

**HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN JENIS HISTOPATOLOGI
PADA PASIEN KANKER PARU YANG MENJALANI KEMOTERAPI
DI RSUD JENDRAL AHMAD YANI KOTA METRO TAHUN 2018-2021**

(Skripsi)

**Oleh:
Aldiesa Ade Pritami
1918011026**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

**HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN JENIS HISTOPATOLOGI
PADA PASIEN KANKER PARU YANG MENJALANI KEMOTERAPI
DI RSUD JENDRAL AHMAD YANI KOTA METRO TAHUN 2018-2021**

**Oleh:
Aldiesa Ade Pritami
1918011026**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

Judul Skripsi

: **HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN
JENIS HISTOPATOLOGI PADA PASIEN
KANKER PARU YANG MENJALANI
KEMOTERAPI DI RSUD JENDRAL
AHMAD YANI KOTA METRO TAHUN
2018-2021**

Nama Mahasiswa

: Aldiesa Ade Pritami

Nomor Pokok Mahasiswa

: 1918011026

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Fakultas Kedokteran



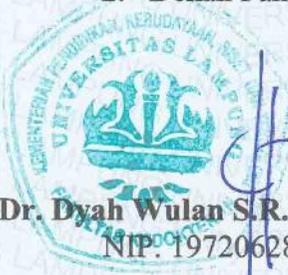
Pembimbing I

Dr. dr. Retno Ariza, Sp.P(K), FCCP, FISR
NIP. 196703242015032001

Pembimbing II

dr. Risal Wintoko, Sp.B
NIP. 198503132010121004

2. Dekan Fakultas Kedokteran

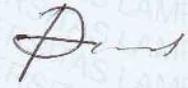


Prof. Dr. Dyah Wulan S.R. Wardani, S.K.M., M.Kes
NIP. 197206281997022001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji
Ketua

: **Dr. dr. Retno Ariza, Sp.P(K),
FCCP, FISR**



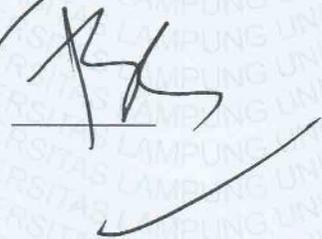
Sekretaris

: **dr. Risal Wintoko, Sp.B**



Penguji
Bukan Pembimbing

: **dr. Agustyas Tjiptaningrum, Sp.PK**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wulan S.R. Wardani, S.K.M., M.Kes
NIP. 197206281997022001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **2 Februari 2023**

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN JENIS HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KANKER PARU YANG MENJALANI KEMOTERAPI DI RSUD JENDRAL AHMAD YANI KOTA METRO TAHUN 2018-2021”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 2 Februari 2023

Penulis,



Handwritten signature of Aldiesa Ade Pritami.

Aldiesa Ade Pritami

NPM. 1918011026

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung pada tanggal 19 September 2001. Penulis merupakan anak kedua dari pasangan Bapak Eddy Irsan dan Ibu Eva Susianora. Penulis memiliki riwayat pendidikan sebagai berikut: pendidikan dasar di SDN 02 Rajabasa, Bandar Lampung pada tahun 2006 dan lulus pada tahun 2013. Penulis melanjutkan pendidikan tingkat pertama di SMP Negeri 22 Bandar Lampung pada tahun 2013 dan lulus pada tahun 2016. Penulis melanjutkan pendidikan tingkat akhir di SMA Negeri 9 Bandar Lampung pada tahun 2016 dan lulus pada tahun 2019. Kemudian, penulis melanjutkan pendidikan ke Perguruan Tinggi Negeri Universitas Lampung dengan menjadi mahasiswa program studi pendidikan dokter pada tahun 2019. Penulis aktif dalam organisasi intra kampus, yaitu Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penulis juga aktif di Unit Fungsional Organisasi (UFO) CIMSA atau *Center for Indonesian Medical Student's Activities* Universitas Lampung. Penulis juga aktif dalam kegiatan mahasiswa, seperti *Indonesian Medical Student Summit* (IMSS) 2020, Dies Natalis Fakultas Kedokteran Universitas Lampung ke-18 tahun 2020, Pembinaan dan Pengembangan Mahasiswa Baru Fakultas Kedokteran Universitas Lampung 2021, *Medical Student Fair and Tracing Creativity* (Mesenterica) 2021, dan lain-lain.

SANWACANA

Alhamdulillahirrabbi lalamin, puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT atas rahmat, nikmat, dan hidayat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN JENIS HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KANKER PARU YANG MENJALANI KEMOTERAPI DI RSUD JENDRAL AHMAD YANI KOTA METRO TAHUN 2018-2021”. Sholawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW.

