

Bab 5

Anemia pada Penyakit Kanker

Yunita Dyah Kusumaningrum

A. Gambaran Singkat Kaitan Kanker dan Anemia

Anemia dan kanker memiliki keterkaitan satu dengan lainnya. Kanker merupakan sekelompok penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan penyebaran sel-sel abnormal ke jaringan ataupun organ lainnya. Berdasarkan data penelitian *Global Cancer Statistic* (GLOBOCAN) 2020 menunjukkan bahwa terdapat sekitar 19,3 juta kasus kanker baru dan 10 juta kematian akibat kanker pada tahun 2020 sehingga kanker merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas di dunia (Mathur et al., 2015; Sung et al., 2021). Penelitian observasional multisenter yang dilakukan oleh Steegman et al., pada tahun 2013, di Rumah Sakit yang ada di Spanyol, menunjukkan bahwa sebagian besar, sekitar 30–90%, pasien kanker juga mengalami anemia (Cirino & Barlow, 2022).

Pada sebagian besar pasien kanker ($\pm 39\%$) menunjukkan kondisi kadar hemoglobin (Hb) <13 g/dL pada pria dan <12 g/dL pada wanita

Y. D. Kusumaningrum
Universitas Anwar Medika, e-mail: yunitadyahk@gmail.com

© 2023 Editor & Penulis

Kusumaningrum, Y. D. (2023). Anemia pada penyakit kanker. Dalam G. Nugraha & D. Mentari (Ed.), *Mengenal anemia: Patofisiologi, klasifikasi, dan diagnosis* (115–142). Penerbit BRIN. DOI: 10.55981/brin.906.c807

ISBN: 978-623-8372-31-7 E-ISBN: 978-623-8372-32-4

saat diagnosis dan sekitar 40% dari mereka juga mengalami defisiensi besi. Pasien kanker yang tidak menunjukkan anemia saat diagnosis dengan seiring waktu juga akan mengalami kondisi tersebut sebab adanya pemberian kemoterapi ataupun radioterapi (Escobar et al., 2021). Pada salah satu studi survei terbesar oleh European Cancer Anemia Survey (ECAS), sebanyak 39% dari 15.367 pasien—menjalani kemoterapi dan diikuti selama enam bulan — ditemukan mengalami anemia ($Hb < 10,0$ g/dL) (Razeq & Hashem, 2020). Pada pasien kanker dengan anemia, kelelahan merupakan gejala yang paling umum selain kehilangan nafsu makan, konsentrasi yang buruk, dan dispnea. Gejala yang ditimbulkan tersebut berdampak negatif dan dapat memengaruhi progresivitas penyakit, efektivitas terapi, dan kualitas hidup pasien (Bryer & Henry, 2018).

Kondisi anemia yang terjadi pada pasien kanker merupakan akibat dari keganasan/penyakit kanker itu sendiri ataupun terapinya (Gilreath & Rodgers, 2020). Etiologi anemia pada pasien kanker bersifat multifaktorial (beragam), yang dapat dijumpai dua atau lebih faktor pada satu pasien sehingga menambah kompleksitas dalam evaluasinya. Masalah yang berkaitan dengan imunologi, gizi, dan metabolisme merupakan komponen yang juga dapat memengaruhi tingkat keparahan kondisi tersebut. Oleh karena itu, faktor penyebab utama perlu diidentifikasi dengan baik sehingga pilihan terapi yang diberikan tepat (Rodgers et al., 2012; Escobar et al., 2021).

Berdasarkan uraian singkat di atas, bab kali ini akan berfokus untuk mengulas lebih dalam beberapa hal yang berkaitan dengan anemia pada pasien kanker. Hal tersebut, antara lain, gambaran umum penyakit kanker, etiologi anemia pada pasien kanker, diagnosis anemia pada pasien kanker, manifestasi klinis yang terjadi, patofisiologi/pathogenesis anemia pada pasien kanker, dan algoritma/penatalaksanaan terapi.

B. Gambaran Umum Penyakit Kanker

Kanker merupakan penyakit di mana beberapa sel tubuh mengalami pertumbuhan yang tidak terkendali dan menyebar ke jaringan atau ba-

gian tubuh lainnya. Normalnya, sel manusia tumbuh dan berkembang biak melalui suatu pembelahan sel untuk membentuk sel baru. Sel baru tersebut menggantikan sel tubuh yang mati karena usia ataupun rusak. Sel kanker tentunya berbeda dari sel normal dalam banyak hal, di antaranya, ialah sel kanker terus aktif tumbuh dan membelah, menginvasi area sekitar dan menyebar ke area lain, bentuk sel yang tidak normal dengan ukuran yang lebih besar dan gelap, membentuk pembuluh darah untuk suplai nutrisi maupun oksigen atau dikenal dengan istilah angiogenesis untuk dirinya, tidak terdeteksi oleh sistem imun tubuh (National Cancer Institute, 2021).

Penyebab kanker beragam dan kompleks. Banyak hal yang diketahui dapat meningkatkan risiko kanker, antara lain, faktor pola makan, infeksi tertentu, kurangnya aktivitas fisik, obesitas, dan polusi lingkungan, seperti asap rokok, radiasi sinar ultraviolet ataupun paparan bahan kimia tertentu. Faktor-faktor ini secara bersamaan akan dapat memicu terjadinya proses karsinogenesis pada tubuh manusia dan menimbulkan kanker. Kanker merupakan salah satu penyebab mortalitas di dunia. Data penelitian terbaru *American Cancer Society* pada tahun 2023 menunjukkan bahwa terdapat sekitar 1.958.310 kasus kanker baru dan 609.820 kematian akibat kanker yang terjadi di Amerika Serikat (Mathur et al., 2015; Siegel et al., 2023).

Penyakit kanker dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis berdasarkan asal organ atau jaringan yang terkena. Berdasarkan organ yang terkena, antara lain, kanker kolorektal, paru, liver, serviks, kandung kemih, esofageal, nasofaring, limfoma non-Hodgkin, dan rongga mulut. Sementara itu, berdasarkan jaringan yang terkena kanker diklasifikasikan lagi menjadi beberapa jenis, yaitu menurut Mathur (2015) sebagai berikut.

- 1) Karsinoma adalah kanker dari sel-sel epitel yang melindungi organ dalam maupun permukaan tubuh umumnya ditemukan pada paru, payudara, dan usus.
- 2) Sarkoma merupakan kanker dari sel mesenkima yang terdapat pada tulang, tulang rawan, jaringan penghubung, otot, atau sendi.

- 3) Limfoma adalah kanker dari sistem limfatik tubuh (kelenjar getah bening).
- 4) Leukimia adalah kanker dari sel-sel darah di sumsum tulang.
- 5) Adenoma adalah kanker dari kelenjar tiroid, adrenal, hipofisis, dan jaringan kelenjar lainnya.

Penyakit kanker dapat diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan atau stadium yang menggambarkan sejauh mana prognosis penyakit kanker tersebut. Stadium yang telah diketahui akan membantu klinisi dalam memperhitungkan tingkat bertahan hidup dan menentukan pilihan terapi terbaik bagi pasien dengan kanker. Penentuan stadium ini dapat menggunakan sistem TNM untuk menggambarkan T (tumor terutama ukurannya), N (penyebaran kanker ke kelenjar getah bening), dan M (metastasis atau penyebaran kanker ke organ lain). Selain itu, dapat digunakan sistem angka dari 0–4 dengan penjelasan sebagai berikut.

- 1) Stadium 0 menunjukkan adanya sel yang abnormal, tetapi tidak menyebar di sekitar yang berpotensi menjadi kanker atau dikenal dengan istilah karsinoma *in situ*.
- 2) Stadium 1 hingga 3 menunjukkan adanya sel kanker yang makin besar angkanya, makin besar ukuran selnya dan penyebaran pada jaringan sekitarnya.
- 3) Stadium 4 menunjukkan sel kanker telah menyebar ke bagian lain tubuh yang letaknya jauh (National Cancer Institute, 2022)

Manajemen terapi pada pasien kanker mempunyai beberapa jenis/ macam pengobatan. Jenis/macam pengobatan yang akan diterima oleh setiap pasien sangat bergantung pada jenis kanker dan tingkatan stadium yang diderita. Beberapa pasien kanker kemungkinan menggunakan satu macam terapi. Akan tetapi, beberapa pasien lainnya menggunakan terapi kombinasi. Jenis/macam terapi kanker, antara lain, sebagai berikut.

