker Payudara dibagi menjadi tiga, yaitu

1. Mastektomi

Mastektomi adalah suatu tindakan pembedahan onkologis pada keganasan payudara yaitu dengan mengangkat seluruh jaringan payudara yang terdiri dari seluruh stroma dan parenkhim payudara, areola dan puting susu serta kulit diatas tumornya disertai diseksi kelenjar getah bening aksila ipsilateral level I, II/III tanpa mengangkat muskulus pektoralis major dan minor (Hird *et al.*, 2009).

Adapun klasifikasi, tipe mastektomi menurut Kozier (2008) dikelompokan menjadi tiga, yaitu:

- a. Mastektomi radikal, yaitu pengangkatan seluruh payudara kulit otot pektoralis mayor dan minor, nodus limfe ketiak, kadang-kadang nodus limfe mammary internal atau supraklavikular.
- b. Mastektomi total (sederhana), yaitu mengangkat semua jaringan payudara tetapi kebanyakan nodus limfe dan otot dada tetap utuh.
- c. Prosedur terbatas (Lumpektomi) yaitu hanya beberapa jaringan sekitarnya diangkat.

2. Radioterapi

Radioterapi memanfaatkan radiasi pengion untuk membunuh sel kanker semaksimalnya dengan risiko kerusakan pada organ disekitarnya seminimalnya. Hasil diagnosa maupun kondisi klinis pasien menjadi pertimbangan yang utama dalam pengambilan keputusan mengenai pemberian radiasi yang akan dilakukan. Berdasarkan tekniknya, radioterapi diklasifikasikan menjadi 2 yaitu radioterapi eksternal (teleterapi) dan radioterapi internal (brakiterapi). Tujuan radioterapi secara umum dibedakan menjadi dua yaitu tujuan kuratif dan paliatif. Terapi radiasi kuratif adalah terapi utama yang diharapkan dapat membunuh tumor secara komplit. Terapi radiasi paliatif bertujuan memberikan kualitas hidup pasien di sisa umurnya dengan menghilangkan keluhan dan gejala penyakit. Untuk mencapai tujuan tersebut maka pada setiap instalasi radioterapi dilengkapi dengan Treatment Planning System (TPS) yang digunakan untuk merencanakan pemberian dosis pasien yang meliputi perencanaan jenis dan energi radiasi yang digunakan baik foton maupun elektron, teknik penyinaran dan jenis beam modifier misalnya Multileaf Collimator (MLC) maupun wedge yang bisa divariasikan pada beragam sudut bergantung dari jenis LINAC.

Berdasarkan penelitian Khotimah (2011) dijelaskan radioterapi merupakan suatu metode pengobatan penyakit kanker atau tumor yang menggunakan teknik penyinaran dari zat radioaktif maupun radiasi pengion lainnya. Tujuan radioterapi adalah untuk mendapatkan tingkat sitotoksik radiasi terhadap planning target volume pasien, dengan seminimal mungkin paparan (exposure) radiasi terhadap jaringan sehat dan di sekitarnya.

3. Kemoterapi

Kemoterapi adalah pemberian obat untuk membunuh sel kanker. Tidak seperti radiasi atau operasi yang bersifat local, kemoterapi merupakan terapi sistemik, yang berarti obat menyebar ke seluruh tubuh dan dapat mencapai sel kanker yang telah menyebar jauh atau metastase ke tempat lain (Rasjidi, 2007). Obat – obat anti kanker dapat digunakan sebagai terapi tunggal (active single parent), terapi kebanyakan berupa kombinasi karena dapat lebih meningkatkan potensi sitotoksik terhadap sel kanker. Selain itu sel-sel yang resisten terhadap salah satu obat mungkin sensitif terhadap obat lainnya.

Adapun penggunaan kemoterapi :

- a. Terapi adjuvant : kemoterapi yang diberikan sesudah operasi, dapat sendiri atau bersamaan dengan radiasi dan bertujuan untuk membunuh sel yang telah bermetastase.
- b. Terapi neoadjuvant : kemoterapi yang diberikan sebelum operasi untuk mengecilkan massa tumor, biasanya dikombinasi dengan radioterapi.
- c. Kemoterapi primer : digunakan sendiri dalam penatalaksanaan tumor, yang kemungkinan kecil untuk diobati dan kemoterapi digunakan hanya untuk mengontrol gejalanya.
- d. Kemoterapi induksi : digunakan sebagai terapi pertama
- e. Kemoterapi kombinasi : menggunakan dua atau lebih agen kemoterapi (Rasjidi, 2007).

