

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Kanker

a. Definisi

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal yang tidak terkendali dan dapat menyebabkan kematian jika tidak segera diatasi (*American Cancer Society*, 2024a). Kanker adalah penyakit yang terjadi karena beberapa sel tumbuh abnormal secara cepat dan bermetastasis ke bagian tubuh lainnya (*National Cancer Institute*, 2021).

b. Klasifikasi Kanker

Secara histologis, kanker diklasifikasikan menjadi enam kategori utama yaitu (WHO, 2013):

1) Karsinoma

Karsinoma merupakan jenis kanker yang berasal dari sel epitel. Jaringan ini terdapat pada kulit, saluran pencernaan, organ dalam, dan lokasi lainnya. Karsinoma dibagi menjadi dua sub tipe yaitu adenokarsinoma yang berkembang dalam organ atau kelenjar, serta karsinoma sel skuamosa yang berasal dari epitel skuamosa.

2) Sarkoma

Sarkoma adalah jenis kanker yang berasal dari otot, jaringan adiposa, dan tulang.

3) Myeloma

Myeloma adalah jenis kanker yang berasal dari sel plasma sumsum tulang.

4) Leukemia

Leukemia merupakan jenis kanker yang berasal dari sel darah putih yang tidak sempurna.

5) Limfoma

Limfoma adalah jenis kanker yang berkembang dalam kelenjar atau nodus sistem limfatik yaitu jaringan pembuluh darah, nodus, dan organ seperti limpa dan timus.

6) Campuran.

c. Faktor Risiko Kanker

Penyebab utama kanker belum diketahui secara pasti, tetapi terdapat beberapa faktor yang berpotensi menyebabkan kanker. Faktor yang dapat dimodifikasi yaitu kebiasaan merokok dan *overweight* atau obesitas, sedangkan faktor yang tidak dapat dimodifikasi meliputi usia dan mutasi genetik (*American Cancer Society*, 2024a). Usia merupakan salah satu faktor risiko penyebab kanker yang tidak dapat dimodifikasi. Seiring bertambahnya usia, tubuh mengalami inflamasi kronis dan akumulasi kerusakan seluler

yang berpotensi pada perkembangan kanker. Selain itu, bertambahnya usia sering dikaitkan dengan penurunan fungsi sistem imunitas sehingga tubuh menjadi kurang efektif mendeteksi dan menghancurkan sel kanker (Montégut *et al.*, 2024).

Lingkungan turut berperan dalam risiko dan perkembangan kanker. Zat karsinogen yang berasal dari lingkungan dapat memicu perubahan genetik yang mengakibatkan kanker. Karsinogen merupakan suatu zat yang dapat memicu pertumbuhan sel kanker yang terdiri dari bahan kimia, radiasi, dan mikroba (Kumar *et al.*, 2015). Berikut contoh zat karsinogenik yang dapat menyebabkan kanker:

1) Bahan Kimia

Berbagai senyawa kimia seperti Pyren, Chrysene, Benzo(a)anthracene, dan Benzo(b)fluoranthene merupakan senyawa yang termasuk ke dalam golongan karsinogenik yang dihasilkan dari produk makanan dengan suhu tinggi seperti sate, ayam bakar, ikan bakar, dan abon (Saputro *et al.*, 2021). Selain itu, benzo(a)pyrene yang dihasilkan dari asap rokok diketahui dapat menyebabkan kanker paru-paru. Zat karsinogenik lainnya seperti β -naphthylamine dapat mengakibatkan kanker kandung kemih, terutama pada pekerja yang terpapar oleh zat warna anilin dan industri karet (Kumar *et al.*, 2015). Selain itu, terdapat juga aflatoxin yang dihasilkan oleh jamur *Aspergillus flavus* dan

Aspergillus parasiticus. Aflatoxin dimetabolisme di liver menjadi senyawa aktif yang menyebabkan mutasi DNA dan meningkatkan risiko kanker liver (Digambiro dan Parwanto, 2024).

2) Radiasi

Radiasi dapat menyebabkan kerusakan DNA melalui pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Radiasi sinar ultraviolet (UV) dapat menyebabkan mutasi pada DNA selama replikasi, sedangkan sinar X dan sinar gamma dapat menyebabkan kerusakan DNA melalui pemutusan rantai untai ganda DNA. Kerusakan DNA yang tidak diperbaiki dapat menyebabkan transformasi sel menjadi sel kanker (Digambiro dan Parwanto, 2024).

3) Mikroba

Beberapa virus dan bakteri yang dapat menyebabkan kanker adalah sebagai berikut (Kumar *et al.*, 2015):

- a) *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), yakni virus yang menyebabkan kanker darah.
- b) *Human Papilloma Virus* (HPV), yakni virus yang menyebabkan kanker serviks.
- c) Virus Epstein-Barr, yakni virus yang menyebabkan kanker nasofaring.

- d) Virus Hepatitis B dan C, yakni virus yang menyebabkan kanker hati.

d. Patofisiologi

Patofisiologi kanker terdiri dari beberapa tahap yakni sebagai berikut (Jones, 2023):

1) Inisiasi

Tahap inisiasi merupakan tahap terjadinya mutasi pada DNA sel yang menyebabkan aktivasi onkogen (gen yang mendorong pertumbuhan sel kanker) serta terjadinya inaktivasi gen penekan tumor (gen yang menghambat pertumbuhan sel kanker).

2) Promosi

Tahap promosi merupakan tahap terjadinya sel-sel yang bermutasi dirangsang untuk melakukan pembelahan dengan sangat cepat menjadi sekumpulan sel abnormal.

3) Progresi

Tahap progresi merupakan tahap terjadinya sel abnormal terus mengalami pertumbuhan dan pembelahan dengan cepat, lalu menyerang jaringan di sekitarnya dan dapat bermetastasis ke bagian tubuh lain melalui pembuluh darah atau sistem limfatik.

e. Stadium Kanker

Menurut *American Joint Committee on Cancer* (2017), stadium kanker merupakan tingkatan yang menggambarkan

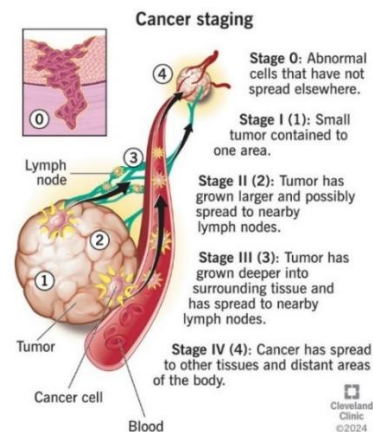
seberapa jauh kanker menyerang tubuh individu. Penentuan stadium kanker biasanya menggunakan sistem TNM, yaitu:

- 1) T (Tumor): menggambarkan tumor primer yaitu asal muasal kanker.
- 2) N (Nodus): menggambarkan apakah kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening di dekatnya.
- 3) M (Metastasis): menggambarkan apakah kanker telah bermetastasis ke bagian tubuh yang jauh.

Berdasarkan sistem TNM tersebut, stadium kanker dibagi dalam beberapa tingkatan yaitu (*National Cancer Institute, 2022a*):

- 1) Stadium 0: sel abnormal sudah muncul tetapi belum menyebar ke tempat lain.
- 2) Stadium I: kanker berukuran kecil telah ditemukan tetapi belum menyebar ke kelenjar getah bening.
- 3) Stadium II: ukuran kanker lebih besar dari stadium satu dan mungkin menyebar ke kelenjar getah bening regional.
- 4) Stadium III: kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening dan ukuran kanker sudah meningkat.
- 5) Stadium IV: kanker bermetastasis ke jaringan atau organ lain.

Selain dengan sistem angka, stadium kanker juga sering menggunakan huruf setelah angka pertama untuk memberikan penjelasan yang lebih mendalam tentang stadium kanker. Misalnya, kanker prostat stadium II dapat dibagi menjadi IIA, IIB, dan IIC.