- 1) Kemoterapi menggunakan obat-obatan dalam membunuh sel kanker.

- 2) Operasi menggunakan suatu tindakan pemotongan atau pengangkatan jaringan kanker.
- 3) Radioterapi menggunakan paparan sinar radiasi dalam membunuh sel kanker.
- 4) Imunoterapi dilakukan dengan merangsang sistem kekebalan tubuh dalam melawan sel kanker.
- 5) Terapi target menggunakan obat-obatan tertentu yang bekerja secara spesifik menarget sel kanker (Mathur et al., 2015).

C. Etiologi Anemia pada Pasien Kanker

Etiologi anemia pada pasien kanker bersifat multifaktorial (beragam). Pada satu pasien dapat dijumpai dua atau lebih faktor penyebab. Faktor penyebabnya, antara lain, seperti kekurangan nutrisi, efek langsung penyakit, hemolisis, kehilangan darah, inflamasi, dan terapi kanker. Suatu penelitian kohort (untuk mengevaluasi kejadian anemia pada 888 pasien kanker dengan diagnosis yang berbeda-beda selama tiga tahun) didapatkan hasil bahwa kadar hemoglobin pasien tersebut dipengaruhi oleh kondisi malnutrisi dan tingkat inflamasi berdasarkan stadiumnya (Maccio et al., 2015). Kekurangan nutrisi merupakan penyebab umum anemia pada pasien dengan kanker. Kondisi inflamasi yang terjadi juga mungkin menyebabkan anemia melalui sitokin pro-inflamasi (tumor nekrosis faktor- α dan interleukin-6) dan regulasi genetik pada mekanisme eritropoiesis (GATA-1 dan GATA-2). GATA merupakan kelompok faktor transkripsi yang kemampuannya mengikat DNA dengan urutan basa nitrogen “GATA (Guanin-Adenin-Timin-Adenin)” (Fujiwara, 2017; Kenar et al., 2020).

Pada literatur lainnya, menurut Escobar (2021), suatu kasus anemia pada pasien kanker mungkin disebabkan oleh kombinasi faktor penyebab berikut ini:

- 1) efek langsung dari kanker seperti perdarahan pada tumor atau invasi sel kanker pada sumsum tulang;
- 2) faktor kimiawi dari sel kanker seperti auto-antibodi atau sitokin pro-inflamasi yang dapat memengaruhi produksi eritropoietin dan menghambat metabolisme besi; dan

- 3) efek dari terapi kanker, seperti kemoterapi, radioterapi, penghambat tirosin kinase, dan antibodi monoklonal.

Pendekatan lain menyebutkan anemia pada pasien kanker terjadi akibat salah satu atau lebih dari tiga mekanisme utama, yaitu (1) eritropoiesis yang tidak efektif, (2) hemolisis, dan/atau (3) kehilangan darah. Dengan kata lain, penyebab potensial terjadinya anemia pada pasien kanker dipengaruhi oleh tiga proses utama yaitu produksi, destruksi, dan kehilangan sel darah merah (Gilreath & Rodgers, 2020). Secara umum, faktor penyebab/etiologi anemia dapat dikelompokkan secara lebih mendetail seperti yang tertera pada Tabel 5.1.

Pemberian terapi pada pasien kanker seperti kemoterapi dapat memicu timbulnya anemia. Hal itu terjadi karena efek toksik yang ditimbulkan obat-obatan antikanker terhadap sumsum tulang atau terhadap ginjal (nefrotoksisitas) yang dapat memengaruhi produksi eritropoetin (EPO) (Gilreath & Rodgers, 2020). Menurut *The Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) oleh National Cancer Institute (NCI), derajat keparahan anemia akibat penggunaan kemoterapi diklasifikasikan menjadi lima tingkat, yang ditunjukkan pada Tabel 5.2, berdasarkan efek samping yang ditimbulkan (National Cancer Institute, 2017). Derajat dan keparahan anemia akibat peng-

Tabel 5.1 Etiologi Anemia pada Pasien Kanker

I. Efek kanker

- a. Kehilangan darah (GI, GU, dan GYN)
- b. Hemolisis (Limfoma, CLL)
- c. Infiltrasi/invasi tumor dan kerusakan pada sumsum tulang

II. Efek terapi

- a. Kehilangan darah pasca-operasi
- b. Supresi sumsum tulang akibat radioterapi dan kemoterapi
- c. Efek samping nefrotoksisitas dari beberapa agen kemoterapi

III. Kondisi pasien

- a. Rendahnya nafsu makan
- b. Kekurangan/defisiensi nutrisi

Keterangan: GI: Gastrointestinal, GU: Genitourinaria, GYN: Obstetri-ginekologi, CLL: *Chronic Lymphocytic Leukemia*, TNF: *Tumor Necrosis Factor*.

Sumber: Razeq dan Hashem (2020)

Tabel 5.2 Klasifikasi Derajat Keparahan Anemia Berdasarkan Efek Samping Menurut CTCAE

Tingkat 1	Tingkat 2	Tingkat 3	Tingkat 4	Tingkat 5
Hb LLN*– 10,0 g/dL	Hb 10,0– 8,0 g/dL	Hb ≤8.0 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Berpotensi mengancam jiwa. • Perlu penanganan segera seperti transfusi 	Meninggal

Keterangan: LLN: *Lower Limit Normal*/Batas Normal Bawah untuk pria 12,9 g/dL dan wanita 11,9 g/dL

Sumber: National Cancer Institute (2017)

gunaan kemoterapi ditentukan oleh jenis obat, dosis, intensitas penggunaan, dan jumlah siklus. Faktor lain yang berhubungan dengan peningkatan kejadian dan keparahan anemia adalah usia lanjut yang disertai dengan kondisi leukopenia dan trombositopenia (Cheng et al., 2012).

Semua terapi antikanker dapat menyebabkan anemia melalui mekanisme toksisitas langsung terhadap eritropoiesis. Kemoterapi golongan platinum, seperti cisplatin, ialah yang paling berisiko menimbulkan kondisi anemia karena selain efek toksik pada eritropoiesis, golongan ini juga memicu terjadinya nefrotoksitas yang menurunkan produksi EPO. Penggunaan kemoterapi kombinasi akan makin meningkatkan risiko terjadinya anemia pada pasien kanker. Anemia dan hematotoksitas juga terjadi pada penggunaan kemoterapi non-konvensional (*targeted therapy*) seperti golongan penghambat enzim *poly ADP ribose polymerase* (PARP), baik penggunaan tunggal maupun kombinasi dengan kemoterapi konvensional. PARP merupakan suatu enzim yang berperan penting dalam gambaran kompleks mekanisme perbaikan DNA (Barni et al., 2012; Maccio & Madeddu, 2013; Rose et al., 2020).

Golongan penghambat enzim PARP bekerja secara selektif terhadap sel kanker dengan cara menghentikan perbaikan DNA melalui penghambatan enzim PARP sehingga DNA sel kanker menjadi rusak dan mengalami kematian. Penggunaan penghambat PARP jangka pendek dapat menimbulkan penekanan pada retikulosit dan sel- β progenitor serta myelosupresi yang lebih berat pada jangka panjang.