Adapun cara pemberian kemoterapi:

- a. Pemberian per oral
- b. Pemberian secara intra muskulus
- c. Pemberian secara intravena
- d. Pemberian intra arteri jarang dilakukan.

Cara kerja kemoterapi, suatu sel normal akan berkembang mengikuti siklus pembelahan sel yang teratur. Beberapa sel akan membelah diri dan membentuk sel baru dan sel lain akan mati. Sel yang abnormal akan membelah diri dan berkembang secara tidak terkontrol yang pada akhirnya akan terjadi suatu masa yang dikenal sebagai tumor (Rasjidi, 2007).

C. Kemoterapi TAC

TAC (Taxan, Adriamycin, dan Cyclophosphamide) merupakan regimen kemoterapi yang dapat diberikan untuk kanker payudara lokal dengan risiko kekambuhan yang relatif tinggi. TAC adalah kombinasi dari (Taxan), Doksorubisin (Adriamisin) dan Siklofosfamid (Sitoxan). (LBBC, 2015)

TAC dapat digunakan untuk mengobati kanker payudara lokal yang memerlukan kemoterapi. Ini juga dapat digunakan untuk mengobati kanker payudara yang muncul kembali, tergantung pada pengobatan yang diterima sebelumnya. TAC dapat diberikan setelah pembedahan sebagai terapi tambahan , atau sebelum pembedahan sebagai terapi neoadjuvan. Ketiga obat tersebut biasanya diberikan melalui pembuluh darah pada hari pertama setiap siklus pengobatan, dilanjutkan dengan masa istirahat selama 20 hari, sehingga setiap siklus berlangsung selama 3 minggu. TAC biasanya diberikan selama enam siklus, dengan total waktu pengobatan rata-rata 18 minggu. (LBBC, 2015)

Docetaxel adalah sejenis obat kemoterapi yang juga disebut dengan taxane, Doxorubicin adalah disebut antrasiklin, Siklofosfamid adalah sejenis obat kemoterapi yang disebut agen alkilasi. Docetaxel bekerja dengan cara merusak struktur atau “kerangka” yang menopang sel kanker. Ini menghentikan sel kanker tumbuh dan membelah. Doxorubicin merusak DNA di dalam sel kanker. Kerusakan tersebut menghentikan pembelahan sel, yang menyebabkan kematian. Siklofosfamid

menempel dan merusak DNA sel kanker saat berada dalam fase istirahat (tidak membelah). Setelah DNA mereka rusak, sel tidak dapat terus membelah dan pertumbuhannya melambat atau terhenti. (LBBC, 2015)

Taxanes (paclitaxel, docetaxel) adalah di antaranya agen antineoplastik paling berguna yang saat ini digunakan oleh ahli onkologi. Obat-obatan tersebut umumnya digunakan untuk sejumlah tumor padat termasuk kanker payudara, ovarium, dan paru-paru. Baik paclitaxel dan docetaxel pada umumnya telah ditetapkan. Namun, ketika digunakan sebagai agen tunggal atau dalam kombinasi dengan agen antineoplastik lainnya, taxane dapat menyebabkan toksisitas. (Rowinsky *et al.*, 1993; Kuroi *et al.*, 2003; Markman, 2003)

Adapun efek samping obat yang berbeda memiliki efek samping yang berbeda pula. Anda mungkin tidak mengalami semua efek samping yang berkaitan dengan setiap obat dari terapi kombinasi. Efek samping yang umum dari TAC meliputi (LBBC, 2015):

1. Peningkatan risiko infeksi
2. Jumlah sel darah merah dan putih yang rendah
3. Kelelahan
4. Kehilangan selera makan
5. Rambut rontok
6. Luka di mulut
7. Peningkatan risiko sengatan matahari
8. Gejala menopause
9. Iritasi kandung kemih
10. Nyeri sendi dan otot
11. Demam dan menggigil

12. Neuropati , mati rasa atau kesemutan pada tangan dan
13. ahan kuku dan kulit
14. Diare
15. Iritasi mata

Efek samping yang kurang umum meliputi:

1. Perubahan hati
2. Leukemia, kanker darah
3. Batuk atau kesulitan bernapas

D. Respons Klinis Kemoterapi TAC

Kemoterapi menggunakan obat antikanker yang membunuh atau menonaktifkan sel kanker di payudara atau tempat lain. Obat antikanker dapat diberikan secara intravena (disuntikkan ke pembuluh darah) atau secara oral (mulut), melalui port-a-catch (dimasukkan ke dalam kulit dada).(Devi and Sharma, 2020)Pemantauan respon klinis dapat dinilai minimal 4 minggu setelah menyelesaikan terapi.