Gambar 2. 1 Stadium Kanker
Sumber: (Cleveland Clinic, 2024)

f. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis kanker dapat berbeda tergantung pada jenis kanker yang dialami. Akan tetapi, terdapat beberapa manifestasi klinis yang umum terjadi yaitu (Cancer Research UK, 2022):

- 1) Terdapat benjolan atau pembengkakan di bagian tubuh.
- 2) Demam tinggi dan keringat malam berlebihan.
- 3) Kelelahan yang tidak dapat hilang dengan istirahat.
- 4) Pendarahan atau memar. Pendarahan dapat terjadi pada urin, tinja, ataupun saat batuk.
- 5) Rasa nyeri yang terus menerus terjadi.
- 6) Penurunan berat badan secara signifikan.

g. Penatalaksanaan Kanker

1) Tatalaksana Medis

Menurut *National Cancer Institute* (2024b), tatalaksana medis kanker dapat berbeda satu sama lain tergantung pada jenis

dan stadium kanker yang dialami. Jenis-jenis pengobatan kanker yaitu:

a) Pengangkatan melalui pembedahan

Pembedahan adalah salah satu pengobatan kanker dengan mengangkat kanker dari tubuh. Jenis pembedahan dapat berbeda satu sama lain bergantung pada tujuan operasi, lokasi tubuh yang perlu dioperasi, dan jumlah jaringan yang akan diangkat.

b) Kemoterapi

Kemoterapi merupakan penatalaksanaan kanker menggunakan obat sitotoksik yang bertujuan untuk menghentikan atau memperlambat pertumbuhan sel kanker yang tumbuh dan membelah dengan cepat.

c) Radioterapi

Radioterapi adalah pengobatan kanker menggunakan dosis radiasi tinggi untuk merusak DNA sel kanker. Efek radioterapi tidak bersifat instan, tetapi diperlukan waktu berhari-hari bahkan berminggu-minggu sebelum DNA rusak sepenuhnya hingga sel kanker mati.

d) Imunoterapi

Imunoterapi adalah pengobatan kanker dengan cara merangsang sistem imunitas agar mampu mengenali dan

menghancurkan sel kanker yang biasanya mampu menghindari deteksi sistem imun.

e) Terapi hormon

Terapi hormon adalah pengobatan kanker dengan cara menggunakan hormon untuk memperlambat atau menghentikan pertumbuhan kanker. Terapi hormon terbagi menjadi dua kategori utama yaitu terapi yang menghambat kemampuan tubuh untuk menghasilkan hormon tertentu dan terapi yang mengganggu efek hormon terhadap sel kanker.

f) Terapi fotodinamik

Terapi fotodinamik merupakan pengobatan kanker menggunakan fotosensitizer yakni senyawa yang diinjeksikan ke dalam tubuh, lalu diaktifkan oleh cahaya dengan panjang gelombang tertentu. Aktivasi ini menghasilkan oksigen reaktif yang dapat merusak sel di sekitarnya, termasuk sel kanker.

g) Transplantasi sel punca

Transplantasi sel punca adalah pengobatan kanker untuk memulihkan sel punca yang telah rusak akibat kemoterapi atau radioterapi dengan dosis yang tinggi, atau kerusakan sel punca karena kelainan darah atau autoimun.

h) Hipertermia

Hipertermia merupakan salah satu metode pengobatan kanker yang memanfaatkan panas bersuhu sekitar 113°F untuk menghancurkan atau merusak sel kanker, dengan dampak minimal atau tanpa merusak jaringan normal di sekitarnya.

2) Tatalaksana Gizi

Menurut ESPEN (2021), tatalaksana gizi pada pasien kanker sebaiknya dimulai pada saat pasien belum mengalami malnutrisi berat. Bentuk dukungan gizi pertama yang dapat diberikan berupa konseling gizi dengan tujuan untuk membantu mengelola gejala serta mendorong asupan makanan dan cairan yang tinggi energi, protein, dan antioksidan untuk mempertahankan atau meningkatkan status gizi pasien. Penggunaan *Oral Nutritional Supplement* (ONS) direkomendasikan jika pasien tidak dapat makan dengan cukup (misalnya kurang dari 50% kebutuhan selama lebih dari satu minggu atau hanya 50-75% dari kebutuhan selama lebih dari dua minggu). Selain itu, direkomendasikan juga *enteral nutrition* jika asupan oral tetap tidak adekuat meskipun telah dilakukan intervensi gizi konseling dan ONS. Pemberian *parenteral nutrition* direkomendasikan apabila *enteral nutrition* tidak mencukupi atau tidak memungkinkan.

Kebutuhan zat gizi pada pasien kanker mengacu pada pedoman yang dikeluarkan oleh ESPEN (2021) yaitu sebagai berikut:

- a) Kebutuhan energi total: 25-30 kkal/kg BB/hari
- b) Kebutuhan protein: 1-1,5 g/kg BB/hari
- c) Kebutuhan lemak: 25-30% dari kebutuhan energi total.

Akan tetapi, pada pasien kanker yang mengalami penurunan berat badan dengan resistensi insulin, direkomendasikan untuk meningkatkan rasio energi dari lemak dibandingkan dengan energi dari karbohidrat.

- d) Kebutuhan karbohidrat: dihitung menggunakan metode *by difference* yakni sisa energi setelah dikurangi dari protein dan lemak.

2. Kemoterapi

a. Definisi

Kemoterapi merupakan salah satu pengobatan kanker yang bertujuan untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker dengan cara membunuh atau menghambat proses pembelahan sel tersebut. Pengobatan kemoterapi dapat diberikan sendiri atau bersamaan dengan pengobatan lain seperti pembedahan, radioterapi, atau terapi lainnya (*National Cancer Institute, 2024a*). Kemoterapi merupakan pengobatan kanker tertinggi kedua yang banyak diaplikasikan di Indonesia setelah pembedahan (Kemenkes RI, 2023).

b. Jenis Kemoterapi

Kemoterapi yang dapat diberikan kepada pasien kanker dibagi menjadi 3 jenis sebagai berikut (*National Cancer Institute, 2022b*):

1) Kemoterapi Adjuvant

Kemoterapi adjuvant adalah jenis pengobatan tambahan setelah prosedur medis utama, seperti pembedahan atau radioterapi. Tujuan kemoterapi adjuvant adalah untuk menghilangkan sisa sel kanker yang masih ada di dalam tubuh.

2) Kemoterapi Neoadjuvant

Kemoterapi neoadjuvant adalah jenis kemoterapi yang diberikan sebelum intervensi medis utama, seperti pembedahan atau radiasi. Tujuan dari tindakan ini adalah untuk mengurangi ukuran massa kanker sehingga memudahkan ketika operasi atau radioterapi.

3) Kemoterapi Paliatif

Kemoterapi paliatif adalah jenis kemoterapi yang bertujuan meningkatkan kualitas hidup pasien meskipun pada akhirnya tidak memberikan kesembuhan yaitu dengan cara mengendalikan pertumbuhan kanker yang sudah bermetastasis sehingga gejala yang dirasakan pasien dapat berkurang.

c. Rute Pemberian Kemoterapi

Kemoterapi dapat diberikan melalui beberapa cara, yaitu sebagai berikut (*National Cancer Institute, 2018*):

- 1) Injeksi intramuskular/ intrasubkutan: kemoterapi disuntikkan ke dalam otot (intramuskular) atau jaringan lemak di bawah kulit (intrasubkutan). Lokasi injeksi yang umum meliputi otot deltoid, rektus femoris, dorsogluteal, ventrogluteal, dan vastus lateralis.
- 2) Intra-arterial (IA): kemoterapi diberikan langsung melalui arteri.
- 3) Intraperitoneal (IP): kemoterapi diberikan langsung melalui organ peritoneal, seperti lambung, usus, dan liver.
- 4) Intrathecal (IT): kemoterapi disuntikkan ke dalam ruang berisi cairan serebrospinal yang terdapat pada otak dan sumsum tulang belakang.
- 5) Intravena (IV): kemoterapi diberikan melalui vena sentral atau vena perifer. Metode ini merupakan paling umum digunakan karena efisien mendistribusikan obat ke seluruh tubuh.
- 6) Topikal: kemoterapi diberikan melalui bentuk salep atau krim yang dioleskan pada kulit.
- 7) Oral: kemoterapi diberikan dalam bentuk tablet, kapsul, atau cairan yang dikonsumsi secara oral.