Dalam proses menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan masukan, bantuan, dorongan, kritik dan saran dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada Ayah dan Ibu penulis, yaitu Bapak Eddy Irsan dan Ibu Eva Susianora yang telah membesarkan penulis, selalu menyebut nama penulis dalam doanya, membimbing, mendukung, memberikan yang terbaik, dan yang selalu sabar menanti keberhasilan penulis. Terima kasih karena selalu tidak menyerah dalam membesarkan dan mendidik agar menjadi anak yang berbakti. Terima kasih karena telah menjadi inspirasi dan motivasi terbesar penulis.

Penulis ucapkan terima kasih juga kepada Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung, Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, S.K.M., M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, dan Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M.Kes., AIFO selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Penulis ucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Retno Ariza, Sp.P(K), FCCP, FISR, selaku pembimbing utama dan dr. Risal Wintoko, Sp.B selaku pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan arahan dan masukan kepada penulis dalam proses penyusunan skripsi dan selama penulis menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Terima kasih kepada dr. Agustyas Tjiptaningrum, Sp.PK selaku pembahas yang telah

bersedia meluangkan waktu, memberikan saran, masukan, dan kritik kepada penulis dalam proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih kepada dr. Andreas Infianto, MM, Sp.P(K), FISR yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan arahan dan saran kepada penulis dalam proses penelitian. Dr. dr. Reni Zuraida, M.Si., selaku pembimbing akademik penulis yang telah meluangkan waktu untuk membimbing penulis selama di FK Unila serta senantiasa memberikan arahan dan masukan kepada penulis. Terima kasih kepada seluruh dosen Fakultas Kedokteran atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan.

Terima kasih kepada teman-teman Kikum, Tasya Nadia Putri, Herina Azzahra, Ona Rahmawati, Fadila Gustiani Daraz, Devy Hanandary Ghassani, Aldiano Rachmantiawan, Zhalif Zafir Aghna, Muhammad Chaidar Ali, Machmud Aminudin, Mahardika Putra, Farhan Ridho Pangestu, dan Nando Abdila Itsa yang sudah berbagi suka-duka, canda-tawa, cerita, dan keluh kesah bersama penulis, memberikan semangat, saran, dan masukan serta motivasi. Terima kasih juga kepada Nickyta Yolandita Rosti, Amalia Tirzaningrum, Dea Okta Pabiola, Tiara Sekar Rahmadani, Erlita Kusuma Wardani, dan Tasya Alifia Hanin, yang telah banyak membantu penulis selama masa perkuliahan serta menjadi teman belajar dan berbagi cerita. Terima kasih juga kepada DPA 1 Cochlea, Adin Alka, Yunda Stefani, Nickyta, Nabila, Vania, Karen, Sekar, Atha, Fragil, dan Reynhard selaku keluarga pertama penulis di FK Unila.

Terima kasih kepada Citra Puspa Tria selaku sahabat penulis sejak SMA yang telah banyak membantu penulis, memberikan penulis semangat dan motivasi, serta tempat penulis berbagi cerita maupun keluh kesah. Terima kasih kepada teman-teman KKN Tanjung Ratu 2022, Gistiana Afifah Susilo, Yohana Rizky Nora Simatupang, Zalfa Ayudha Putri, Firman Agung Setyo Aji, M. Fauzan Ikromi, M. Irfan Nurrahman, dan Al Ghani yang sudah berbagi suka-duka, canda-tawa serta memberikan semangat dan motivasi kepada penulis.

Terima kasih kepada seluruh teman-teman L19AMENTUM L19AND, teman-teman keluarga besar BEM FK Unila, teman-teman CIMSA FK Unila, dan semua pihak yang berjasa dan tidak dapat disebutkan satu persatu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Namun, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca.

Bandar Lampung, 2 Februari 2023

Penulis,

Aldiesa Ade Pritami

ABSTRACT

THE CORRELATION OF RISK FACTORS WITH HISTOPATHOLOGICAL TYPES IN LUNG CANCER PATIENTS WHO WAS UNDERGOING CHEMOTHERAPY AT JENDRAL AHMAD YANI HOSPITAL, METRO CITY, 2018-2021

By

ALDIESA ADE PRITAMI

Background: Lung cancer is one of the most causes of death in the world, including Indonesia. Risk factors of lung cancer are smoking, exposure to carcinogenic substances, air pollution, age ≥ 50 years, gender, family history of lung cancer, history of lung disease, and diet. The study aims to determine the correlation of risk factors and histopathological types of lung cancer.

Methods: It is a descriptive analytic study with cross sectional design. The data were collected using medical records of lung cancer patients who was undergoing chemotherapy at Jendral Ahmad Yani Hospital, Metro City in 2018-2021 and using total sampling technique. The data were analyzed using Chi Square test, Kolmogorov-Smirnov test, and logistic regression test.