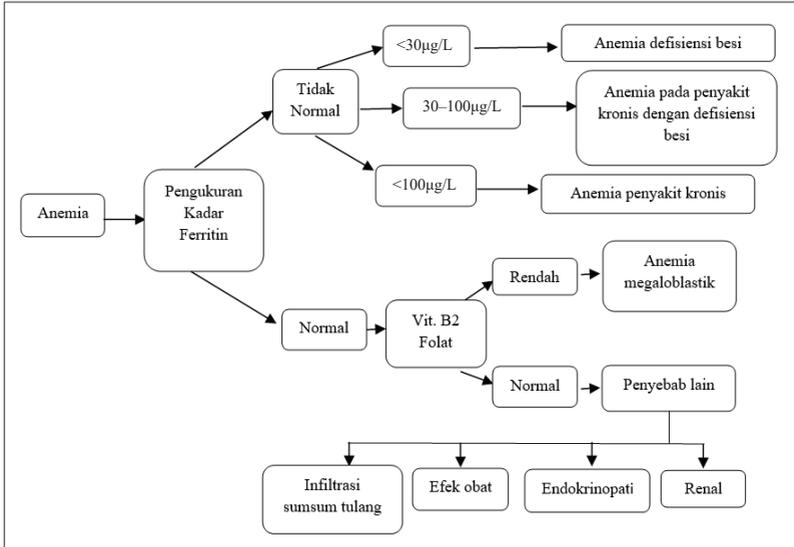
Olaparib, yang saat ini digunakan sebagai terapi pada kanker ovarium, pankreas, dan payudara, berpotensi menimbulkan anemia derajat ringan (tingkat 1–2). Hal tersebut dibuktikan pada suatu studi meta-analisis dari studi fase II–III yang menunjukkan bahwa sebanyak 32% pasien dengan kanker ovarium stadium lanjut mengalami efek samping anemia dan 13% di antaranya termasuk dalam tingkat 3 dan 4 (Ruiz et al., 2019; Rose et al., 2020; Xu et al., 2021).

D. Diagnosis Anemia pada Pasien Kanker

Dalam mendiagnosis anemia secara tepat pada pasien kanker diperlukan banyak data pendukung. Data pendukung tersebut berupa riwayat medis yang meliputi data pribadi, status onkologis (jenis tumor primer, stadium penyakit, terapi yang diterima dengan risiko toksisitas hematologis tinggi dan tanggal pemberiannya), riwayat klinis, dan pemeriksaan fisik lengkap. Selain itu, pemeriksaan laboratorium menggunakan sampel darah juga diperlukan meliputi darah lengkap, kadar serum feritin, saturasi transferin, kadar kreatinin untuk menilai fungsi ginjal, dan C-reaktif protein sebagai *marker* inflamasi. Kondisi anemia pada pasien kanker bersifat multifaktorial sehingga diperlukan adanya tes pendukung lainnya untuk menentukan penyebab secara pasti. Tes pendukung tersebut, antara lain, hapusan darah, sedimen urine, tes koagulasi, biopsi sumsum tulang apabila diduga adanya infiltrasi/invasi tumor, CT scan, dan endoskopi saluran cerna (Rodgers et al., 2012; Bohlius et al., 2019).

Algoritma yang ditunjukkan pada Gambar 5.1 dapat digunakan untuk mendiagnosis anemia pada pasien kanker. Berdasarkan algoritma tersebut, ini penting untuk membedakan antara anemia defisiensi besi dengan anemia akibat kanker kronis.

Tabel 5.3 berikut menunjukkan perbedaan kedua hal tersebut berdasarkan beberapa parameter. Serum feritin dan TSAT (*transferrin saturation*) merupakan parameter penting yang utamanya digunakan dalam menentukan status besi pasien. Feritin merupakan suatu *biomarker* cadangan besi total dalam tubuh yang apabila kadarnya rendah dapat dijadikan sebagai indikator terjadinya anemia defisiensi



Sumber: Escobar et al. (2021)

Gambar 5.1 Algoritma Diagnosis Anemia pada Pasien Kanker

Tabel 5.3 Parameter Pembeda Anemia Defisiensi Besi dengan Anemia pada Pasien Kanker

Parameter	Anemia defisiensi besi	Anemia pada pasien kanker
Retikulosit	Tinggi atau rendah	Rendah
MCV/MCH	Rendah atau normal	Rendah atau normal
Serum besi	Rendah	Rendah atau normal
Serum feritin	Rendah	Normal atau tinggi
Transferrin Saturation Index (TSAT)	Rendah atau normal	Rendah
Total Iron Binding Capacity (TIBC)	Tinggi	Rendah
Reseptor transferrin serum	Tinggi	Normal
Cadangan besi di sumsum tulang	Tidak ada	Ada

Sumber: Escobar et al. (2021)

besi. Namun, feritin bersifat akut sehingga pada kondisi inflamasi kronik seperti kanker, kadarnya dapat normal atau rendah. TSAT merupakan indikator yang digunakan dalam mengukur kesediaan besi untuk proses eritropoiesis. Parameter lainnya seperti retikulosit, *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Haemoglobin* (MCH), atau reseptor transferin serum memiliki keterbatasan untuk prediksi apabila dibandingkan dengan feritin dan TSAT (Gilreath & Rodgers, 2020)

E. Manifestasi Klinis Anemia pada Pasien Kanker

Kondisi anemia memiliki efek yang merugikan pada pasien dengan kanker yang akan dapat memengaruhi dan menurunkan angka kelangsungan hidup pasien. Beberapa studi melaporkan dampak negatif anemia terhadap progresivitas penyakit, respons terhadap kemoterapi atau radioterapi, kelangsungan hidup, dan risiko kematian (Shin et al., 2014; An et al., 2015; Melo-Alvin et al., 2020). Dampak tersebut dapat terjadi bahkan pada kanker stadium awal walaupun umumnya anemia terjadi akibat kanker tingkat lanjut dengan prognosis yang buruk. Dalam suatu studi evaluasi angka kelangsungan hidup pada total 77 pasien kanker paru *non-small cell* (NSC) dengan anemia yang menjalani terapi *Stereotactic Body Radiation* (SBR) menunjukkan bahwa kondisi anemia merupakan faktor prognosis yang berpengaruh signifikan ($p=0,0249$) dalam memprediksi tingkat kelangsungan hidup pasien kanker paru NSC (Tanaka et al., 2021).

Kondisi anemia pada pasien kanker berdasarkan tingkat keparahannya akan menimbulkan serangkaian gejala klinis, seperti dispnea/sesak, kelelahan, pusing, anoreksia, kurangnya konsentrasi, dan suasana hati yang buruk. Gejala-gejala tersebut akan memengaruhi kegiatan/aktivitas sehari-hari dan kualitas hidup/*Quality of Life* (QoL) pasien (Madeddu et al., 2021). Penurunan kualitas hidup (QoL) khususnya akan terlihat ketika terjadi penurunan nilai Hb antara 11,5–10,0 g/dL, yang disebut juga kondisi anemia ringan. Klinisi sering kali melewatkan hal ini dan tidak menganggapnya sebagai suatu permasalahan. Kelelahan merupakan gejala yang paling

umum dijumpai pada kondisi ini. Pada pasien lanjut usia bahkan dapat terjadi gangguan kapasitas mental, depresi, dan kebingungan. Gejala lainnya, yaitu mual, kehilangan nafsu makan, dan pingsan juga dapat terjadi, terutama pada pasien kanker dengan penyakit penyerta seperti disfungsi/gangguan pada kardio-pulmonal dan renal (Busti et al., 2018).

Efek negatif utama dari anemia adalah berkurangnya kemampuan eritrosit dalam mengangkut oksigen (O_2) ke seluruh tubuh sehingga akan berdampak terhadap aktivitas metabolisme dan fungsi spesifik dari sistem organ. Gejala-gejala pada anemia merupakan suatu mekanisme kompensasi oleh sistem kardiovaskular yang dilakukan untuk menyesuaikan dengan penurunan kadar Hb dan oksigenasi jaringan (Hare, 2014). Kondisi anemia pada kanker juga dapat memengaruhi sistem imun tubuh, mengakibatkan terjadinya depresi sistem imun. Hal tersebut karena anemia menyebabkan kondisi hipoksia kemudian gangguan metabolisme yang berdampak pada penurunan limfosit fungsional sehingga akan menurunkan ketahanan tubuh terhadap infeksi dan menurunkan efektivitas pemberian terapi antikanker. Hipoksia jaringan juga akan memicu pelepasan beberapa vasodilator seperti prostaglandin dan *nitric oxide* (NO) sehingga terjadi peningkatan aliran darah perifer. Jantung berdebar/palpitasi dan irama denyut yang cepat/takikardi merupakan kompensasi yang dilakukan tubuh karena adanya hal tersebut (Madeddu et al., 2018).