d. Cara Kerja Kemoterapi

Menurut Sun *et al.* (2021), cara kerja kemoterapi berkaitan dengan siklus sel. Siklus sel memiliki beberapa *checkpoint* untuk memastikan bahwa sel tidak mengalami abnormalitas dan dapat melanjutkan ke tahap pembelahan selanjutnya tanpa adanya kerusakan genetik. *Checkpoint* tersebut berada pada fase G1, G2,

dan fase M. Siklus sel memiliki empat fase, yaitu (*National Human Genome Research Institute, 2025*):

- 1) Fase G1, yaitu fase sel melakukan sintesis protein dan pertumbuhan sel sebelum replikasi DNA.
- 2) Fase S, yaitu fase terjadinya sintesis DNA. Agen kemoterapi umumnya bekerja pada fase ini.
- 3) Fase G2, yaitu fase persiapan sel untuk masuk ke fase M.
- 4) Fase M, yaitu fase mitosis atau pembelahan sel yang terdiri dari:
 - a) Profase, merupakan fase terjadinya kromatin yang telah mengalami replikasi selama fase S menjadi kromosom yang terlihat. Setiap kromosom terdiri dari dua kromatid yang identik.
 - b) Metafase, yaitu fase kromosom berbaris di tengah sel dan berikatan dengan *spindle mitotic* yang terdiri dari mikrotubulus.
 - c) Anafase, yaitu fase *spindle mitotic* menarik kromatid menuju arah yang berlawanan.
 - d) Telofase, yaitu fase pembelahan inti sel dan sitoplasma.

Berdasarkan mekanisme kerja pada tingkat molekuler yang berkaitan dengan siklus sel, obat kemoterapi dibagi menjadi empat golongan sebagai berikut (*Sun et al., 2021*):

- 1) *Alkalating agents* dan cisplatin, berpengaruh terhadap fase G1 dan fase S di siklus sel. Agen kemoterapi ini berikatan dengan

nukleotida guanin yang menyebabkan *crosslink* pada DNA *strands*. Akibatnya, sel tidak dapat melakukan replikasi DNA dengan sempurna. Ketika hal tersebut terjadi, terdapat dua kemungkinan yaitu sel akan mengalami perbaikan/DNA *repair* atau sel akan mengalami apoptosis.

- 2) *Antimetabolit agents*, berpengaruh terhadap fase S di siklus sel. Agen kemoterapi ini bekerja dengan cara menghambat sintesis DNA dan RNA dengan meniru struktur nukleotida, sehingga proses duplikasi genetik tidak dapat berlangsung sempurna.
- 3) Antibiotik anti tumor, mekanisme kerjanya terhadap siklus sel belum diketahui secara pasti. Akan tetapi, salah satu efeknya pada siklus sel adalah menghambat enzim topoisomerase II untuk melakukan relaksasi pada untai DNA. Jika DNA tidak terelaksasi, maka tidak akan terjadi replikasi DNA. Selain itu, antibiotik anti tumor juga menghambat enzim helikase untuk melakukan fungsinya yaitu untuk memecah untai DNA sehingga replikasi DNA tidak terjadi. Antibiotik juga menghasilkan ROS yang dapat merusak sel sehingga terjadi apoptosis.
- 4) *Antimicrotubular agents* (taxanes, vinca alkaloid): berpengaruh terhadap fase M di siklus sel. Vinca alkaloid bekerja dengan cara menghambat pembentukan *spindle mitotic* sel. Tanpa adanya *spindle mitotic*, maka fase M di siklus sel terganggu sehingga tidak terjadi pembelahan sel. *Antimicrotubular agents* lainnya

seperti taxanes bekerja dengan cara menstabilkan *spindle mitotic* yang sudah terbentuk di fase M, sehingga tidak terjadi pembelahan sel.

e. Frekuensi Kemoterapi

Frekuensi kemoterapi merupakan jumlah siklus kemoterapi yang dilakukan oleh pasien dimulai dari sejak awal didiagnosa kanker (Ashariati *et al.*, 2019). Frekuensi kemoterapi dapat berbeda antar individu tergantung pada jenis kanker, stadium kanker, jenis obat yang digunakan, dan respon tubuh pasien terhadap efek samping yang ditimbulkan. Pada umumnya, kemoterapi diberikan secara bertahap yaitu sekitar 4 hingga 8 siklus dengan waktu istirahat di setiap siklusnya yang bertujuan untuk mengurangi efek samping yang ditimbulkan (Cancer Research UK, 2023a).

f. Efek Samping Kemoterapi

Kemoterapi dapat menyebabkan beberapa efek samping sebagai berikut:

1) Mual dan Muntah

Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV) adalah salah satu efek samping yang paling umum dialami oleh pasien kanker selama menjalani kemoterapi. Agen kemoterapi dapat merusak sel di berbagai bagian tubuh, termasuk pada sel-sel saluran pencernaan yakni sel enterochromaffin. Rusaknya sel enterochromaffin mengakibatkan sel tersebut melepaskan

serotonin (5-HT) ke dalam sirkulasi. Serotonin akan berikatan dengan reseptor 5-HT₃ yang terletak di neuron aferen vagal yang ada di saluran pencernaan (Gupta *et al.*, 2021).

Selain serotonin, agen kemoterapi juga dapat memengaruhi lepasnya neurotransmitter lain seperti dopamin dan substansi P yang akan berikatan dengan reseptor neurokinin-1 (NK-1). Aktivasi reseptor tersebut akan mengirimkan sinyal ke area postrema yang selanjutnya dikirimkan kepada pusat muntah di medulla oblongata otak. Selanjutnya, pusat muntah akan mengaktifkan jalur saraf vagus dan spinal yakni jalur saraf yang menghubungkan antara lambung, usus, dan otak. Kedua jalur saraf tersebut akan menstimulasi kontraksi otot lambung dan usus sehingga terjadi mual dan muntah (Gupta *et al.*, 2021).

2) Penurunan Nafsu Makan (Anoreksia)

Sitokin adalah protein yang mirip dengan hormon yang dilepaskan oleh sel kanker atau sistem imunitas tubuh. Peningkatan berbagai jenis sitokin seperti IL-1, IL-6, TNF- α , dan IFN- γ dikaitkan dengan penurunan nafsu makan pada pasien kanker. Hal ini dikarenakan sitokin tersebut mampu menghambat pelepasan neuropeptid Y dari neuron yang mengatur nafsu makan (Hariyanto dan Kurniawan, 2021).

3) Penurunan Berat Badan

Penurunan berat badan berkaitan dengan efek samping kemoterapi yang lain seperti mual dan muntah sehingga mengakibatkan kurangnya asupan oral dan berdampak negatif pada kualitas hidup pasien kanker (Torricelli *et al.*, 2020). Selain itu, hipermetabolisme dan kurangnya asupan energi menjadi penyebab terjadinya penurunan berat badan pasien kanker (Habsari *et al.*, 2017).

4) Perubahan Rasa pada Indra Pengecap

Agen kemoterapi dapat menyebabkan kerusakan pada sel pengecap di lidah sehingga terjadi perubahan dalam persepsi rasa oleh pasien seperti rasa logam atau hambar. Perubahan rasa ini dapat terjadi selama beberapa minggu bahkan bulan (Ghias *et al.*, 2023).

5) Mukositis Oral

Mukositis oral adalah peradangan mukosa mulut akibat kerusakan sel epitel. Kemoterapi menyebabkan stres oksidatif dan pelepasan sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6 yang mengakibatkan aktivitas sel imun. Sisa metabolisme dari sistem imun akan melepaskan radikal bebas yang dapat memperparah kerusakan pada sel mukosa sehingga terjadi nekrosis pada sel. Nekrosis pada sel menyebabkan pembentukan ulserasi yang mengakibatkan rasa sakit, kesulitan makan, dan

meningkatkan risiko infeksi karena menjadi akses bagi patogen untuk masuk (Pulito *et al.*, 2020).

6) Diare

Chemotherapy Induced Diarrhea (CID) terjadi akibat agen kemoterapi dapat meningkatkan pelepasan sitokin pro inflamasi yang berdampak pada mukositis usus sehingga terjadi atrofi vili. Salah satu agen kemoterapi yaitu irinotecan dapat mengganggu keseimbangan mikrobiota usus yang berdampak pada keparahan mukositis. Kerusakan pada mukosa usus menyebabkan berkurangnya penyerapan air di usus dan terjadi peningkatan sekresi air ke dalam lumen usus sehingga terjadilah diare (Venkateswaramurthy *et al.*, 2024).