Penilaian respon kemoterapi menurut Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) ada empat kriteria yaitu :

1. Complete Response (CR) → Lesi target : Hilangnya semua lesi target yang terukur. Lesi non-target: Tidak ada bukti penyakit residual. Durasi: Harus bertahan minimal 4 minggu untuk dianggap CR.
2. Partial Response (PR) → Lesi target : Pengurangan sekurang-kurangnya 30% dari total diameter sum lesi target dibandingkan dengan baseline. Lesi non-target : Tidak ada perkembangan lesi baru atau pembesaran lesi non-target yang signifikan.
3. Stable Disease (SD) → Lesi target : Tidak ada pengurangan ukuran yang

memenuhi kriteria PR ($\geq 30\%$) atau peningkatan ukuran yang memenuhi kriteria PD ($\geq 20\%$). Lesi non-target : Tidak ada perubahan signifikan. SD menunjukkan kondisi yang tidak berkembang tetapi juga tidak menunjukkan perbaikan klinis yang signifikan.

4. Progressive Disease (PD) → Lesi target : Peningkatan ukuran sebesar 20% atau lebih dari diameter sum lesi target terendah yang diukur selama terapi (nadir) dan peningkatan absolut sebesar ≥ 5 mm. Lesi non-target : Munculnya lesi baru atau progresi lesi non-target yang ada. PD menunjukkan terapi tidak efektif, dan tumor berkembang (Eisenhauer *et al.*, 2009).

Tingkat respon lengkap patologis (pCR) pada payudara setelah kemoterapi pra operasi telah terbukti berkorelasi dengan kelangsungan hidup. (O'Regan *et al.*, 2005) Kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS) dan kelangsungan hidup keseluruhan (OS) dalam uji coba ini meningkat secara signifikan pada pasien yang mencapai pCR setelah 4 siklus AC, dibandingkan dengan pasien yang menderita kanker payudara invasif pada saat operasi (Wolmark *et al.*, 2001).

Respon klinis pada sebuah penelitian didapatkan hasil kemoterapi neoadjuvant pada respon positif sebesar 34,8% (CR 26,1% dan PR 8,7%) dan kemoterapi concurrent 47,8% (CR 32,6% dan PR 15,2%). Respon negatif pada kelompok neoadjuvant sebesar 15,2% dan kelompok concurrent 2,2%. Pada penelitian ini didapatkan bahwa jenis kemoterapi berhubungan secara bermakna terhadap respon terapi (Trimonika, Yusmawan and Marliyawati, 2018).

Pemanfaatan didasarkan pada terapi taxane (terutama docetaxel) terbatas karena toksisitas hematologis, hipersensitivitas dan neurotoksisitas kumulatif untuk pasien. Kedua taxanes menyebabkan toksisitas hematologis, terutama neutropenia, terapi profilaksis dengan faktor penstimulasi koloni granulosit dapat mengurangi

kejadian dari efek samping ini. (De Iuliis *et al.*, 2015) Efek kemoterapi dengan taxane dapat menyebabkan myelosupresi, atau supresi sumsum tulang, menurunkan kemampuan sumsum tulang untuk memproduksi sel darah, mengakibatkan berkurangnya sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit) dan trombosit (trombosit), (Wang, Probin and Zhou, 2006)

Penurunan sel darah merah yang sehat (dibawah 37% sampai 47% atau hemoglobin di bawah 12-16g/dl) untuk membawa oksigen yang cukup ke tubuh. Tingkat penurunan neutrofil (dibawah 2500-8000 per mm^3) adalah disebut neutropenia, menyebabkan peningkatan kemungkinan infeksi. Pengurangan trombosit (dibawah 150.000 trombosit per mm^3) disebut trombositopenia (CIT), yang menyebabkan perdarahan gastrointestinal, perdarahan hidung. (Devi and Sharma, 2020)