F. Patofisiologi/Patogenesis Anemia pada Pasien Kanker

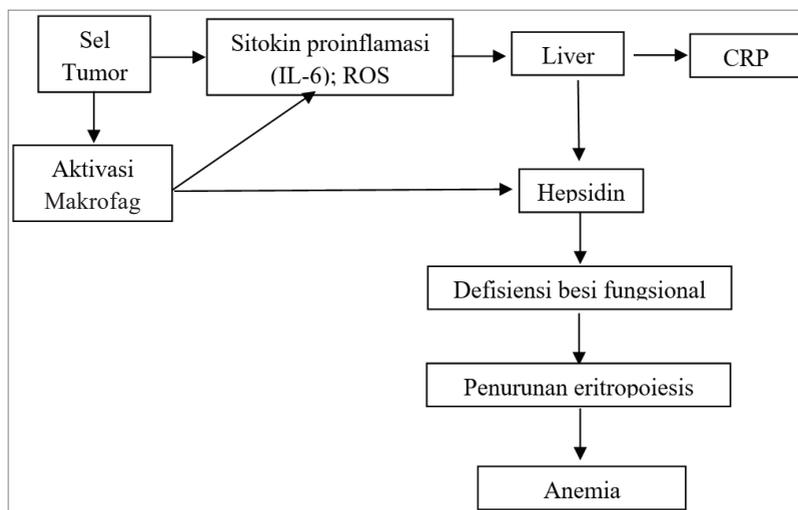
Pemahaman mengenai hematopoiesis, khususnya eritropoiesis penting untuk dipelajari terlebih dahulu sebelum membahas mengenai patogenesis anemia pada pasien kanker. Eritrosit memiliki peran utama dalam mengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh sehingga apabila terjadi penurunan massa/jumlah eritrosit, akan mengakibatkan hipoksia jaringan. Kondisi hipoksia ini akan merangsang proses sintesis hormon eritropoietin yang merupakan stimulus langsung proses eritropoiesis oleh *hypoxia-inducible factor*

1 (HIF-1). Eritropoiesis bergantung pada empat proses yang berbeda, yaitu (1) kemampuan proliferasi cadangan progenitor eritroid, (2) rangsangan untuk produksi eritrosit, (3) ketersediaan nutrisi meliputi gula dan besi, dan (4) masa hidup eritrosit yang dapat berkurang akibat perdarahan atau destruksi dini eritrosit (Palis, 2014).

Proses eritropoiesis merupakan pembentukan sel darah merah/eritrosit yang terjadi pada sumsum tulang. Sel darah berasal dari sel stem hemopoetik pluripoten yang kemudian akan membentuk sel proeritroblast. Sel proeritroblast tersebut akan berdiferensiasi membentuk eritrosit yang dalam tahap ini besi memiliki peran yang penting dalam pembentukan gugus hem pada sintesis hemoglobin. Selain itu, besi memiliki peranan lain dalam regulasi sintesis EPO di ginjal melalui transduksi sinyal dengan HIF-2 alfa. HIF-2 alfa berperan dalam meregulasi eritropoietin hepatic yang dihasilkan oleh sel hepatosit yang diinduksi oleh adanya kondisi hipoksia akibat anemia. Protein yang meregulasi besi akan berikatan dengan unsur besi yang berasal dari gen HIF-2 alfa sehingga terjadi modulasi translasi yang berdampak terhadap sintesis EPO. Faktor lain yang memengaruhi eritropoiesis dalam sintesis hem selain besi adalah glukosa (Doty et al., 2015; Madeddu et al., 2018),

Zat besi dalam tubuh manusia utamanya berhubungan dengan hemoglobin dalam eritrosit (> 50%) dan sisanya akan disimpan pada hepatosit dan makrofag. Pada proses sirkulasi, besi akan berikatan dengan transferin yang utamanya akan dibawa menuju sumsum tulang untuk eritropoiesis. Proses eritropoiesis ini sangat dipengaruhi dan sensitif terhadap penurunan sirkulasi besi yang terikat dengan transferin di bawah nilai fisiologis normal. Hal tersebut karena eritrosit mengandung kadar besi terbesar jika dibandingkan dengan sel lainnya. Besi yang bersirkulasi utamanya berasal dari hasil destruksi eritrosit yang sudah tua dan sebagian kecilnya (1–5%) dari diet. Makrofag berperan dalam proses daur ulang besi dari hemoglobin melalui eritrofagositosis sel eritrosit yang sudah tua tersebut. Makrofag diaktifkan oleh adanya nekrosis dan/atau kemokin spesifik yang diproduksi oleh sel tumor (Ganz & Nemeth, 2015; Schmidt, 2015).

Homeostasis kadar besi dalam plasma dipengaruhi oleh sistem endokrin dengan melibatkan hepsidin, yaitu suatu hormon yang bertugas mengontrol kadar besi dalam plasma melalui perantara penyerapan, penyimpanan, dan pelepasan zat besi. Hepsidin biasanya diproduksi oleh sel hati dan juga oleh makrofag. Secara fisiologis, produksi hepsidin diatur oleh mekanisme umpan balik positif melalui kadar besi dalam plasma yang tinggi dan negatif oleh kadar besi plasma yang rendah, hipoksia, dan peningkatan eritropoiesis. Patogenesis terjadinya anemia pada pasien kanker utamanya berkaitan dengan inflamasi kronis pada kanker stadium lanjut. Sitokin-sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan oleh sel kanker seperti TNF- α , interleukin-1 (IL-1), dan interleukin-6 (IL-6) dapat mengaktifasi makrofag yang berdampak terhadap peningkatan destruksi eritrosit. Selain itu, tingkat IL-6 yang tinggi dapat menginduksi peningkatan produksi hepsidin oleh sel hati sehingga menurunkan kadar besi yang bersirkulasi dan menekan proses eritropoiesis seperti terlihat pada Gambar 5.2 (Ganz & Nemeth, 2015; Madeddu et al., 2018).



Keterangan: IL: interleukin; CRP: C-reaktif protein; ROS: *reactive oxygen species*

Sumber: Madeddu et al. (2018)

Gambar 5.2 Mekanisme Regulasi Sintesis Hepsidin yang Menimbulkan Anemia pada Pasien Kanker

Selain itu, pada kondisi inflamasi kronis juga terjadi penghambatan proses eritropoiesis. Hal tersebut terjadi karena dua hal utama, yaitu terbatasnya jumlah besi dan hambatan langsung pada progenitor eritropoietik. Proses eritropoiesis yang terjadi tidak adekuat untuk mengompensasi peningkatan destruksi eritrosit. Pasien dengan inflamasi kronis seperti kanker menunjukkan penurunan sintesis EPO sebagai respons dari kondisi hipoksia yang terjadi. Selain itu, sitokin-sitokin proinflamasi tersebut secara langsung juga berpengaruh dalam menurunkan sintesis hormon ini. Kondisi inflamasi kronis juga berkorelasi dengan peningkatan konsentrasi *reactive oxygen species* (ROS) seperti H_2O_2 dan OH^- yang mengakibatkan terjadinya stress oksidatif. Stres oksidatif berkontribusi dalam terjadinya anemia pada kanker dengan memengaruhi proses maturasi dan masa hidup eritrosit. ROS juga merupakan mediator efek penghambatan proliferasi dari proeritroblast (prekursor eritrosit) (Prince et al., 2012; Bukowska et al., 2015).