7) Konstipasi

Agen kemoterapi dapat menyebabkan kerusakan pada sistem saraf enterik yang mengatur motilitas usus. Beberapa agen kemoterapi seperti 5-fluoroucil (5-FU) menyebabkan gerak peristaltik usus menjadi lambat sehingga mengakibatkan konstipasi (Calsina-berna dan Llorens-torrom, 2024).

8) Alopesia

Alopesia adalah kerusakan pada folikel rambut yang terjadi karena efek samping kemoterapi. Agen kemoterapi memengaruhi sel yang cepat membelah, termasuk sel folikel rambut. Agen kemoterapi dapat menginduksi aktivitas pro-

apoptosis yang berlebihan sehingga terjadi alopesia atau kerontokan pada rambut (Perez *et al.*, 2024).

9) Kelelahan (*fatigue*)

Cancer-Related Fatigue (CRF) didefinisikan sebagai rasa lelah baik secara fisik, emosional, atau kognitif yang mengganggu secara terus menerus (NCCN, 2015). Patofisiologi CRF dianggap multifaktorial yakni melibatkan faktor biologis, psikologis, dan sosial. Agen kemoterapi dapat menyebabkan peningkatan sitokin pro inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 yang memengaruhi sistem saraf pusat sehingga menyebabkan persepsi kelelahan. Selain itu, agen kemoterapi juga menyebabkan disfungsi mitokondria sehingga mengurangi produksi ATP yang berujung pada kelelahan (Sleight *et al.*, 2022).

10) Toksisitas Kulit

Toksisitas kulit merupakan salah satu efek samping kemoterapi yang terjadi pada kulit. Beberapa jenis toksisitas kulit yang paling umum dialami pasien kanker yang menjalani kemoterapi yaitu dermatitis, ruam, kulit kering, hiperpigmentasi, gatal, fotosensitivitas, alergi, dan perubahan pada kuku (Ladwa *et al.*, 2024).

11) Neuropati perifer

Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy (CIPN)

adalah efek samping kemoterapi yang ditandai dengan kerusakan pada saraf perifer yang bertanggungjawab untuk mengirimkan informasi sensorik dan motorik. Penyebab utama CIPN adalah karena efek neurotoksik pada neuron dari agen kemoterapi seperti paclitaxel, docetaxel, cisplatin, dan oxaliplatin. Sensasi terbakar, kesemutan dan kebas merupakan gejala yang paling sering terjadi. Gejala tersebut biasanya terjadi selama dua bulan pertama pengobatan dan akan hilang ketika seluruh kemoterapi telah selesai (Staff *et al.*, 2017).

3. Zat Gizi Makro

Zat gizi makro merupakan zat gizi utama yang memberikan energi terbesar bagi tubuh manusia dan dibutuhkan dalam jumlah yang besar yang dinyatakan dengan satuan gram (Aristina *et al.*, 2021). Zat gizi makro terdiri dari karbohidrat, protein, dan lemak yang dijelaskan sebagai berikut:

a. Karbohidrat

1) Definisi

Karbohidrat merupakan senyawa yang terdiri atas unsur Carbon (C), Hidrogen (H), dan Oksigen (O). Karbohidrat terbagi menjadi dua kategori yaitu karbohidrat sederhana dan karbohidrat kompleks. Karbohidrat sederhana terdiri dari

monosakarida yakni molekul dasar dari karbohidrat dan disakarida yang terdiri dari dua monosakarida yang saling terikat. Karbohidrat kompleks terdiri dari polisakarida yang terbentuk dari lebih dari dua ikatan monosakarida (Briliannita, 2020).

2) Fungsi Karbohidrat

Karbohidrat berfungsi sebagai sumber energi utama untuk sel-sel tubuh menjalankan fungsinya. Energi yang terkandung dalam setiap 1 gram karbohidrat adalah 4 kkal. Fungsi lain karbohidrat yaitu untuk mencegah pembentukan keton yang akan terjadi jika tubuh menggunakan sumber energi utama yang berasal dari metabolisme lemak. Lalu, karbohidrat juga berfungsi sebagai penghemat penggunaan protein, karena jika asupan karbohidrat tercukupi, maka sumber energi yang akan digunakan berasal dari karbohidrat, sehingga protein akan menjalankan fungsi lainnya. Kemudian, karbohidrat juga berfungsi sebagai energi cadangan dalam bentuk glikogen yang disimpan di hati dan otot (Briliannita, 2020).

3) Metabolisme Karbohidrat

Makanan yang dikonsumsi diubah menjadi bentuk sederhana yaitu glukosa dengan bantuan beberapa enzim. Selanjutnya, glukosa akan melalui tahap glikolisis yang menghasilkan molekul ATP dan asam piruvat. Asam piruvat

yang dihasilkan akan diubah menjadi Asetil KoA melalui proses dekarboksilasi oksidatif. Selanjutnya, asetil KoA akan memasuki siklus krebs yang akan menghasilkan ATP untuk dijadikan energi (Henggu dan Nurdiansyah, 2022). Pada pasien kanker, metabolisme karbohidrat dapat terganggu. Sel kanker diketahui dapat meningkatkan penggunaan glukosa melalui glikolisis anaerob sehingga menyebabkan peningkatan kebutuhan energi basal (Kurniasari *et al.*, 2017).

4) Akibat Kelebihan dan Kekurangan Karbohidrat

Kelebihan karbohidrat dapat menyebabkan energi berlebih yang akan disimpan menjadi glikogen di dalam hati dan otot. Jika sangat berlebihan, karbohidrat akan diubah menjadi asam lemak, lalu disimpan dalam bentuk trigliserida di jaringan adiposa melalui proses lipogenesis. Apabila penimbunan lemak terus terjadi, maka mengakibatkan risiko obesitas dan penyakit metabolik seperti diabetes melitus dan penyakit kardiovaskular (Briliannita, 2020).

Defisiensi karbohidrat dapat memicu glukoneogenesis yaitu pembentukan glukosa yang berasal dari lemak dan protein. Jika proses glukoneogenesis terus berlangsung tanpa asupan karbohidrat yang cukup, maka fungsi utama lemak dan protein tidak dapat digunakan. Akibatnya, tubuh akan mengalami penurunan status gizi (Briliannita, 2020).

b. Protein

1) Definisi

Protein merupakan zat gizi yang terbentuk dari asam amino yang terhubung oleh ikatan polipeptida. Asam amino diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu asam amino esensial yang tidak bisa diproduksi oleh tubuh dan harus didapatkan melalui asupan makanan, serta asam amino non-esensial yang dapat disintesis oleh tubuh (Shine dan Rostom, 2020). Protein menyusun sekitar 17% dari total berat tubuh orang dewasa, menjadikannya komponen tubuh terbesar kedua setelah air (Wiliyanarti, 2018).

2) Fungsi Protein

Menurut Shine dan Rostom (2020), beberapa fungsi protein antara lain:

- a) Protein berfungsi sebagai salah satu komponen struktural sel.
- b) Beberapa protein berfungsi sebagai enzim yang merupakan katalisator suatu reaksi di dalam tubuh, seperti enzim amilase yang berfungsi dalam metabolisme karbohidrat.
- c) Protein contohnya albumin berperan dalam transportasi molekul di dalam tubuh.
- d) Protein berperan dalam sistem imunitas tubuh, contohnya imunoglobulin yang membantu mengenali patogen yang masuk ke dalam tubuh.

- e) Protein seperti aktin dan myosin berperan dalam proses kontraksi otot.

3) Metabolisme Protein

Proses pencernaan protein dimulai di lambung, protein bercampur dengan HCL yang menyebabkan aktifnya pepsinogen menjadi pepsin sehingga ikatan peptida mulai terpecah menjadi polipeptida yang lebih kecil. Lalu dilanjutkan pemecahan menjadi asam amino di usus halus oleh enzim yang disekresikan oleh pankreas seperti tripsin dan kimotripsin. Asam amino hasil pemecahan diabsorpsi ke dalam sirkulasi dan masuk ke *pool* asam amino tubuh untuk digunakan dalam sintesis protein baru, hormon, atau sebagai sumber energi (Gropper *et al.*, 2018).