Results: The study results obtained 106 samples. The majority of the sample characteristics were aged ≥ 50 years (80,2%), males (68,9%), had less BMI (43,4%), had a smoking history (65,1%), and adenocarcinoma (70,8%). The result of bivariat analysis showed age ($p=0,848$), gender ($p=0,018$), BMI ($p= 0,596$), and smoking history ($p=0,017$). The multivariate analysis showed gender ($p=0,013$); (OR=4,255). It means gender has more influence on the histopathological types of lung cancer.

Conclusions: There was correlation of risk factors gender and smoking history with histopathological types in lung cancer patients. There was no correlation of risk factors age and BMI with histopathological types in lung cancer patients.

Keywords: Histopathological types, lung cancer, risk factors.

ABSTRAK

HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN JENIS HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KANKER PARU YANG MENJALANI KEMOTERAPI DI RSUD JENDRAL AHMAD YANI KOTA METRO TAHUN 2018-2021.

Oleh

ALDIESA ADE PRITAMI

Latar Belakang: Kanker paru merupakan salah satu penyebab kematian terbanyak di dunia maupun di Indonesia. Faktor risiko kanker paru yaitu merokok, paparan zat karsinogen, polusi udara, usia ≥ 50 tahun, jenis kelamin, riwayat kanker paru pada keluarga, riwayat penyakit paru, dan diet. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui hubungan faktor risiko dengan jenis histopatologi kanker paru.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik deskriptif dengan pendekatan cross sectional. Sampel dalam penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medik pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani tahun 2018-2021 dengan teknik total sampling. Analisis penelitian ini menggunakan analisis uji Chi Square, uji Kolmogorov-Smirnov, dan uji regresi logistik.

Hasil: Hasil penelitian didapatkan sebanyak 106 sampel. Sampel penelitian didapatkan mayoritas berusia ≥ 50 tahun (80,2%), berjenis kelamin laki-laki (68,9%), memiliki IMT kurang (43,4%), memiliki riwayat merokok (65,1%), dan jenis histopatologi adenokarsinoma (70,8%). Hasil analisis bivariat menunjukkan usia ($p=0,848$), jenis kelamin ($p=0,018$), IMT ($p=0,596$), dan riwayat merokok ($p=0,017$). Hasil analisis multivariat menunjukkan jenis kelamin ($p=0,013$); (OR=4,255). Hal ini berarti jenis kelamin lebih berpengaruh terhadap jenis histopatologi kanker paru.

Simpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara faktor risiko jenis kelamin dan riwayat merokok dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara faktor risiko usia dan IMT dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru.

Kata Kunci: Faktor risiko, jenis histopatologi, kanker paru.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Bagi Peneliti	5
1.4.2. Bagi Institusi	5
1.4.3. Bagi Peneliti Selanjutnya	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Kanker Paru.....	7
2.1.1. Definisi.....	7
2.1.2. Epidemiologi.....	7
2.1.3. Etiologi dan Faktor Risiko	9
2.1.4. Klasifikasi Histopatologi	13
2.1.5. Stadium	19
2.1.6. Manifestasi Klinis	21
2.1.7. Diagnosis.....	23
2.1.8. Tatalaksana Kanker Paru	26
2.1.9. Kemoterapi.....	29
2.2. Kerangka Teori.....	32
2.3. Kerangka Konsep	34

2.4. Hipotesis Penelitian.....	34
BAB III METODE PENELITIAN	36
3.1. Desain Penelitian.....	36
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	36
3.3. Populasi dan Sampel	36
3.3.1. Populasi Penelitian.....	36
3.3.2. Sampel Penelitian.....	36
3.4. Kriteria Penelitian	37
3.4.1. Kriteria Inklusi	37
3.4.2. Kriteria Eksklusi	37
3.5. Variabel Penelitian	38
3.5.1. Variabel Bebas	38
3.5.2. Variabel Terikat	38
3.6. Definisi Operasional	38
3.7. Prosedur Penelitian.....	40
3.8. Instrumen Penelitian.....	40
3.9. Pengolahan Data.....	40
3.10. Analisis Data.....	41
3.10.1. Univariat	41
3.10.2. Bivariat.....	41
3.10.3. Multivariat.....	41
3.11. Etika Penelitian	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	43
4.1. Hasil Penelitian	43
4.1.1. Analisis Univariat	43
4.1.2. Analisis Bivariat.....	45
4.1.3. Analisis Multivariat	48
4.2. Pembahasan.....	49
4.3. Keterbatasan Penelitian	58
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	59
5.1. Kesimpulan	59
5.2. Saran.....	59