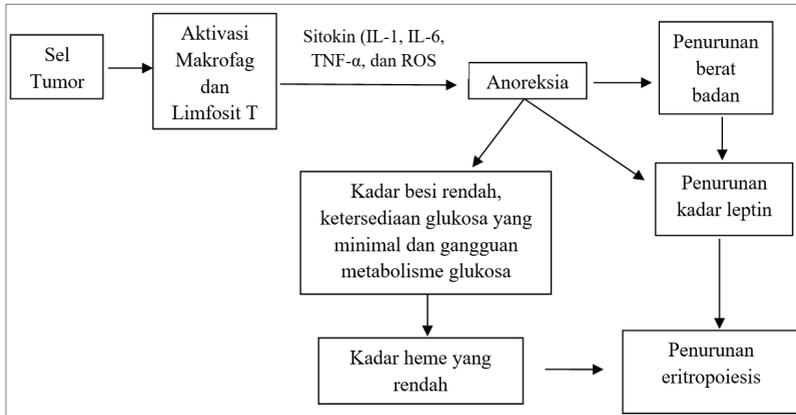
Secara lebih ringkas, mekanisme utama patogenesis anemia pada pasien kanker diakibatkan oleh adanya inflamasi kronis. Inflamasi kronis pada pasien kanker berdampak terhadap beberapa hal, antara lain, masa hidup eritrosit menjadi lebih singkat bersamaan dengan adanya peningkatan destruksi eritrosit, hambatan proses eritropoiesis pada sumsum tulang, pengaruh terhadap produksi eritropoietin, dan peningkatan hepsidin yang mengakibatkan perubahan metabolisme besi sehingga jumlahnya menjadi terbatas dan proses eritropoiesis menjadi terhambat (Madeddu et al., 2018).

Selain itu, pada pasien kanker stadium lanjut terdapat faktor pemicu lain yang juga berkontribusi menimbulkan anemia. Faktor pemicu tersebut di antaranya status gizi yang buruk serta pemberian terapi kanker seperti kemoterapi dan radioterapi. Secara umum, anemia yang terjadi pada pasien dengan kanker stadium lanjut dan permasalahan status gizi yang buruk memiliki relevansi yang tinggi. Status gizi yang buruk dapat ditandai dengan adanya defisiensi pada beberapa komponen, seperti besi, vitamin, asam folat dan lainnya ataupun gangguan pada proses metabolisme, salah satunya karbohidrat (Chiabrando et al., 2014).

Dalam perjalanannya, seiring memburuknya kondisi penyakit pada pasien kanker, akan berdampak pula terhadap penurunan status gizi pasien. Hal tersebut terlihat dari timbulnya beberapa gejala dan tanda, seperti anoreksia, mual, muntah, dan penurunan massa otot ataupun berat badan yang signifikan. Parameter tersebut dapat pula dijadikan sebagai salah satu prognostik negatif pada pasien kanker yang dalam suatu studi menunjukkan bahwa sedikit penurunan berat badan (>2,4%) ketika diagnosis akan meningkatkan angka risiko morbiditas dan mortalitas (Martin et al., 2015). Kondisi inflamasi kronis yang terjadi pada pasien kanker juga dapat mengganggu proses metabolisme baik karbohidrat, lipid, maupun protein. Gangguan yang ditimbulkan, yaitu memodulasi metabolisme glukosa, modulasi fungsi lipoprotein lipase yang mengontrol penyerapan trigliserida yang bersirkulasi ke dalam adiposit, dan gangguan sintesis ataupun degradasi protein (Madeddu et al., 2015).

Pada pasien kanker, produksi protein otot menurun sementara proses proteolisis meningkat. Namun, kondisi di liver sangat berbeda. Meskipun sintesis albumin stabil atau berkurang, sintesis protein lain (CRP, fibrinogen, dan hepsidin) secara signifikan meningkat terutama pada fase akut peradangan (Porporato, 2016). Kondisi malnutrisi pada pasien dengan inflamasi kronis seperti kanker berkorelasi dengan anemia. Hal tersebut ditunjukkan melalui adanya hubungan antara anemia dan leptin yang merupakan penanda utama status gizi dan metabolisme (Abella et al., 2017). Gambar 5.3 menunjukkan hubungan di antara leptin, yaitu penanda nutrisi yang sensitif dan kejadian anemia, khususnya nilai Hb pada pasien kanker dengan malnutrisi.

Pasien dengan penyakit neoplastik atau kanker perlu mendapatkan terapi antikanker, baik berupa kemoterapi maupun radioterapi. Inisiasi pemberian terapi tersebut dapat memicu atau memperburuk kondisi anemia pada pasien kanker. Oleh karena itu, terjadi tumpang tindih mekanisme patogenesis anemia, yaitu peradangan kronis dan terkait dengan efek kemoterapi. Namun, jika kemoterapi yang diberikan efektif terhadap regresi tumor sel, seharusnya tingkat inflamasi yang



Keterangan: IL: interleukin; TNF: *tumor necrosis factor*; ROS: *reactive oxygen species*
 Sumber: Madeddu et al. (2018)

Gambar 5.3 Hubungan Antara Status Gizi, Leptin, dan Anemia pada Pasien Kanker

terjadi akan menurun begitu pula respons anemia akibat inflamasi tersebut. Anemia yang diinduksi kemoterapi bersifat hipoproliferatif karena efek toksik dari antikanker terhadap sumsum tulang atau efek nefrotoksik yang memengaruhi produksi EPO (Madeddu et al., 2021).

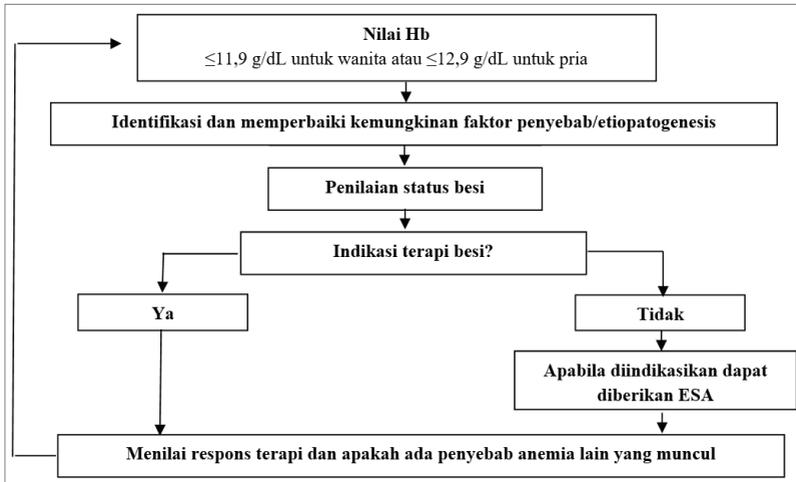
Penggunaan kemoterapi sebagai terapi antikanker dapat menyebabkan efek samping gastro-enterik, seperti anoreksia, mual, muntah, dan diare. Efek samping ini dapat mengurangi asupan makanan sehingga pasien kehilangan nutrisi, vitamin, dan mineral. Hal tersebut pada akhirnya juga berdampak terhadap proses eritropoiesis. Pasien kanker, yang mengalami anemia, diakibatkan murni karena efek samping dari pemberian kemoterapi. Ini terjadi pada pasien dengan kanker stadium awal yang tidak anemia sebelum memulai kemoterapi. Berdasarkan perspektif ini, kemoterapi yang efektif didukung dengan nutrisi yang memadai dan terapi simtomatik untuk mengatasi manifestasi sistemik dari kanker secara efektif akan dapat mengatasi anemia terkait kanker (Madeddu et al., 2021; NCCN, 2022).

G. Algoritma/ Penatalaksanaan Terapi Anemia pada Pasien Kanker

Strategi algoritma/penatalaksanaan terapi anemia bergantung pada mekanisme etiopatogenesis yang mendasari, khususnya anemia pada pasien kanker yang umumnya melibatkan berbagai mekanisme, antara lain, defisiensi besi fungsional akibat inflamasi oleh IL-6, stres oksidatif, dan gangguan nutrisi. Selain itu, identifikasi parameter klinis dan komorbiditas terkait juga penting untuk menetapkan strategi manajemen terapi. Evaluasi awal anemia pada pasien dengan kanker meliputi pengamatan tanda dan gejala, pemeriksaan laboratorium (jumlah sel darah merah, hemoglobin, hematokrit, retikulosit, *marker* inflamasi kronis, transferin, feritin, dan lain-lain), pemeriksaan status gizi (kadar besi, asam folat, dan vitamin B12) dan kemungkinan adanya defisiensi fungsi tertentu seperti fungsi ginjal dan endokrin untuk mengetahui ada/tidaknya komorbiditas yang terkait dengan anemia (Maccio et al., 2015; Ganz, 2019; NCCN, 2022).