Dalam kondisi kekurangan energi atau stres metabolik seperti kanker, tubuh akan memecah protein menjadi asam amino yang kemudian mengalami deaminasi untuk digunakan sebagai sumber energi. Gugus amino yang dilepaskan selama deaminasi menghasilkan amonia, yang kemudian dikonversi menjadi urea dan diekskresikan melalui ginjal (Hall dan Guyton, 2020).

4) Akibat Kelebihan dan Kekurangan Protein

Protein poisoning merupakan kondisi asupan protein berlebihan tanpa asupan lemak dan karbohidrat yang cukup dalam jangka waktu lama. Asupan protein berlebihan dapat

meningkatkan konsentrasi amonia, urea dan asam amino dalam sirkulasi yang selanjutnya dapat menyebabkan beberapa penyakit seperti mual, lelah, hingga risiko gangguan ginjal. Sebaliknya, kekurangan protein dapat menyebabkan penurunan massa otot, menurunnya fungsi imun, edema, dan risiko malnutrisi berat (Verma, 2023).

c. Lemak

1) Definisi

Lemak adalah senyawa organik yang tersusun dari unsur karbon (C), hidrogen (H), dan oksigen (O), serta memiliki sifat tidak larut dalam air, tetapi mampu larut dalam zat pelarut lemak ether, benzena, dan kloroform (Gibney *et al.*, 2013).

2) Fungsi Lemak

Menurut Almatsier (2012), beberapa peran lemak antara lain sebagai berikut:

- a) Lemak berfungsi sebagai sumber energi dengan menghasilkan 9 kkal per gram.
- b) Lemak berperan dalam proses transportasi dan penyerapan vitamin larut lemak, yaitu vitamin A, D, E, dan K.
- c) Lemak dapat menunda pelepasan asam lambung serta memperlambat pengosongan lambung, sehingga membantu mempertahankan rasa kenyang lebih lama.

- d) Lemak memberikan tekstur sehingga tercipta rasa lezat pada makanan.
- e) Lemak berfungsi sebagai pelumas dan membantu membuang sisa makanan saat pencernaan.
- f) Lemak dapat menjaga suhu tubuh dan melindungi organ vital.

3) Metabolisme Lemak

Proses pencernaan lemak dimulai di mulut yakni terjadi pemecahan trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol oleh enzim lipase lingual, tetapi proses ini hanya berlangsung dalam jumlah yang sedikit. Kemudian, enzim lipase lambung melanjutkan proses pemecahan trigliserida di lambung. Selanjutnya, setelah mencapai usus halus, lemak akan diemulsifikasi oleh garam empedu yang disekresikan oleh kantung empedu. Proses ini memecah lemak menjadi partikel yang lebih kecil sehingga memudahkan proses pemecahan trigliserida menjadi monogliserida dan asam lemak bebas oleh enzim lipase yang disekresikan oleh pankreas (Siregar dan Makmur, 2020).

Monogliserida dan asam lemak bebas kemudian masuk ke sel enterosit (sel epitel usus halus) dan disintesis kembali menjadi trigliserida. Trigliserida tersebut kemudian dikemas bersama fosfolipid, kolesterol, dan protein menjadi kilomikron

untuk ditranspor melalui sistem limfatik dan sirkulasi darah. Kilomikron tersebut didistribusikan ke jaringan untuk digunakan sebagai energi atau disimpan sebagai trigliserida di jaringan adiposa. Sisa kilomikron yang tidak digunakan akan kembali ke hati dan dikemas ulang dalam bentuk VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). VLDL yang beredar dalam darah akan melepaskan trigliseridanya, sehingga VLDL menjadi IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) dan kemudian LDL (*Low Density Lipoprotein*) yang berfungsi mengantarkan kolesterol ke jaringan tubuh (Siregar dan Makmur, 2020).

4) Akibat Kelebihan dan Kekurangan Lemak

Asupan lemak yang berlebihan dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular seperti jantung koroner dan stroke, *liver disease*, diabetes melitus tipe 2, dan obesitas. Selain itu, asupan lemak berlebih terutama lemak jenuh berdampak pada risiko kanker. Sementara itu, kekurangan lemak dapat menyebabkan penyembuhan luka yang buruk dan peningkatan risiko infeksi terhadap penyakit (Dowell dan Shanle, 2024).

4. Status Gizi

a. Definisi

Status gizi adalah kondisi yang mencerminkan keseimbangan antara asupan zat gizi dari makanan dengan kebutuhan gizi yang dibutuhkan tubuh untuk menjalankan proses

metabolisme (Par'i *et al.*, 2017). Status gizi seseorang didefinisikan sebagai hasil antara asupan zat gizi yang masuk sesuai dengan kebutuhan untuk digunakan tubuh (Fernández-Lázaro dan Seco-Calvo, 2023).

b. Kategori Status Gizi

Menurut Kemenkes (2014), status gizi dapat dilihat berdasarkan indikator Indeks Massa Tubuh (IMT) sebagai berikut:

Tabel 2. 1
Ambang Batas IMT

Kategori		IMT
Sangat Kurus	Kekurangan berat badan tingkat berat	< 17,0
Kurus	Kekurangan berat badan tingkat ringan	17 - <18,5
Normal	Normal	18,5 – 25,0
Gemuk	Kelebihan berat badan tingkat ringan	>25,0 – 27,0
Obesitas	Kelebihan berat badan tingkat berat	>27,0

Sumber: (Kemenkes RI, 2014)

c. Penilaian Status Gizi

Menurut Par'i *et al.* (2017), penilaian status gizi dapat dilakukan melalui berbagai metode, baik secara langsung maupun tidak langsung. Salah satu metode penilaian status gizi secara langsung yang umum digunakan adalah antropometri. Istilah antropometri berasal dari kata *anthropo* yang berarti manusia dan *metri* yang berarti pengukuran, sehingga antropometri dapat diartikan sebagai pengukuran ukuran fisik tubuh manusia. Beberapa kelebihan dan kekurangan metode antropometri yaitu:

1) Kelebihan metode antropometri

- a) Prosedur antropometri sederhana dan aman digunakan.

- b) Tidak perlu tenaga ahli, cukup dengan pelatihan sederhana.
 - c) Alat ukur relatif murah, mudah dibawa, dan tahan lama.
 - d) Ukuran antropometri hasilnya tepat dan akurat.
 - e) Hasil ukuran antropometri dapat memberikan gambaran mengenai riwayat asupan gizi sebelumnya.
 - f) Hasil antropometri mampu mengidentifikasi status gizi baik, kurang, dan buruk.
 - g) Ukuran antropometri dapat dimanfaatkan sebagai alat skrining untuk mendeteksi risiko gizi kurang atau lebih.
- 2) Kekurangan metode antropometri
- a) Tidak cukup sensitif untuk mengidentifikasi kekurangan zat gizi mikro seperti zink.
 - b) Faktor non-gizi dapat menurunkan spesifikasi dan sensitivitas ukuran. Misalnya, anak yang kurus bisa disebabkan oleh infeksi meskipun asupan zat gizinya cukup.
 - c) Hasil pengukuran dapat terpengaruh oleh kesalahan teknis selama proses pengukuran, baik karena prosedur yang tidak tepat, kesalahan alat, maupun interpretasi data yang tidak akurat. Kesalahan bisa berasal dari pengukur, alat yang digunakan, maupun kesulitan dalam proses pengukuran.

Indeks antropometri yang dapat digunakan untuk menilai status gizi salah satunya menggunakan IMT. IMT digunakan untuk mengevaluasi status gizi individu usia >18 tahun.