DAFTAR PUSTAKA 61

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Ukuran Tumor	20
Tabel 2. Persebaran Kelenjar Getah Bening (KGB) Regional (N)	20
Tabel 3. Metastasis (M).....	20
Tabel 4. Pengelompokkan Stadium.....	21
Tabel 5. Definisi Operasional.....	38
Tabel 6. Analisis Univariat.....	44
Tabel 7. Hubungan Usia dengan Jenis Histopatologi.....	45
Tabel 8. Hubungan Jenis Kelamin dengan Jenis Histopatologi	46
Tabel 9. Hubungan IMT dengan Jenis Histopatologi.....	47
Tabel 10. Hubungan Riwayat Merokok dengan Jenis Histopatologi.....	47
Tabel 11. Hasil Seleksi Kandidat Multivariat	48
Tabel 12. Model Awal Analisis Multivariat.....	48
Tabel 13. Model Akhir Analisis Multivariat	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. <i>Small Cell Carcinoma</i>	15
Gambar 2. Adenokarsinoma	16
Gambar 3. Karsinoma Sel Skuamosa Terkeratinisasi	18
Gambar 4. Karsinoma Sel Skuamosa Tidak Terkeratinisasi	18
Gambar 5. Kerangka Teori	33
Gambar 6. Kerangka Konsep.....	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Persetujuan Etik

Lampiran 2. Surat Izin Penelitian

Lampiran 3. Surat Izin Pre-Survey

Lampiran 4. Sampel Penelitian

Lampiran 5. Hasil Analisis SPSS

Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker menjadi salah satu dari jenis penyakit tidak menular dan merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia. Kanker ditandai dengan pertumbuhan sel yang abnormal, tidak terkontrol, dan dapat menyerang maupun berpindah antar sel dan jaringan di dalam tubuh. Organisasi kesehatan dunia atau World Health Organization (WHO) menyatakan kanker sebagai satu dari penyebab utama kematian di dunia (Pangribowo, 2019).

Kanker paru merupakan semua penyakit keganasan pada paru, termasuk keganasan yang secara primer berasal dari paru itu sendiri (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017). Secara global, kanker paru memimpin sebagai penyebab kematian utama akibat kanker pada pria maupun wanita (Barta *et al.*, 2019). Kanker paru menyebabkan lebih dari 350 orang meninggal setiap harinya. Angka kematian tersebut lebih banyak daripada kombinasi angka kematian akibat kanker payudara, kanker prostat, dan kanker pankreas dan 2,5 kali lebih banyak daripada angka kematian akibat kanker kolorektal yang merupakan penyebab kematian kedua setelah kanker paru. Sekitar 81% kematian pasien kanker paru disebabkan akibat merokok tembakau secara langsung (Siegel *et al.*, 2022).

Kanker paru juga merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di Indonesia. Dilaporkan bahwa setiap satu jam terdapat empat pasien yang didiagnosis kanker paru dan tiga pasien meninggal akibat kanker paru di Indonesia (Dewi *et al.*, 2021). Berdasarkan laporan profil kanker di Indonesia

oleh WHO (2021), kanker paru berada di posisi ketiga kasus kanker terbanyak dari seluruh kanker di Indonesia (8,8%), dengan kanker payudara (16,6%) di posisi pertama dan kanker serviks (9,2%) diposisi kedua kanker terbanyak. Pada tahun 2018 dilaporkan persentase angka kejadian kanker paru yaitu 8,6% dengan persentase kematian akibat kanker paru yaitu 12,6%. Sedangkan pada tahun 2020 terdapat 34.783 (8,8%) jumlah kasus baru dan 30.843 (13,2%) kematian akibat kanker paru. Hal ini menunjukkan terdapat peningkatan angka kejadian maupun mortalitas kanker paru. Berdasarkan data yang diambil pada 1 Januari 2018 – 31 September 2021 dari RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, didapatkan pasien yang terdiagnosis tumor paru berjumlah 263 pasien dan pasien yang terdiagnosis kanker paru berjumlah 625 pasien (Veilana *et al.*, 2022). Pasien kanker paru juga banyak yang sulit untuk bertahan hidup dikarenakan pasien kanker paru jarang yang ditemukan saat masih dalam stadium awal. Hal ini dikarenakan pada stadium awal biasanya keluhan tidak terlalu mencolok, tetapi seiring berjalannya waktu keluhan yang dirasakan akan semakin terlihat (Sinaga *et al.*, 2022).

Angka kejadian dan kematian akibat kanker paru erat kaitannya dengan merokok. Rokok merupakan salah satu faktor risiko utama penyebab kanker paru (Barta, *et al.*, 2019). Pada tahun 2020 hingga 2021 terjadi peningkatan persentase merokok dari 33,43% menjadi 34,07% pada penduduk usia ≥ 15 tahun di Provinsi Lampung (Badan Pusat Statistik, 2022). Semakin tinggi tingkat merokok, umumnya pada laki-laki dan diikuti oleh perempuan, semakin meningkat juga angka kejadian dan kematian akibat kanker paru (Barta *et al.*, 2019). Selain itu, faktor risiko lain penyebab kanker paru yaitu paparan zat karsinogen, seperti radon atau substansi lainnya, polusi udara, usia lebih dari 50 tahun, jenis kelamin, riwayat kanker paru pada keluarga, riwayat penyakit paru, dan diet. Oleh karena itu, identifikasi faktor risiko dari kanker paru berperan penting dalam pencegahan dan prognosis penyakit (Sinaga *et al.*, 2022).