Tujuan penatalaksanaan terapi anemia pada pasien kanker utamanya adalah memperbaiki atau mengoreksi kadar hemoglobin dan jumlah eritrosit guna memenuhi kebutuhan oksigenasi semua jaringan. Tujuan tersebut akan tercapai secara maksimal apabila nilai Hb ditingkatkan dan dipertahankan pada nilai $\geq 12\text{g/dL}$. Ketika tujuan tersebut sudah berhasil tercapai, ini secara tidak langsung juga meningkatkan kualitas hidup pasien melalui perbaikan tanda dan gejala terkait anemia seperti kelelahan dan perbaikan konsentrasi. Tujuan penatalaksanaan terapi ini dapat berubah dan bergantung pada stadium serta prognosis dari penyakit kanker itu sendiri, dari yang semula koreksi/perbaikan nilai hemoglobin menjadi pencegahan perburukan kondisi anemia untuk mempertahankan kualitas hidup (Gilreath & Rodgers, 2020; Madeddu et al., 2021).

Terapi yang secara umum digunakan saat ini untuk mengatasi anemia pada pasien kanker adalah transfusi sel darah merah, *erythropoiesis stimulating agent* (ESA), dan suplementasi besi. Namun, ber-



Sumber: Gilreath dan Rodgers (2020)

Gambar 5.4 Hubungan Antara Status Gizi, Leptin, dan Anemia pada Pasien Kanker

dasarkan etiopatogenesis anemia pada pasien kanker yang beragam, pendekatan intervensi multimodal kemungkinan akan lebih efektif, seperti penggunaan modulator metabolisme besi, terapi nutrisi, atau obat antiinflamasi dapat dipertimbangkan (Madeddu et al., 2018). Tinjauan pendekatan penatalaksanaan terapi anemia pada pasien kanker terlihat seperti pada Gambar 5.4.

1. Transfusi Sel Darah Merah (*Packed Red Cell/PRC*)

Transfusi sel darah merah dalam bentuk *Packed Red Cell* (PRC) dahulu telah menjadi satu-satunya metode pengobatan anemia sebelum muncul terapi lain seperti ESA. Terapi ini diindikasikan pada pasien kanker dengan anemia derajat berat atau perdarahan yang memerlukan pemulihan kadar hemoglobin dan hematokrit yang cepat. Diperkirakan bahwa infus 1 unit PRC yang berisi eritrosit pekat mampu meningkatkan kadar hemoglobin sebesar 1 g/dL dan hematokrit sebesar sekitar 3%. Data penggunaan transfusi PRC ini banyak didapatkan utamanya pada pasien kanker yang menjalani tindakan operasi. Selain operasi, pasien dengan anemia berat biasanya

Tabel 5.4 Kelebihan dan Kekurangan Terapi Transfusi PRC yang Digunakan untuk Anemia pada Pasien Kanker

Terapi	Kelebihan	Anemia pada pasien kanker
Transfusi Sel Darah Merah (PRC)	<ul style="list-style-type: none"> • Perbaikan hemoglobin cepat • Perbaikan gejala anemia cepat • Meningkatkan kualitas hidup 	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko infeksi • Reaksi transfusi • Alloimunisasi • Kelebihan kadar besi

Sumber: Bryer dan Henry (2018)

pada tingkat Hb sekitar 8,0 g/dL akan mendapatkan terapi transfusi. Namun, keputusan pemberian terapi transfusi tidak hanya dibuat berdasarkan kadar Hb (Razeq & Hashem, 2020; Escobar et al., 2021). Tabel 5.4 menunjukkan kelebihan dan kekurangan dari terapi transfusi PRC.

Pertimbangan lain dalam memutuskan pemberian terapi transfusi sel darah merah adalah komorbiditas yang ada, kemudian kecepatan penurunan Hb dan sifat serta intensitas kemoterapi atau radioterapi yang sedang berlangsung atau direncanakan. Sebuah studi menyimpulkan bahwa kebijakan merestriksi atau membatasi pemberian transfusi pada pasien kanker tampaknya menurunkan penggunaan darah tanpa meningkatkan morbiditas atau mortalitas (Prescott et al., 2016). Namun, tetap masih ada beberapa hal yang perlu menjadi perhatian berkaitan dengan pemberian transfusi ini. Salah satu di antaranya adalah kemungkinan timbulnya risiko efek samping akut dan penularan infeksi. Risiko infeksi dapat diminimalkan saat ini karena adanya suatu sistem modern yang dibuat untuk meningkatkan keamanan selama proses donor darah. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 91 Tahun 2015 tentang Standar Pelayanan Transfusi Darah menjelaskan bahwa setiap darah yang akan digunakan untuk transfusi salah satunya harus lolos uji saring terhadap Infeksi Menular Lewat Transfusi Darah (IMLTD), seperti Hepatitis B, Hepatitis C, Sifilis, dan HIV (Permenkes No. 91, 2015; Carson et al., 2018; Madeddu et al., 2021).

Efek samping akut dari pemberian transfusi yang dapat terjadi, seperti reaksi alergi, hemolitik, alloimunisasi, kelebihan zat besi dalam

peredaran darah, dan kemungkinan immunosupresi juga tidak dapat diabaikan. Pada suatu studi terdapat bukti peningkatan risiko tromboemboli vena pada pasien kanker yang menjalani transfusi darah dengan peningkatan risiko kematian, terutama pada stadium lanjut. Penggunaan antikoagulan profilaksis diperlukan untuk mengurangi risiko ini. Selain itu, penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian heparin berat molekul rendah secara rutin terhadap risiko trombotik dan kematian terkait. Untuk alasan ini, transfusi harus disediakan untuk kasus anemia simtomatik berat dengan mempertimbangkan komorbiditas spesifik tertentu (Khorana et al., 2008; Goubran et al., 2016).

2. *Erythropoietin Stimulating Agent (ESA)*

Erythropoietin stimulating agent (ESA) merupakan analog biologis dari eritropoietin manusia. Banyak uji klinis ataupun meta analisis yang menunjukkan efektivitas dari penggunaan ESA dalam meningkatkan kadar hemoglobin dan menurunkan kebutuhan transfusi. Selain itu, penggunaan ESA dapat membantu koreksi anemia secara berkelanjutan dengan risiko efek samping yang lebih rendah bila dibandingkan dengan transfusi dan memperbaiki aliran darah serta kualitas hidup pasien (Bohlius et al., 2014). ESA diindikasikan pada pasien kanker solid/padat dengan gejala anemia yang menjalani pengobatan melalui kemoterapi (*level of evidence* I, derajat rekomendasi A) atau kemoradioterapi (*level of evidence* II, derajat rekomendasi B), yang menunjukkan kadar Hb <10 g/dL atau anemia asimtomatik dengan kadar Hb <8 g/dL setelah koreksi kadar besi atau penyebab mendasar lainnya (*level of evidence* I, derajat rekomendasi A) (Aapro et al., 2018; Bohlius et al., 2019; Escobar et al., 2020).

ESA tidak boleh digunakan pada pasien yang tidak menerima kemoterapi (*level of evidence* I, derajat rekomendasi A). Durasi dan dosis pemberian ESA ialah hingga diperoleh nilai Hb yang stabil untuk menghindari atau mengurangi kebutuhan transfusi sel darah merah, tetapi tidak melebihi nilai 12 g/dL (*level of evidence* IV, derajat rekomendasi B). Selama menggunakan ESA, terdapat risiko kejadian

tromboemboli yang perlu dievaluasi secara hati-hati. Pasien perlu mendapatkan informasi yang cukup terkait hal tersebut. ESA tidak boleh digunakan pada pasien dengan hipertensi yang tidak terkontrol (*level of evidence* I, derajat rekomendasi A) (Aapro et al., 2018; Bohlius et al., 2019; Escobar et al., 2021).