Parameter yang digunakan untuk menghitung IMT adalah berat badan dan tinggi badan. Berat badan merupakan salah satu parameter yang menggambarkan jumlah massa tubuh yang terdiri dari jumlah protein, lemak, air, dan mineral pada tulang sedangkan tinggi badan adalah parameter yang menggambarkan perkembangan skeletal tulang (Supriasa *et al.*, 2022). Menurut Kemenkes (2014), cara menentukan status gizi untuk usia >18 tahun menggunakan IMT yaitu:

$$IMT = \frac{\text{Berat Badan (Kg)}}{\text{Tinggi Badan (m)} \times \text{Tinggi Badan (m)}}$$

d. Faktor yang Memengaruhi Status Gizi pada Pasien Kanker

Menurut Kaluku *et al.* (2020), faktor yang secara langsung memengaruhi status gizi pada orang dewasa adalah asupan makan dan penyakit infeksi maupun penyakit degeneratif, sedangkan faktor yang memengaruhi secara tidak langsung yaitu tingkat pendidikan, pengetahuan, pendapatan, dan sosial ekonomi.

Status gizi pada pasien kanker dipengaruhi oleh usia. Usia lanjut pada pasien kanker sering dikaitkan dengan sarkopenia, kaheksia, dan malnutrisi. Hal ini dikarenakan usia lanjut atau penuaan dapat menyebabkan perubahan metabolisme dan penurunan massa otot sehingga pasien kanker dengan usia lanjut rentan mengalami malnutrisi (Meza-Valderrama *et al.*, 2021).

Jenis kelamin memengaruhi status gizi pasien kanker karena perbedaan fisiologis dan hormonal antara laki-laki dan perempuan.

Laki-laki umumnya memiliki massa otot lebih tinggi, sedangkan perempuan memiliki persentase lemak tubuh lebih tinggi. Akibatnya, laki-laki cenderung kehilangan massa otot sedangkan perempuan lebih banyak kehilangan lemak pada pasien kanker (Al-Bayyari *et al.*, 2024). Penelitian oleh Zhong dan Zimmers (2020), menunjukkan bahwa laki-laki mengalami penurunan massa otot yang lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan.

Selain kanker, penyakit komplikasi atau penyerta juga dapat memengaruhi status gizi pasien kanker. Penyakit komplikasi atau penyerta merupakan kondisi medis lain yang dialami pasien kanker selain penyakit kanker sebagai penyakit utamanya. Penyakit seperti gagal jantung, gagal ginjal, sirosis hati, diabetes melitus, tuberkulosis, dan HIV/AIDS merupakan penyakit yang dapat memperburuk status gizi pasien kanker dengan cara mengganggu metabolisme tubuh, meningkatkan kebutuhan zat gizi, memperlambat proses pemulihan, dan mengurangi efektivitas pengobatan kanker (Arends *et al.*, 2017).

Selanjutnya, stadium kanker juga berpengaruh terhadap status gizi pasien kanker (Amalia, 2023). Stadium kanker dapat menyebabkan perubahan metabolisme dan fisiologi sehingga memengaruhi kebutuhan zat gizi makro dan mikro pada pasien kanker (Rock *et al.*, 2012). Stadium tiga atau stadium lanjut menunjukkan bahwa sel kanker telah tumbuh dengan cepat dan

menyebarkan ke kelenjar getah bening bahkan ke organ lain. Pada stadium ini, tubuh akan menggunakan zat gizi lebih banyak untuk perkembangan sel kanker, sehingga tubuh tidak dapat memenuhi kebutuhan zat gizi hariannya yang akhirnya berdampak pada perubahan status gizi pasien kanker (*American Joint Committee on Cancer*, 2017). Penelitian oleh Muscaritoli *et al.* (2017), menunjukkan adanya hubungan antara stadium kanker dengan kejadian malnutrisi pada pasien kanker yaitu semakin tinggi stadium kanker, maka semakin tinggi prevalensi malnutrisi pada pasien kanker tersebut.

Kemudian, perubahan status gizi dipengaruhi oleh letak kanker. Kanker yang menyerang gastrointestinal (GI) maupun yang tidak menyerang gastrointestinal (non-GI), keduanya dapat menyebabkan peningkatan metabolisme karena respon inflamasi yang ditimbulkan terhadap pertumbuhan sel kanker. Perubahan metabolisme ini menyebabkan peningkatan kebutuhan zat gizi, yang apabila tidak terpenuhi, maka mengakibatkan deplesi simpanan zat gizi dalam tubuh (Argilés *et al.*, 2014). Kanker yang berada di organ gastrointestinal merupakan jenis kanker yang menyebabkan penurunan status gizi lebih cepat karena letak kanker yang menyebabkan terhambatnya fungsi saluran cerna (Goldberg dan Airley, 2020).

Pada kanker GI, selain peningkatan metabolisme, terjadi juga gangguan fungsi gastrointestinal seperti disfagia dan obstruksi saluran cerna sehingga menghambat akses makanan untuk masuk yang akhirnya berdampak pada penurunan asupan zat gizi. Selain itu, dapat terjadi juga malabsorpsi sehingga berdampak signifikan pada perubahan status gizi pasien kanker (Bozzetti, 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Cao *et al.* (2021), menunjukkan bahwa kanker esofagus sebagai salah satu jenis kanker gastrointestinal bagian atas secara langsung memengaruhi asupan zat gizi pasien dan memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap malnutrisi. Hasil penelitian tersebut menunjukkan sebanyak 1.130 (76%) pasien kanker esofagus mengalami malnutrisi berdasarkan hasil skor PG-SGA ≥ 4 .

Selanjutnya, durasi kanker atau lama menderita kanker juga memengaruhi status gizi pasien. Akumulasi sitokin pro inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 terus terjadi seiring dengan perkembangan kanker. Hal ini menyebabkan terganggunya keseimbangan antara sintesis dan degradasi protein otot sehingga terjadi kaheksia yang ditandai dengan penurunan *lean body mass* (Bozzetti, 2011). IL-6 dapat mendorong lipolisis yang berlebihan dan menghambat sintesis protein melalui penekanan pada jalur mTORC1 sedangkan TNF- α dapat menghambat ekspresi GLUT-4 sehingga menghambat penyerapan glukosa dan akhirnya meningkatkan lipolisis sebagai sumber energi. Seiring berkembangnya kanker, proses lipolisis yang

terjadi secara berlebihan dapat menyebabkan perubahan pada status gizi pasien kanker (Gaafer dan Zimmers, 2021).

5. Metode *Food Recall* 24 Jam

a. Definisi

Food recall 24 jam adalah metode yang digunakan untuk menilai asupan gizi individu dalam satu hari dengan cara menanyakan jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi dalam 24 jam terakhir, dimulai dari bangun tidur pagi hingga saat mereka bangun di keesokan harinya. Misalnya, jika *recall* dilakukan pada hari Selasa, maka asupan yang ditanyakan adalah hari Senin. Kebiasaan makan sehari-hari dapat tergambarkan dengan cara wawancara *food recall* minimal 2 x 24 jam dengan hari yang tidak berurutan (Par'i *et al.*, 2017).

b. Kelebihan dan Kekurangan Metode *Food Recall* 24 Jam

Menurut Supriasa *et. al* (2022), metode *food recall* 24 jam memiliki kelebihan dan kekurangan sebagai berikut:

1) Kelebihan

- a) Mudah dilaksanakan dan tidak membebani partisipan.
- b) Biaya relatif murah karena tidak memerlukan alat khusus maupun ruang yang besar.
- c) Dapat digunakan pada responden yang buta huruf.
- d) Menyajikan gambaran nyata mengenai asupan yang dikonsumsi sehari.

- e) Lebih objektif dibandingkan dengan metode *dietary history*.
- f) Cocok digunakan di klinik.

2) Kekurangan

- a) Daya ingat responden memengaruhi ketepatan.
- b) Sering terjadi kesalahan dalam memperkirakan porsi makanan, yang dapat menyebabkan data menjadi terlalu tinggi (*overestimate*) atau terlalu rendah (*underestimate*).
- c) Tidak menggambarkan asupan sehari-hari jika hanya dilakukan satu kali.
- d) Responden perlu diberi motivasi serta penjelasan yang jelas mengenai tujuan penelitian.
- e) Untuk memperoleh data yang akurat, metode ini sebaiknya tidak dilakukan pada saat upacara keagamaan, selamatan, dan lain-lain.