Hasil penelitian Zhang *et al* (2023) menyebutkan bahwa pasca kemoterapi dengan salah satu rejimennya adalah taxane menunjukkan Pasien yang mengalami trombositopenia serius memiliki prognosis jangka panjang yang lebih buruk, sedangkan perbedaan tingkat kelangsungan hidup jangka pendeknya kecil. Rejimen kemoterapi gemcitabine dan platinum, 5-fluorouracil dan platinum, taxane dan platinum, konsentrasi ion kalium serum, kadar dehidrogenase laktat serum, jumlah trombosit, jumlah sel darah merah, dan perkiraan laju filtrasi glomerulus adalah prediktor CIT yang serius. (Zhang *et al.*, 2023) Trombositopenia yang diinduksi kemoterapi (CIT), yang memiliki biaya tinggi, menyebabkan pengurangan, penundaan, perubahan, atau penghentian dosis kemoterapi. Jumlah trombosit $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$ meningkatkan kemungkinan perdarahan besar. (Eltong *et al.*, 2003; Kilpatrick *et al.*, 2021)

Sebuah teori Markman dan didukung oleh penelitian Starlinger *et al*

(2011) menyebutkan bahwa taxanes paclitaxel dan docetaxel terbukti menginduksi neutropenia berat tetapi sedikit toksisitas terhadap trombosit darah. (Markman, 2003; Starlinger *et al.*, 2011). Menariknya, dua penelitian lainnya dengan pasien kanker melaporkan stabil atau bahkan meningkatkan jumlah monosit dalam terapi kombinasi taxane dengan neutropenia substansial. (Tong *et al.*, 2000; Brignone *et al.*, 2010)

E. Definisi Trombosit

Trombosit atau keping darah adalah fragmen sitoplasmik tanpa inti berdiameter 2-4 μ m berbentuk cakram bikonveks yang terbentuk dalam sumsum tulang. Produksi trombosit berada dibawah kontrol zat humoral yang dikenal sebagai trombopoietin. Trombosit dihasilkan dari pecahan fragmen megakariosit dengan setiap megakariosit menghasilkan 3000- 4000 trombosit. Setelah trombosit matur dan keluar dari sumsum tulang sekitar 70% dari keseluruhan trombosit terdapat di sirkulasi dan sisanya terdapat di limfa. (Sherwood, Klandorf and Yancey, 2012) Trombosit diaktifkan setelah kontak dengan permukaan dinding endotelia. Jumlah trombosit normal dalam tubuh orang dewasa normal 150.000 – 400.000 trombosit per mikro-liter darah. Masa hidup trombosit hanya berlangsung sekitar 5 – 9 hari di dalam darah. Trombosit yang tua dan rusak akan dikeluarkan dari aliran darah oleh organ limpa, kemudian digantikan oleh trombosit baru. (Durachim A and Dewi, 2018)

Fungsi utama trombosit berperan dalam proses pembekuan darah. Bila terdapat luka, trombosit akan berkumpul karena adanya rangsangan kolagen yang terbuka sehingga trombosit akan menuju luka kemudian memicu pembuluh darah untuk vasokonstriksi dan memicu pembentukan benang-benang fibrin. Benang-

benang fibrin tersebut akan membentuk formasi seperti jaring-jaring yang akan menutupi daerah luka sehingga menghentikan perdarah aktif yang terjadi pada luka. Selain itu, ternyata trombosit juga mempunyai peran dalam melawan infeksi virus dan bakteri dengan memakan virus dan bakteri yang masuk dalam tubuh kemudian dengan bantuan sel-sel kekebalan tubuh lainnya menghancurkan virus dan bakteri di dalam trombosit tersebut. (Durachim A and Dewi, 2018)

Dengan sifat trombosit yang mudah pecah dan bergumpal bila ada suatu gangguan, trombosit juga mempunyai peran dalam pembentukan plak dalam pembuluh darah. Plak tersebut justru dapat menjadi hambatan aliran darah, yang seringkali terjadi di dalam pembuluh darah jantung maupun otak. Gangguan tersebut dapat memicu terjadinya stroke dan serangan jantung. Oleh karena itu, pada pasien-pasien dengan stroke dan serangan jantung diberikan obat-obatan (anti-platelet) supaya trombosit tidak terlalu mudah bergumpal dan membentuk plak di pembuluh darah. Pembentukan sumbat mekanik atau pembentukan platelet plug selama respons homeostasis normal terhadap cedera vascular sebagai respon untuk menghentikan perdarahan dengan cara mengurangi derasnya aliran darah yang keluar. Tanpa peran trombosit, atau jika jumlah trombosit kurang dari $20.000/\text{mm}^3$ akan menyebabkan perdarahan spontan yang serius. Reaksi trombosit berupa adhesi, sekresi, agregasi, dan fusi serta aktivitas proagulannya sangat penting untuk menjalankan fungsi trombosit secara optimal. (Durachim A and Dewi, 2018)