3. Suplementasi Besi

Pemberian terapi berupa suplementasi zat besi harus dipertimbangkan pada pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi dan mengalami anemia dengan kadar Hb ≤ 11 g/dL atau penurunan Hb ≥ 2 g/dL dari nilai ambang normal, yaitu ≤ 12 g/dL. Suplemen besi oral atau intravena direkomendasikan untuk mengobati defisiensi besi absolut (feritin < 30 ng/ml, *total serum iron* (TSI) $< 20\%$, serum Fe < 30 $\mu\text{g/dL}$). Jika tidak didapatkan respons dengan pengobatan oral setelah empat minggu, dapat diganti menggunakan suplemen besi secara intravena (*level of evidence* II, derajat rekomendasi A). Suplementasi besi dapat dikombinasikan pemberiannya dengan ESA. Kombinasi suplemen besi intravena dan ESA direkomendasikan untuk menangani pasien dengan defisiensi besi fungsional yang ditandai dengan nilai feritin 30–500 ng/ml, TSI $< 50\%$, serum Fe < 30 $\mu\text{g/dL}$ (*level of evidence* II, derajat rekomendasi A) (Aapro et al., 2018; Bohlius et al., 2019; Escobar et al., 2021).

Baik ESA maupun suplemen zat besi dapat direkomendasikan untuk mengatasi defisiensi besi fungsional (feritin 500–800 ng/ml dan TSI $> 50\%$). Semua suplemen zat besi harus dihentikan bila feritin > 800 ng/dL dan TSI $> 50\%$ (*level of evidence* II, derajat rekomendasi A). Zat besi memiliki efek samping yang relatif lebih rendah apabila dibandingkan transfusi ataupun ESA. Zat besi tidak meningkatkan risiko infeksi, kejadian tromboemboli, atau morbiditas kardiovaskular. Suplemen besi intravena direkomendasikan untuk diberikan sebelum atau setelah kemoterapi dapat pula diberikan pada akhir siklus kemoterapi (*level of evidence* III, derajat rekomendasi C). Tidak ada bukti klinis yang menunjukkan bahwa hubungan di antara pemberian terapi zat besi IV terhadap perkembangan dan progresivitas kanker (Aapro et al., 2018; Bohlius et al., 2019; Escobar et al., 2021).

F. Penutup

Anemia dan kanker memiliki keterkaitan antara satu dan lainnya. Etiologi anemia pada pasien kanker bersifat multifaktorial (beragam). Pada satu pasien dapat dijumpai dua atau lebih faktor penyebab, antara lain, kekurangan nutrisi, efek langsung penyakit, hemolisis, kehilangan darah, inflamasi, dan terapi kanker. Kondisi anemia memiliki efek yang merugikan pada pasien kanker yang dapat memengaruhi dan menurunkan angka kelangsungan hidup pasien. Strategi algoritma/penatalaksanaan terapi anemia bergantung pada mekanisme etiopatogenesis yang mendasarinya. Terapi yang secara umum digunakan saat ini untuk mengatasi anemia pada pasien kanker, antara lain, transfusi sel darah merah, *eritropoiesis stimulating agent* (ESA), dan suplementasi besi. Namun, berdasarkan etiopatogenesis anemia pada pasien kanker yang beragam, pendekatan intervensi multimodal kemungkinan akan lebih efektif, seperti penggunaan modulator metabolisme besi, terapi nutrisi, atau obat antiinflamasi dapat dipertimbangkan.

Referensi

- Aapro, M., Beguin, Y., Bokemeyer, C., Dicato, M., Gascón, P., Glaspy, J., Hofmann, A., Link, H., Littlewood, T., Ludwig, H., Österborg, A., Pronzato, P., Santini, V., Schrijvers, D., Stauder, R., Jordan, K., Herrstedt, J., & ESMO Guidelines Committee (2018). Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(Suppl. 4), 96–110. Doi: 10.1093/annonc/mdx758
- Abella, V., Scotece, M., Conde, J., Pino, J., Gonzalez-Gay, M. A., Gómez-Reino, J. J., Mera, A., Lago, F., Gómez, R., & Gualillo, O. (2017). Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nature reviews. Rheumatology*, 13(2), 100–109. Doi: 10.1038/nrrheum.2016.209
- An, M. S., Yoo, J. H., Kim, K. H., Bae, K. B., Choi, C. S., Hwang, J. W., Kim, J. H., Kim, B. M., Kang, M. S., Oh, M. K., & Hong, K. H. (2015). T4 stage and preoperative anemia as prognostic factors for the patients

- with colon cancer treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology*, 13, 64. Doi: 10.1186/s129 57-015-0488-7
- Barni, S., Cabiddu, M., Guarneri, P., Lonati, V., & Petrelli, F. (2012). The risk for anemia with targeted therapies for solid tumors. *The oncologist*, 17(5), 715–724. Doi: 10.1634/theoncologist.2012-0024
- Bohlius, J., Tonia, T., Nüesch, E., Jüni, P., Fey, M. F., Egger, M., & Bernhard, J. (2014). Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: Systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *British Journal of Cancer*, 111(1), 33–45. Doi: 10.1038/bjc.2014.171
- Bohlius, J., Bohlke, K., Castelli, R., Djulbegovic, B., Lustberg, M. B., Martino, M., Mountzios, G., Peswani, N., Porter, L., Tanaka, T. N., Trifirò, G., Yang, H., & Lazo-Langner, A. (2019). Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(15), 1336–1351. Doi: 10.1200/JCO.18.02142
- Bryer, E., & Henry, D. (2018). Chemotherapy-induced anemia: Etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine*, 2018(6), 21–31. Doi: 10.2147/IJCTM.S187569
- Bukowska, B., Sicińska, P., Pająk, A., Koceva-Chyla, A., Pietras, T., Pszczółkowska, A., Górski, P., & Koter-Michalak, M. (2015). Oxidative stress and damage to erythrocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease--changes in ATPase and acetylcholinesterase activity. *Biochemistry and Cell Biology*, 93(6), 574–580. Doi: 10.1139/bcb-2015-0066
- Busti, F., Marchi, G., Ugolini, S., Castagna, A., & Girelli, D. (2018). Anemia and iron deficiency in cancer patients: Role of iron replacement therapy. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 11(4), 94. Doi: 10.3390/ph11040094
- Carson, J. L., Stanworth, S. J., Roubinian, N., Fergusson, D. A., Triulzi, D., Doree, C., & Hebert, P. C. (2018). Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD002042.
- Cheng, K., Zhao, F., Gao, F., Dong, H., Men, H. T., Chen, Y., Li, L. H., Ge, J., Tang, J., Ding, J., Chen, X., Du, Y., Luo, W. X., & Liu, J. Y. (2012). Factors potentially associated with chemotherapy-induced anemia in

- patients with solid cancers. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention (APJCP)*, 13(10), 5057–5061. Doi: 10.7314/apjcp.2012.13.10.5057
- Chiabrando, D., Mercurio, S., & Tolosano, E. (2014). Heme and erythropoiesis: more than a structural role. *Haematologica*, 99(6), 973–983. Doi: 10.3324/haematol.2013.091991
- Cirino, E., & Barlow, B. (2022, Juni 22). Understanding the connection between anemia and cancer. *Healthline*. <https://www.healthline.com/health/cancer/anemia-cancer#:~:text=Why%20is%20anemia%20linked%20to,attack%20blood%20cells%2C%20causing%20anemia>.
- Doty, R. T., Phelps, S. R., Shadle, C., Sanchez-Bonilla, M., Keel, S. B., & Abkowitz, J. L. (2015). Coordinate expression of heme and globin is essential for effective erythropoiesis. *J. Clin. Invest.*, 125, 4681–4691. Doi: 10.1172/JCI83054
- Escobar, Á. Y., Bataller, P. R., Altozano, P. J., Martínez, R. S., Álvarez, S. A., Cordellat B. A., Vázquez B. E., Jaime, C. J., Escobar, G. I., & Zambrano, B. C. (2021). SEOM clinical guidelines for anaemia treatment in cancer patients (2020). *Clinical & Translational Oncology*, 23(5), 931–939. Doi: 10.1007/s12094-021-02580-2
- Fujiwara T. (2017). GATA Transcription factors: Basic principles and related human disorders. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 242(2), 83–91. Doi: 10.1620/tjem.242.83
- Ganz T. (2019). Anemia of inflammation. *The New England Journal of Medicine*, 381(12), 1148–1157. Doi: 10.1056/NEJMra1804281
- Ganz, T., & Nemeth, E. (2015). Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 15, 500–510. Doi: 10.1038/nri3863
- Gilreath, J. A., & Rodgers, G. M. (2020). How I treat cancer-associated anemia. *Blood*, 136(7), 801–813. Doi: 10.1182/blood.2019004017
- Goubran, H. A., Elemetry, M., Radosevich, M., Seghatchian, J., El-Ekiaby, M., & Burnouf, T. (2016). Impact of transfusion on cancer growth and outcome. *Cancer Growth and Metastasis*, 9, 1–8. Doi: 10.4137/CGM.S32797
- Hare, G. M. (2014). Tolerance of anemia: Understanding the adaptive physiological mechanisms which promote survival. *Transfusion and Apheresis Science*, 50(1), 10–12. Doi: 10.1016/j.transci.2013.12.005
- Kenar, G., Koksoy, E.B., Urun, Y., & Utkon, G. (2020). Prevalence, etiology and risk factors of anemia in patients with diagnosed cancer. *Supportive Care in Cancer*, 28,5235–5242. Doi: 10.1007/s00520-020-05336-w