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Jendral Ahmad Yani merupakan rumah sakit pendidikan tipe B di Kota Metro yang salah satu misinya yaitu menjadi pusat pendidikan, penelitian, dan pengembangan kesehatan. Berdasarkan data rekam medis di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro pada tahun 2019, kanker paru merupakan penyakit dengan urutan ketiga dari 10 penyakit besar lainnya yang ada di Ruang Penyakit Dalam A, yaitu dengan jumlah 109 pasien. Pada Bulan Januari hingga Februari tahun 2020 tercatat sebanyak 24 pasien terdiagnosis kanker paru di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro (Sari *et al.*, 2021).

Hasil penelitian terdahulu oleh Hulma *et al.* menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan gambaran sitopatologi kanker paru dan sebagian besar pasien kanker paru yang berjenis kelamin laki-laki memiliki jenis sel karsinoma sel skuamosa. Selain itu, terdapat hubungan yang signifikan juga antara riwayat merokok dengan gambaran sitopatologi dan pasien yang memiliki riwayat merokok aktif lebih banyak memiliki jenis sel karsinoma sel skuamosa. Pada variabel usia, pendidikan, pekerjaan, maupun derajat berat merokok tidak terdapat hubungan yang signifikan dengan gambaran sitopatologi kanker paru (Hulma *et al.*, 2014). Hasil penelitian oleh Afrose *et al.* juga menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara usia dengan jenis histologi kanker paru. Sedangkan pada variabel jenis kelamin, menunjukkan terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan jenis histologi karsinoma sel skuamosa ($p=0,0014$) dan adenokarsinoma ($p=0,0001$) tetapi tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan jenis histologi karsinoma sel kecil ($p=0,144$) (Afrose *et al.*, 2015).

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan dan belum banyaknya penelitian terkait kanker paru di Provinsi Lampung khususnya di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan faktor risiko dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro tahun 2018-2021.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, adapun rumusan masalah dari penelitian ini, yaitu:

1. Apakah terdapat hubungan antara usia dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro tahun 2018-2021?
2. Apakah terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro tahun 2018-2021?
3. Apakah terdapat hubungan antara indeks massa tubuh (IMT) dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro tahun 2018-2021?
4. Apakah terdapat hubungan antara riwayat merokok dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro tahun 2018-2021?
5. Apakah faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap jenis histopatologi pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro tahun 2018-2021?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan faktor risiko dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro tahun 2018-2021.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro tahun 2018-2021 yang meliputi:

- a. Usia
 - b. Jenis kelamin
 - c. Indeks Massa Tubuh (IMT)
 - d. Riwayat merokok
 - e. Klasifikasi histopatologi
2. Mengetahui hubungan antara faktor risiko usia dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.
 3. Mengetahui hubungan antara faktor risiko jenis kelamin dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.
 4. Mengetahui hubungan antara faktor risiko IMT dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.
 5. Mengetahui hubungan antara faktor risiko riwayat merokok dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.
 6. Mengetahui faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap jenis histopatologi pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro tahun 2018-2021.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini akan digunakan oleh peneliti untuk membuat jurnal penelitian serta sebagai salah satu syarat peneliti untuk menempuh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

1.4.2. Bagi Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai bahan tambahan keustakaan terutama bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dalam bidang penyakit paru.

1.4.3. Bagi Peneliti Selanjutnya

Dapat digunakan sebagai sumber referensi untuk penelitian berikutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Paru

2.1.1. Definisi

Kanker paru merupakan semua penyakit keganasan pada paru, termasuk keganasan yang secara primer berasal dari paru itu sendiri maupun yang berasal dari sel yang memproduksi mukus (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017); (Aini *et al.*, 2019). Kanker merupakan kelompok penyakit yang ditandai oleh adanya penyebaran sel kanker yang timbul akibat adanya faktor internal dan eksternal serta dapat berujung dengan kematian (Sharfina dan Indriawati, 2021). Kanker terkarakterisasi oleh adanya pertumbuhan dan penyebaran sel yang tidak terkendali dan dapat menyebabkan kematian jika tidak ditangani (American Cancer Society, 2022). Kanker merupakan salah satu permasalahan medis utama dan merupakan penyebab kematian terbesar di dunia (Sudarsa, 2019). Kanker memiliki spektrum yang luas dan kompleks, mulai dari yang paling jinak hingga yang paling ganas. Setiap penderita kanker hampir tidak ada yang dapat sembuh spontan dan jika dibiarkan atau tidak diobati akan terus menerus berkembang hingga akhirnya menyebabkan kematian (Ardhiansyah, 2021).