Menurut Kiswari (2014) fungsi utama trombosit atau platelet adalah untuk pembekuan darah. Konsep dasar pembekuan darah merupakan suatu proses reaksi kimia yang melibatkan protein plasma, fosfolipid dan ion kalsium. Ketika pembuluh darah luka atau bocor, maka tubuh akan melakukan 3 mekanisme utama untuk menghentikan perdarahan yang sedang berlangsung, yaitu :

1. Melakukan konstriksi
2. Aktivasi trombosit
3. Aktivasi komponen pembekuan darah lain dalam plasma darah.

Jika terjadi luka atau jaringan robek, maka komponen cairan yang ada di dalam jaringan akan keluar, seperti serotonin. Serotonin ini yang akan merangsang pembuluh darah untuk melakukan penyempitan yang disebut dengan vasokonstriksi. (Durachim A and Dewi, 2018) Adapun Klasifikasi Trombosit adalah sebagai berikut:

Menurut Durachim dan Dewi (2018) kadar trombosit diklasifikasikan menjadi 3 rentang yaitu :

Kadar Trombosit	Keterangan
< 150.000/ mm ³	Rendah
150.000- 400.000/mm ³	Normal
> 400.000/mm ³	Tinggi

Sumber : Durachim dan Dewi (2018)

F. Trombosit pada Kanker Payudara

Trombositopenia umum terjadi pada pasien kanker. Meski bisa disebabkan oleh proses penyakit yang mendasarinya sendiri, paling sering merupakan akibat dari kemoterapi myelosupresif. Risiko trombositopenia akibat kemoterapi (CIT) bervariasi menurut jenis kanker dan rejimen kemoterapi yang digunakan. Dalam studi kohort retrospektif terhadap lebih dari 47.000 pasien kanker dewasa yang diobati dengan kemoterapi di klinik onkologi rawat jalan di Amerika Serikat (AS), prevalensi trombositopenia (jumlah trombosit $\leq 100 \times 10^9/L$) pada semua pasien kanker di semua rejimen kemoterapi adalah 21 % dan berkisar dari 8% pada pasien yang diobati dengan rejimen berbasis taxane (Kilpatrick *et al.*, 2021).

Jumlah trombosit yang lebih rendah mungkin mencerminkan disfungsi sumsum tulang dan oleh karena itu dapat dikaitkan dengan leukopenia secara

bersamaan, namun hal ini tidak diamati dalam kohort validasi dan harus ditafsirkan dengan hati-hati. Morbiditas akibat komplikasi neutropenia Hal ini mempengaruhi kualitas hidup pasien, menimbulkan biaya yang besar, dan bahkan dapat mengancam hasil pengobatan kanker jika jadwal pengobatan ditunda karena infeksi.(Furuholm *et al.*, 2021)

G. Definisi Limfosit

Limfosit adalah salah satu jenis sel darah putih yang diproduksi oleh sel induk pada sumsum tulang. Sel darah putih ini dapat ditemukan di dalam darah dan sistem limfatik, seperti amandel, kelenjar timus, limpa, dan kelenjar getah bening. Fungsi limfosit adalah untuk mengoptimalkan kerja sistem imun dalam melindungi tubuh dari serangan berbagai penyakit. Sel darah putih tersebut akan bekerja dengan memproduksi antibodi untuk menyerang virus, bakteri, racun, hingga sel kanker yang berada di dalam tubuh.

Berdasarkan fungsinya, sel limfosit dibedakan menjadi dua jenis, yaitu limfosit T dan limfosit B. Berikut masing-masing penjelasannya.

1. Limfosit T atau sel T merupakan jenis limfosit yang bertugas untuk mengontrol respons sistem kekebalan tubuh terhadap serangan virus, bakteri ataupun zat asing lainnya di dalam tubuh. Dalam menjalankan fungsinya, limfosit T dibedakan menjadi beberapa jenis, yaitu:
 - a. Sel T pembunuh (sitotoksik), yaitu limfosit T yang menempel pada antigen dari sel yang abnormal atau sudah terinfeksi. Lalu, limfosit T ini akan membunuh sel yang terinfeksi tersebut dengan membuat lubang dan memasukkan enzim ke dalam membran selnya.
 - b. Sel T pembantu (*helper*), yaitu limfosit T yang bertugas membantu sel limfosit lainnya untuk melawan infeksi.