- Khorana, A. A., Francis, C. W., Blumberg, N., Culakova, E., Refaai, M. A., & Lyman, G. H. (2008). Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Archives of Internal Medicine*, 168(21), 2377–2381. Doi: 10.1001/archinte.168.21.2377
- Macciò, A., & Madeddu, C. (2013). Cisplatin: An old drug with a newfound efficacy - from mechanisms of action to cytotoxicity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 14(13), 1839–1857. Doi: 10.1517/14656566.2013.813934
- Maccio, A., Madeddu, C., Gramignano, G., Mulas, C., Tanca, L., Cherchi, M.C., Floris, C., Omoto, I., Barracca, A., & Ganz, T. (2015). The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: Results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*, 100(1), 124–132. Doi: 10.3324/haematol.2014.112813
- Madeddu, C., Gramignano, G., Astarà, G., Demontis, R., Sanna, E., Atzeni, V., & Macciò, A. (2018). Pathogenesis and treatment options of cancer related anemia: Perspective for a targeted mechanism-based approach. *Frontiers in Physiology*, 9, 1294. Doi: 10.3389/fphys.2018.01294
- Madeddu, C., Neri, M., Sanna, E., Oppi, S., & Macciò, A. (2021). Experimental drugs for chemotherapy- and cancer-related anemia. *Journal of Experimental Pharmacology*, 13, 593–611. Doi: 10.2147/JEP.S262349
- Martin, L., Senesse, P., Gioulbasanis, I., Antoun, S., Bozzetti, F., Deans, C., Strasser, F., Thoresen, L., Jagoe, R. T., Chasen, M., Lundholm, K., Bosaeus, I., Fearon, K. H., & Baracos, V. E. (2015). Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *Journal of Clinical Oncology*, 33(1), 90–99. Doi: 10.1200/JCO.2014.56.1894
- Mathur, G., Nain, S., & Sharma, P. K. (2015). Cancer: An overview. *Academic Journal of Cancer Research*, 8(1), 01–09. Doi: 10.5829/idosi.ajcr.2015.8.1.9336
- Melo-Alvim, C., Miguel-Semedo, P., Paiva, R. S., Lobo-Martins, S., Luna-Pais, H., Costa, A. L., Santos, A. R., Florindo, A., Vasconcelos, A. L., Abrunhosa-Branquinho, A. N., Palmela, P., Fernandes, L., Presa, D. L., Costa, L., & Ribeiro, L. (2020). Pretreatment hemoglobin level as a prognostic factor in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy: Journal of Great Poland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*, 25(5), 768–774. Doi: 10.1016/j.rpor.2020.07.002

- National Cancer Institute. (2017, 27 November). *Common terminology criteria for adverse event (CTCAE) version 5.0*. U.S. Department of Health and Human Services. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- National Cancer Institute. (2021, 11 Oktober). *What is cancer?* Diakses pada 15 Agustus, 2023, dari <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- National Cancer Institute. (2022, 14 Oktober). *Cancer staging*. Diakses pada 16 Agustus, 2023, dari <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2022). *NCCN clinical practice guidelines in oncology. Hematopoietic growth factors*. Version 1; October 18, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf
- Palis, J. (2014). Primitive and definitive erythropoiesis in mammals. *Frontiers in physiology*, 5, 3. Doi: 10.3389/fphys.2014.00003
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 91 Tahun 2015 Tentang Standar Pelayanan Transfusi Darah. (2015). <https://peraturan.bpk.go.id/Home/Details/11666>
- Porporato P. E. (2016). Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis*, 5(2), e200. Doi: 10.1038/oncsis.2016.3
- Prescott, L. S., Taylor, J. S., Lopez-Olivo, M. A., Munsell, M. F., VonVille, H. M., Lairson, D. R., & Bodurka, D. C. (2016). How low should we go: A systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. *Cancer Treatment Reviews*, 46, 1–8. Doi: 10.1016/j.ctrv.2016.03.010
- Prince, O. D., Langdon, J. M., Layman, A. J., Prince, I. C., Sabogal, M., Mak, H. H., Berger, A. E., Cheadle, C., Chrest, F. J., Yu, Q., Andrews, N. C., Xue, Q. -L., Civin, C. I., Walston, J. D., & Roy, C. N. (2012). Late stage erythroid precursor production is impaired in mice with chronic inflammation. *Haematologica*, 97(11), 1648–1656. Doi: 10.3324/haematol.2011.053397
- Razeq, H. A., & Hashem, H. (2020). Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 145, 102837. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102837
- Rodgers, G. M., Becker, P. S., Blinder, M., Cella, D., Chanan-Khan, A., Cleeland, C., Coccia, P. F., Djulbegovic, B., Gilreath, J. A., Kraut, E.

- H., Matulonis, U. A., Millenson, M. M., Reinke, D., Rosenthal, J., Schwartz, R. N., Soff, G., Stein, R. S., Vlahovic, G., & Weir, A. B. (2012). Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 10(5), 628–653. Doi: 10.6004/jnccn.2012.0064
- Rose, M., Burgess, J. T., O'Byrne, K., Richard, D. J., & Bolderson, E. (2020). PARP inhibitors: Clinical relevance, mechanisms of action and tumor resistance. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 564601. Doi: 10.3389/fcell.2020.564601
- Ruiz-Schutz, V. C., Gomes, L. M., Mariano, R. C., de Almeida, D. V. P., Pimenta, J. M., Dal Molin, G. Z., Kater, F. R., Yamamura, R., Correa Neto, N. F., Maluf, F. C., & Schutz, F. A. (2019). Risk of fatigue and anemia in patients with advanced cancer treated with olaparib: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 141, 163–173. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.06.012
- Schmidt, P. J. (2015). Regulation of iron metabolism by hepcidin during conditions of inflammation. *J. Biol. Chem*, 290, 18975–18983. Doi: 10.1074/jbc.R115.650150
- Shin, N. R., Lee, Y. Y., Kim, S. H., Choi, C. H., Kim, T. J., Lee, J. W., Bae, D. S., & Kim, B. G. (2014). Prognostic value of pretreatment hemoglobin level in patients with early cervical cancer. *Obstetrics & Gynecology Science*, 57(1), 28–36. Doi: 10.5468/ogs.2014.57.1.28
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), 17–48. Doi: 10.3322/caac.21763
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. Doi: 10.3322/caac.21660
- Tanaka, H., Ono, T., Manabe, Y., Kajima, M., Fujimoto, K., Yuasa, Y., Shiinoki, T., Yamaji, Y., & Matsunaga, K. (2021). Anemia is a prognostic factor for overall survival rate in patients with non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Cancer Management and Research*, 13, 7447–7453. Doi: 10.2147/CMAR.S336044
- Xu, Z., Vandenberg, C. J., Lieschke, E., Di Rago, L., Scott, C. L., & Majewski, I. J. (2021). CHK2 Inhibition provides a strategy to suppress

hematologic toxicity from PARP inhibitors. *Molecular Cancer Research: MCR*, 19(8), 1350–1360. Doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0791