2.1.2. Epidemiologi

Kanker paru merupakan salah satu kanker yang memiliki angka kejadian tertinggi di dunia. Kanker paru lebih sering terjadi pada pria

dibandingkan pada wanita. Hal ini dikarenakan kebiasaan merokok lebih sering dilakukan oleh laki-laki dibandingkan oleh perempuan (Arumsari *et al.*, 2019). Diperkirakan pada tahun 2022 jumlah kasus kanker paru yang terdiagnosis di Amerika Serikat, yaitu sekitar 236.740 orang dan sekitar 130.180 orang akan meninggal akibat kanker paru (American Cancer Society, 2022).

Berdasarkan *literatur review* mengenai analisis kejadian kanker paru primer di Indonesia pada tahun 2014-2019 didapatkan 17 dari 19 jurnal menyatakan bahwa kanker paru sebagian besar terjadi pada orang dengan usia >40 tahun. Hal ini disebabkan adanya proses akumulasi mutasi genetik akibat paparan berkepanjangan zat yang bersifat karsinogenik saat masih usia muda. Selain itu, sistem *immunosurveillance* yang semakin menurun seiring bertambahnya usia juga dapat menyebabkan terjadinya proses karsinogenesis (Purnamawati *et al.*, 2021)

Berdasarkan jenis tipe sel kanker paru didapatkan 13 dari 14 jurnal menyatakan bahwa sebagian besar pasien kanker paru memiliki tipe sel Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) dengan subtype adenokarsinoma. Hal ini diketahui disebabkan rokok yang sudah menggunakan filter. Penelitian epidemiologi terdahulu mengenai subtype kanker paru yang paling sering adalah subtype skuamosa dikarenakan dahulu rokok belum menggunakan filter sehingga asap yang terhirup dangkal dan zat-zat karsinogenik rokok dari hasil pembakaran hanya menumpuk di trakea. Pada rokok yang sudah menggunakan filter seperti yang banyak beredar sekarang ini, penggunaan filter dapat mengurangi kandungan nikotin dan lebih halus dalam menyaring zat-zat hasil pembakaran sehingga zat tersebut dapat terhirup lebih dalam dan menumpuk pada bagian perifer bronkus sehingga timbul karsinoma paru dengan tipe adenokarsinoma (Purnamawati *et al.*, 2021).

2.1.3. Etiologi dan Faktor Risiko

Penyebab kanker paru belum diketahui secara jelas. Paparan atau inhalasi berkepanjangan oleh zat-zat yang bersifat karsinogenik (misal, asbes dan radon) adalah faktor penyebab utama kanker paru selain faktor lainnya seperti faktor imunitas, faktor genetik, faktor jenis kelamin, diet, penyakit penyerta, dan lain-lain (Joseph dan Rotty, 2020).

Faktor-faktor risiko kanker paru, yaitu sebagai berikut:

1. Merokok

Merokok merupakan faktor risiko utama terjadinya kanker paru. Sekitar 80% kematian penderita kanker paru disebabkan akibat merokok dan paparan terhadap asap rokok. Asap rokok diperkirakan mengandung metabolit yang bersifat karsinogenik terhadap organ tubuh terutama paru. Rokok tembakau mengandung lebih dari 7.000 bahan kimia dan sekitar 70 dari bahan tersebut bersifat karsinogenik (Centers for Disease Control and Prevention, 2021); (NCCN, 2022). Berdasarkan laporan kasus oleh Joseph dan Rotty (2020), zat-zat yang bersifat karsinogenik, kokarsinogenik, tumor promotor, dan mutagen terbukti terdapat dalam rokok. Pada penderita kanker paru yang bukan perokok biasanya kanker paru disebabkan oleh paparan asap rokok dari perokok, paparan radon, polusi udara, atau faktor lainnya, seperti paparan asbestos atau bahan kimia lain (Joseph dan Rotty, 2020); (American Cancer Society, 2019). Berdasarkan penelitian oleh Sinaga *et al.*, (2020) terhadap pasien kanker paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2018-2021 terdapat 183 pasien (75%) kanker paru dengan riwayat merokok dan 61 pasien (25%) merupakan pasien tanpa riwayat merokok.

Semakin tinggi jumlah rokok yang dikonsumsi perharinya dan lamanya seseorang merokok, semakin tinggi pula risiko perokok tersebut untuk terkena kanker paru. Berdasarkan jumlah rokok dan durasi merokok, derajat merokok dapat ditentukan berdasarkan indeks brinkman (Arumsari *et al.*, 2019). Derajat merokok berdasarkan indeks brinkman merupakan hasil perhitungan antara lama merokok dikali dengan rata-rata jumlah rokok yang dikonsumsi perharinya. Jika didapatkan hasil kurang dari 200 maka disebut perokok ringan, jika hasilnya antara 200-599 maka disebut perokok sedang, sedangkan jika hasilnya lebih dari 600 disebut perokok berat. Semakin lama perokok merokok dan semakin banyak rokok yang dikonsumsi perharinya maka semakin berat pula derajat merokoknya (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).