6. Hubungan Frekuensi Kemoterapi dengan Status Gizi Pasien Kanker

Kemoterapi bekerja dengan cara membunuh sel kanker tetapi juga membunuh atau memperlambat pertumbuhan sel sehat yang membelah dengan cepat (*National Cancer Institute, 2022b*). Kerusakan sel sehat tersebut dapat menimbulkan efek samping tetapi dalam waktu yang relatif singkat karena sel sehat yang rusak dapat melakukan perbaikan. Akan tetapi, program kemoterapi berulang dalam interval 2-4 minggu menyebabkan pasien belum mampu pulih sepenuhnya dari efek samping yang ditimbulkan (*Cancer Research UK, 2024*). Efek

samping tersebut diantaranya mual, muntah, kelelahan, penurunan nafsu makan, perubahan penciuman dan rasa, diare serta konstipasi yang dapat memengaruhi asupan oral pasien (Altun dan Sonkaya, 2018).

Beberapa efek samping kemoterapi sering kali menyebabkan penurunan nafsu makan secara drastis sehingga terjadi penurunan asupan oral. Hal ini menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan antara kebutuhan dan asupan zat gizi pada pasien yang berdampak pada hilangnya massa otot dan perubahan berat badan sehingga berdampak pada turunnya status gizi pasien kanker (Dewi dan Aryawan, 2017). Penurunan status gizi pada pasien kanker disebabkan oleh ketidakmampuan pasien untuk mempertahankan asupan gizi yang adekuat, baik karena kehilangan nafsu makan, gangguan absorpsi zat gizi, maupun peningkatan kebutuhan metabolisme tubuh akibat efek samping kemoterapi maupun akibat kanker itu sendiri. Malnutrisi pada pasien kanker berdampak pada buruknya prognosis, kurangnya efektivitas pengobatan dan peningkatan risiko komplikasi (Arends *et al.*, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Dewi *et al.* (2020), menunjukkan adanya hubungan signifikan antara frekuensi kemoterapi dengan status gizi pasien kanker yang menjalani kemoterapi di RSUP Sanglah Denpasar. Hasil penelitian tersebut juga menyimpulkan adanya korelasi negatif yang bermakna, yaitu semakin sering frekuensi kemoterapi dilakukan, maka status gizinya cenderung semakin menurun.

7. Hubungan Frekuensi Kemoterapi dengan Asupan Zat Gizi Makro Pasien Kanker

Menurut Hilli *et al.* (2017), semakin meningkat frekuensi kemoterapi, maka semakin berat tingkat keparahan efek samping yang dirasakannya. Agen kemoterapi umumnya bekerja pada fase S siklus sel yakni fase sintesis DNA sedang berlangsung sehingga mencegah sel kanker untuk melakukan replikasi dan mitosis. Terganggunya fase S pada siklus sel terjadi juga pada sel sehat yang membelah dengan cepat sehingga menyebabkan apoptosis dan menimbulkan efek samping (Amjad *et al.*, 2023).

Efek samping yang sering paling umum terjadi karena kemoterapi yaitu mual dan muntah. Hal ini terjadi karena agen kemoterapi merusak sel enterochromaffin di saluran cerna sehingga menyebabkan pelepasan neurotransmitter seperti serotonin, dopamin, dan substansi P. Hal tersebut memicu aktifnya pusat muntah di otak sehingga terjadilah mual dan muntah melalui kontraksi otot lambung dan usus (Gupta *et al.*, 2021). Kemudian, kemoterapi juga memengaruhi penurunan nafsu makan pada pasien kanker. Hal ini dikarenakan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- α , dan IFN- γ yang dilepaskan oleh sel kanker atau sistem imun dapat menghambat pelepasan neuropeptide Y, sehingga menyebabkan penurunan nafsu makan pada pasien kanker (Hariyanto dan Kurniawan, 2021). Selanjutnya, agen kemoterapi juga

dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel pengecap di lidah sehingga terjadi perubahan dalam persepsi rasa oleh pasien (Ghias *et al.*, 2023).

Efek samping lainnya yang disebabkan oleh kemoterapi adalah terjadinya mukositis oral. Hal ini disebabkan oleh agen kemoterapi menyerang sel epitel pada mukosa mulut (Pulito *et al.*, 2020). Kemudian, kemoterapi juga dapat menyebabkan diare karena agen kemoterapi dapat merusak sel epitel saluran pencernaan. Salah satu agen kemoterapi yaitu irinotecan dapat menyebabkan apoptosis, atrofi vili, peningkatan pelepasan sitokin pro-inflamasi, ulserasi pada mukosa usus, perubahan motilitas usus, serta mengganggu keseimbangan mikrobiota usus, yang mengakibatkan berkurangnya penyerapan air oleh usus sehingga terjadi diare (Venkateswaramurthy *et al.*, 2024). Selain diare, agen kemoterapi juga dapat menyebabkan kerusakan pada sistem saraf enterik yang mengatur motilitas usus sehingga gerak peristaltik usus menjadi lambat yang mengakibatkan konstipasi (Calsina-berna dan Llorens-torrom, 2024).

Beberapa efek samping tersebut secara langsung berkontribusi terhadap kurangnya asupan oral sehingga terjadi penurunan berat badan yang akhirnya berdampak pada status gizi pasien kanker (Kim, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Dewi dan Aryawan (2018), menunjukkan terdapat hubungan antara frekuensi kemoterapi dengan asupan energi, protein, dan karbohidrat pasien kanker yaitu semakin

tinggi frekuensi kemoterapi maka asupan energi, protein, dan karbohidrat cenderung menurun.

8. Hubungan Asupan Zat Gizi Makro dengan Status Gizi Pasien Kanker

Perubahan status gizi dapat disebabkan oleh efek samping kemoterapi seperti mual, muntah, stomatitis, dan penurunan nafsu makan yang berdampak pada penurunan asupan energi dan zat gizi makro (Dewi dan Aryawan, 2017). Asupan zat gizi yang memadai sangat penting selama proses kemoterapi, pemulihan pasca kemoterapi, serta untuk meningkatkan harapan hidup yang lebih panjang. Sementara itu, defisiensi yang sering terjadi pada pasien kanker adalah kekurangan zat gizi makro (Yani, 2024). Asupan zat gizi makro yang tidak adekuat mengakibatkan tubuh menguraikan protein pada otot untuk memenuhi kebutuhan pengeluaran energi. Akibatnya, terjadilah kehilangan massa otot, kelelahan, dan penurunan berat badan yang akan berdampak pada perubahan status gizi pasien (Lestari, 2024).

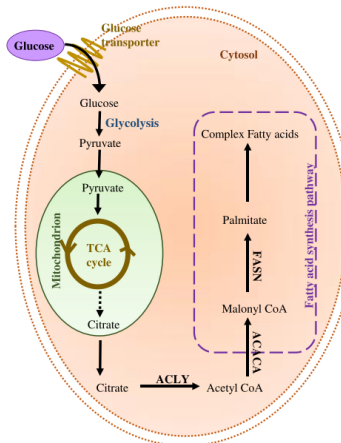
Asupan zat gizi makro memiliki pengaruh yang signifikan terhadap keseimbangan energi, komposisi tubuh, dan status gizi individu. Asupan zat gizi makro dapat memengaruhi status gizi melalui berbagai mekanisme, termasuk lipogenesis, pembentukan otot, dan massa tubuh tanpa lemak (*lean body mass*) (Espinosa-salas dan Gonzalez-arias, 2023). Lipogenesis terjadi akibat asupan energi berlebihan terutama dari karbohidrat. Asupan karbohidrat yang berlebih

akan diubah menjadi trigliserida yang disimpan dalam jaringan adiposa (Ameer *et al.*, 2014).

Proses lipogenesis dimulai dari pencernaan karbohidrat menjadi glukosa, yang kemudian masuk ke dalam sel dengan bantuan hormon insulin. Di dalam sel, glukosa mengalami glikolisis menjadi piruvat, lalu diubah menjadi asetil KoA oleh enzim piruvat dehidrogenase di mitokondria. Asetil KoA masuk ke siklus TCA dan menghasilkan sitrat (Henggu dan Nurdiansyah, 2022). Ketika kebutuhan energi sudah tercukupi, sebagian sitrat akan keluar dari mitokondria melalui transporter-trikarboksilat, lalu dikonversi kembali menjadi asetil KoA oleh enzim *ATP-Citrate Lyase* (ACLY) di sitosol (Wahjuni, 2013). Kemudian, asetil KoA diubah menjadi malonil-KoA oleh enzim *Acetyl-CoA Carboxylase* (ACACA) di sitosol. Selanjutnya, malonil-KoA akan dihidrolisis menjadi palmitat oleh enzim *Fatty Acid Synthase* (FASN) yang selanjutnya akan membentuk rantai asam lemak melalui serangkaian reaksi (Ameer *et al.*, 2014).