- c. Sel T pengatur (*suppressor*/penekan), yaitu limfosit T yang memproduksi zat untuk membantu mengakhiri respons sistem imun tubuh terhadap serangan zat asing.
2. Limfosit B atau sel B adalah jenis limfosit yang berfungsi memproduksi antibodi untuk melawan infeksi virus, bakteri, ataupun zat asing di dalam tubuh. Limfosit B memiliki reseptor pada permukaannya yang menjadi tempat menempelnya antigen virus atau bakteri. Sel darah putih ini akan merespons antigen melalui dua cara, yaitu:
 - a. Sel efektor, yaitu sel limfosit yang akan aktif apabila menemukan virus, bakteri, atau zat asing di dalam tubuh. Sel ini juga akan bekerja dengan melawan infeksi tersebut secara langsung.
 - b. Sel memori, yaitu sel limfosit yang bertugas mengingat penyebab infeksi yang pernah menyerang tubuh. Dengan begitu, apabila penyebab infeksi tersebut datang kembali, sistem imun tubuh dapat merespons dan melawannya lebih cepat

H. Limfosit pada Kanker Payudara

Limfosit memainkan peran penting dalam kekebalan tumor, seperti kematian sel sitotoksik, proliferasi sel tumor dan penghambatan migrasi, dll (Greten and Grivennikov, 2019). Penurunan jumlah limfosit dianggap sebagai penyebab rendahnya respon imun tubuh terhadap tumor, yang menyebabkan perkembangan tumor dan metastasis (Demaria and Vivier, 2020). Selain itu, hubungan antara limfositopenia dan penurunan kelangsungan hidup secara keseluruhan telah ditunjukkan dalam beberapa penelitian prospektif, seperti kanker payudara metastatik dan limfoma non-Hodgkin (Sang *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2020).

Jumlah limfosit yang rendah mungkin mengindikasikan fungsi kekebalan tubuh yang buruk. Penurunan fungsi imun akan menyebabkan melemahnya fungsi kontrol pertumbuhan jaringan tumor, sehingga mengakibatkan prognosis yang buruk (Lin *et al.*, 2020; Paijens *et al.*, 2021). Dengan demikian, respon imun terhadap kanker bergantung pada limfosit, dan tingginya tingkat makrofag terkait tumor dari monosit secara signifikan berhubungan dengan agresivitas dan hasil akhir tumor. LMR yang diperoleh dengan menggabungkan kedua parameter ini dapat secara efektif mencerminkan status kekebalan tubuh dan tingkat perkembangan tumor. Jumlah limfosit yang rendah dan jumlah monosit yang tinggi dapat mencerminkan kurangnya kekebalan anti tumor dan peningkatan beban tumor (Meng *et al.*, 2022).

Peripheral blood lymphocyte-monocyte ratio (LMR) sebelum kemoterapi neoadjuvan berhubungan signifikan dengan respon lengkap patologis dan prognosis pasien kanker payudara. Karena pasien kanker payudara memiliki prognosis yang lebih baik dan siklus kelangsungan hidup yang lebih lama setelah pengobatan sistematis. Menurut jumlah sel inflamasi dalam darah tepi, peneliti sebelumnya menetapkan beberapa indikator gabungan (Yu *et al.*, 2018) dan menggunakannya sebagai parameter yang relevan untuk mengevaluasi respon inflamasi sistemik. Diantaranya, rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) dan rasio trombosit terhadap limfosit (PLR) telah dilaporkan sebagai faktor prognostik berbagai jenis kanker (Khandia and Munjal, 2020).

PLR didefinisikan sebagai jumlah trombosit absolut dibagi dengan jumlah limfosit absolut, dan juga dikategorikan menjadi dua kelompok (<150 dan ≥ 150) (Sato, Tsubosa and Kawano, 2012). PLR dianggap sebagai penanda prognostik untuk kanker lambung, kanker ovarium, kanker kolorektal, kanker saluran empedu dan juga kanker lainnya (Feng, Huang and Chen, 2014). Pada kanker payudara, sebuah

penelitian mengidentifikasi bahwa pasien dengan NLR dan PLR tinggi yang persisten setelah pengobatan awal memiliki prognosis yang jauh lebih buruk dalam hal metastasis lanjut. Oleh karena itu, hasil ini menunjukkan bahwa NLR dan PLR lebih berguna dalam memprediksi prognosis pasca pengobatan (Kim *et al.*, 2020).