2. Paparan Radon dan Substansi Lainnya

Radon merupakan gas radioaktif yang dapat menyebabkan kanker paru. Gas radon berasal dari tanah atau batu dan dapat masuk ke dalam bangunan. Risiko terkena kanker paru tergantung berdasarkan banyaknya kandungan radon pada bangunan di rumah dan lamanya seseorang tersebut terpapar radon. Risiko kanker paru meningkat pada seseorang yang terpapar radon dan merupakan seorang perokok. Selain radon, agen penyebab kanker paru lainnya, yaitu arsenik, berilium, kadmium, kromium, nikel, asbes, asap batubara, jelaga, silika, dan asap diesel (NCCN, 2022).

3. Polusi Udara

Polusi udara dapat menjadi penyebab terjadinya kanker paru. Berdasarkan informasi dari beberapa negara, International Agency for Research on Cancer (IARC) menggolongkan bahwa

polusi udara luar dan partikel yang terkandung didalamnya bersifat karsinogenik untuk manusia. Berdasarkan meta analisis terbaru dikatakan bahwa terdapat hubungan antara meningkatnya kejadian kanker paru dengan partikel berdiameter kurang dari 10 mikron yang terdapat di polusi udara. Penelitian lainnya juga mengatakan terdapat hubungan statistik yang tinggi antara kanker paru maupun jenis kanker lainnya dengan kadar partikel yang berdiameter kurang dari 10 mikron di Brazil (Piñeros M *et al.*, 2016).

4. Usia

Kanker paru dapat dikatakan sebagai *aging disease* karena usia tua menjadi salah satu faktor risiko terjadinya kanker paru (Putra *et al.*, 2015). Seiring bertambahnya usia mengakibatkan menurunnya fungsi fisiologi sistem organ seseorang, salah satunya yaitu organ paru. Seiring menuanya seseorang, fungsi paru juga ikut berubah. Hal ini dapat dinilai dari turunnya kapasitas vital, kemampuan difusi, maupun volume ekspirasi paksa dalam satu detik. Selain itu, fungsi ginjal dan fungsi hati juga ikut mengalami penurunan sehingga berpengaruh terhadap bersihan obat dalam tubuh. Hal ini mengakibatkan penderita kanker yang berusia lanjut memiliki toleransi yang kurang baik terhadap pemberian kemoterapi (Fawziah *et al.*, 2015). Orang dengan usia 50 tahun atau lebih berisiko lebih tinggi terkena kanker paru daripada orang dengan usia kurang dari 50 tahun (NCCN, 2022). Seiring pertambahan usia seseorang risiko terjadinya kanker akan meningkat. Puncaknya yaitu usia 50 tahun ketika seseorang memasuki usia menopause (Sharfina dan Indriawati, 2021). Pada penelitian yang dilakukan oleh Darmawan *et al.*, didapatkan bahwa terdapat 36 pasien kanker paru (24%) yang berusia <40 tahun dan terdapat 114 pasien

kanker paru (76%) yang berusia >40 tahun (Darmawan *et al.*, 2019).

5. Jenis Kelamin

Kanker paru lebih sering terjadi pada pria dibandingkan pada wanita. Hal ini dikarenakan kebiasaan merokok lebih sering dilakukan oleh laki-laki dibandingkan oleh perempuan (Arumsari *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian oleh Sinaga *et al.* terhadap pasien kanker paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2018-2021 didapatkan bahwa pasien kanker paru berjenis kelamin laki-laki berjumlah 180 pasien (73,8%) dan yang berjenis kelamin perempuan berjumlah 64 pasien (26,2%) (Sinaga *et al.*, (2022).

6. Riwayat Kanker Paru pada Keluarga

Riwayat keluarga yang positif terkena kanker paru ditemukan menjadi salah satu faktor risiko kanker paru. Beberapa studi melaporkan bahwa risiko keluarga tinggi untuk kanker paru dengan onset dini. Risiko relatif meningkat pada seseorang yang juga merokok (Malhotra *et al.*, 2016). Faktor genetik berperan dalam peningkatan kerentanan seseorang untuk terkena kanker paru. Kerabat tingkat pertama dari pasien kanker paru berisiko terkena kanker paru (Barta *et al.*, 2019).

7. Riwayat Penyakit Paru

Risiko terkena kanker paru dapat meningkat ketika seseorang tersebut memiliki riwayat penyakit paru, seperti penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) atau fibrosis pulmonal. Selain itu, adanya riwayat kanker paru pada keluarga juga dapat meningkatkan risiko seseorang tersebut terkena kanker paru (NCCN, 2022). Selain itu, adanya perubahan gen pada DNA sel paru juga diduga menjadi faktor risiko dari kanker paru.

Perubahan ini dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang abnormal bahkan menyebabkan kanker. Perubahan DNA menjadi onkogen atau tidak aktifnya *tumor suppressor genes* dapat menyebabkan kanker paru (American Cancer Society, 2019).