Apabila proses lipogenesis terjadi secara berlebihan, maka dapat menyebabkan penumpukan lemak tubuh, yang berkontribusi pada status gizi obesitas dan masalah kesehatan lainnya, seperti risiko kanker, diabetes melitus, dan penyakit kardiovaskular (Moreno-Indias dan Tinahones, 2015). Sebaliknya, jika asupan zat gizi makro tidak adekuat, proses lipogenesis akan berkurang. Akibatnya, tubuh akan melakukan

proses lipolisis yaitu menggunakan cadangan lemak untuk energi yang dapat menyebabkan penurunan berat badan (Saponaro *et al.*, 2015).



Gambar 2. 2 Lipogenesis
Sumber: (Ameer *et al.*, 2014)

Selanjutnya, asupan zat gizi makro memengaruhi status gizi melalui mekanisme pembentukan otot. Salah satu zat gizi makro yaitu protein yang diserap oleh tubuh dalam bentuk asam amino berkontribusi dalam pembentukan otot. Asam amino terutama leucine memiliki peran penting sebagai sinyal untuk mengaktifkan *Muscle Protein Synthesis* (MPS) melalui jalur mTOR. Jalur mTOR adalah pengatur utama MPS dengan cara meningkatkan translasi mRNA menjadi protein (Churchward-venne *et al.*, 2012). Protein yang terbentuk membentuk struktur otot dan berkontribusi pada peningkatan massa otot, sehingga memengaruhi komposisi tubuh dan berdampak pada status gizi (Antoun dan Raynard, 2018). Jika asupan energi tidak adekuat, maka tubuh akan melakukan *Muscle Protein Breakdown* (MPB) yang berlebihan sehingga menyebabkan *cachexia* atau kondisi tubuh kehilangan massa otot pada pasien kanker. Ketika tubuh kehilangan massa otot, maka terjadi

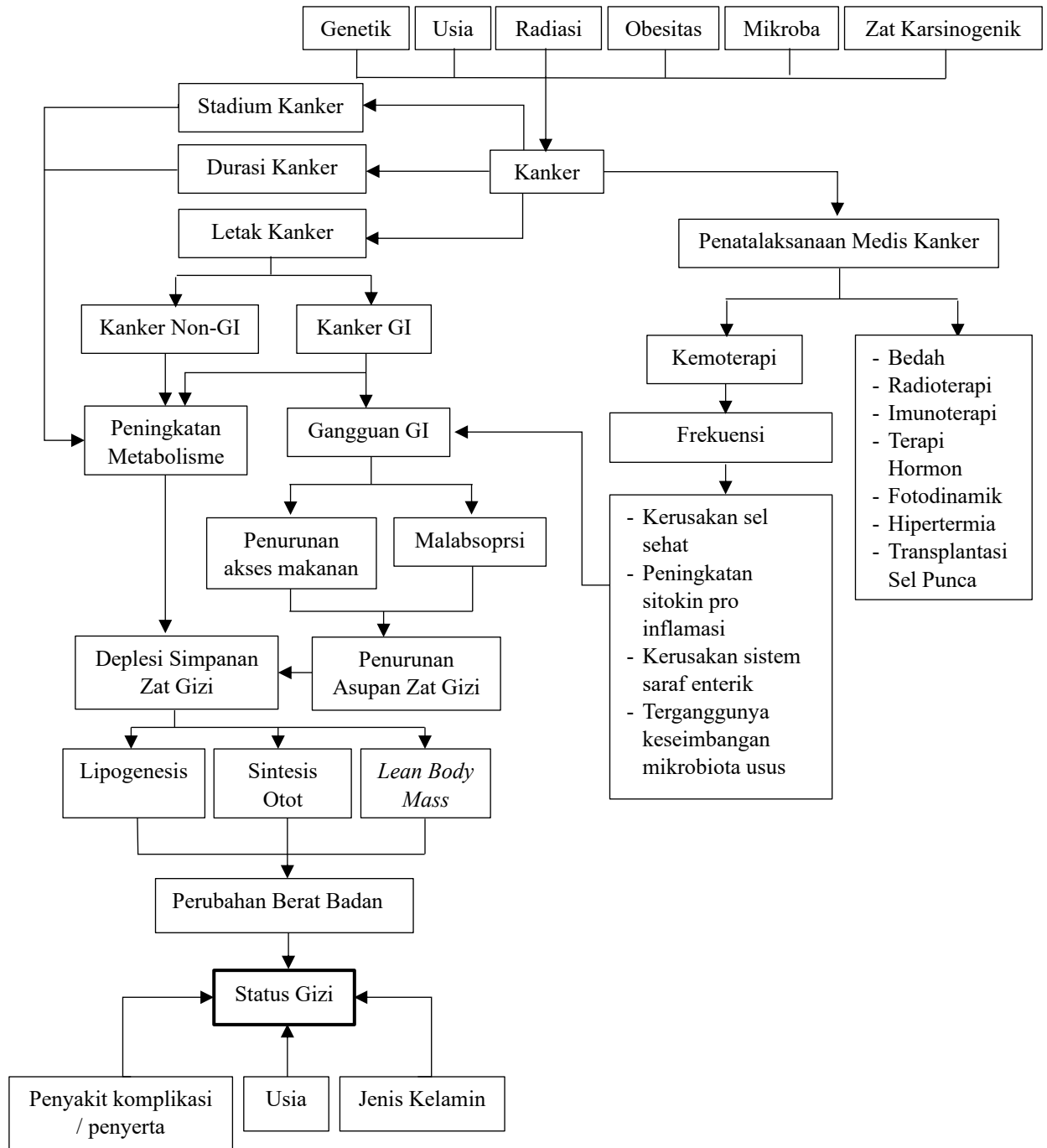
penurunan komposisi tubuh yang berdampak pada penurunan status gizi sehingga dapat menyebabkan dampak negatif pada kualitas hidup (Hanna *et al.*, 2022).

Asupan zat gizi makro juga memengaruhi *lean body mass* yang berdampak pada status gizi pasien kanker. Asupan zat gizi makro yang adekuat berperan penting dalam menjaga komposisi *lean body mass* sepanjang hidup (Cena dan Calder, 2020). Secara umum, komposisi tubuh terdiri dari *lean body mass* (massa tubuh tanpa lemak) dan total massa lemak (WHO, 1995). *Lean body mass* mencakup massa otot, tulang, air, dan jaringan lainnya (Heymsfield *et al.*, 2024).

Karbohidrat dan lemak berfungsi sebagai sumber energi. Jika asupan karbohidrat dan lemak tidak adekuat, maka tubuh akan menggunakan protein sebagai sumber energi utama yang dapat menyebabkan kehilangan massa otot sehingga terjadi penurunan *lean body mass* (Geissler dan Powers, 2011). Kemudian, protein berperan penting dalam pembentukan otot. Asupan protein yang tidak adekuat dapat menghambat *muscle protein synthesis* sehingga terjadi penurunan *lean body mass* karena salah satu komponen *lean body mass* adalah massa otot (Deutz *et al.*, 2011).

Penelitian yang dilakukan oleh Darmawan dan Adriani (2019), menunjukkan adanya hubungan antara asupan energi dan zat gizi makro dengan status gizi pasien kanker yang menjalani kemoterapi di Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Ramelan Surabaya.

B. Kerangka Teori



Gambar 2. 3 Kerangka Teori

Sumber: Modifikasi (*American Cancer Society, 2024a; National Cancer Institute, 2024b; ESPEN, 2021; Ashariati et al., 2019; Ghias et al., 2023; Pulito et al., 2020; Venkateswaramurthy et al., 2024; Calsina-berna dan Llorens-torrom, 2024; Espinosa-salas dan Gonzalez-arias, 2023; Meza-Valderrama et al., 2021; Al-bayyari et al., 2014; Arends et al., 2017; Rock et al., 2012; Argiles et al., 2014; Bozzetti, 2011*)