8. Diet

Berdasarkan panel ahli oleh World Cancer Research Fund menyatakan bahwa buah dan makanan yang mengandung karoten kemungkinan dapat melindungi dari kanker paru dan bukti yang terbatas bahwa pada daging merah, daging olahan, lemak total, mentega, dosis farmakologi retinol (pada perokok), dan rendahnya kadar lemak dalam tubuh dapat menyebabkan kanker (Piñeros M *et al.*, 2016).

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko penting pada beberapa penyakit yang tidak menular, seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, dan kanker. Beberapa studi epidemiologi terdahulu menyatakan bahwa indeks massa tubuh (IMT) yang tinggi berhubungan dengan risiko kanker paru yang lebih rendah yang dikonfirmasi oleh beberapa meta-analisis. Berdasarkan meta-analisis Zhu dan Zhang menunjukkan bahwa IMT yang tinggi berhubungan dengan risiko kanker paru yang lebih rendah, terutama pada wanita (Zhu dan Zhang, 2018).

2.1.4. Klasifikasi Histopatologi

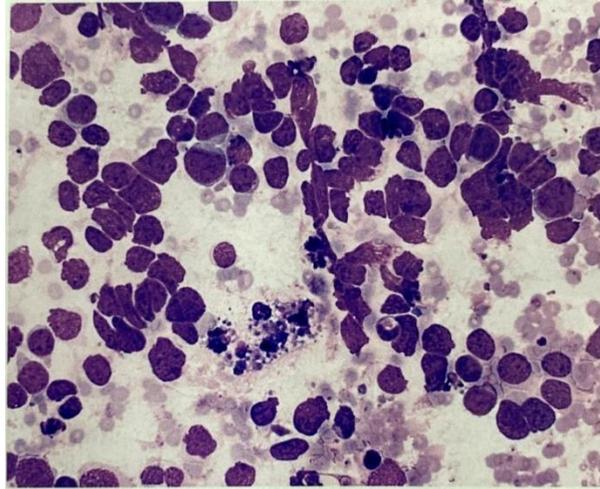
Secara umum kanker paru dibagi menjadi kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK) dan kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK). Jenis kanker paru jenis KPKSK menyumbang sekitar 80% kasus, sedangkan KPKBSK menyumbang sekitar 20% sisanya (Zheng, 2016). Pengklasifikasian kanker paru berguna juga untuk keperluan terapi. Pada kanker paru jenis KPKBSK terapi pilihan

pertama untuk pasien dengan sisa cadangan parenkim paru yang adekuat pada stadium I dan stadium II yaitu diberi terapi pembedahan. Pada pasien stadium IIIA terdapat kontroversi mengenai keberhasilan terapi pembedahan apabila terdapat metastasis pada kelenjar mediastinum ipsilateral atau pada dinding thoraks. Sedangkan pada stadium III B dan stadium IV diberikan terapi berupa kemoterapi (Joseph dan Rotty, 2020). Pada kanker paru jenis KPKSK cenderung diberi terapi non-bedah (Zheng, 2016).

1. Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil (KPKSK)

Kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK) timbul dari submukosa saluran pernapasan sebagai sebuah massa perihilar. Berdasarkan penelitian-penelitian histologi menemukan bahwa kanker jenis ini berasal dari sel neuroendokrin dari epitel basal bronkial. Kanker jenis ini memiliki sel-sel yang berukuran kecil, bergelendong atau bulat-bulat dengan sitoplasma yang sedikit, memiliki kromatik bergranula, dan sering ditemukan adanya nekrosis (Nooreldeen dan Bach, 2021). KPKSK memiliki gambaran histologi yang khas dengan dominasi sel-sel kecil yang hampir seluruhnya diisi oleh mukus dengan sebaran kromatinnya sedikit tanpa nukleoli. KPKSK dapat juga disebut sebagai *oat cell carcinoma* karena bentuknya menyerupai biji gandum. Sel kecil ini cenderung berkumpul di sekeliling pembuluh darah halus menyerupai pseudoroset. Banyak ditemukan sel-sel yang bermitosis begitu juga gambaran nekrosis. DNA yang terlepas menyebabkan di sekitar pembuluh darah berwarna gelap (Amin, 2014). Kanker paru jenis KPKSK cenderung bersifat agresif dan pada kebanyakan kasus diterapi dengan non-bedah (Zheng, 2016). KPKSK Kanker jenis ini dapat bermetastasis pada saat stadium awal dan dapat menyebar ke otak, hati, maupun tulang. Oleh karena itu screening dan

diagnosis lebih awal dapat memberikan prognosis yang baik bagi penderita kanker paru jenis KPKSK (Nooreldeen dan Bach, 2021).



Gambar 1. *Small Cell Carcinoma*
Sumber: (Sidawy dan Ali, 2007)

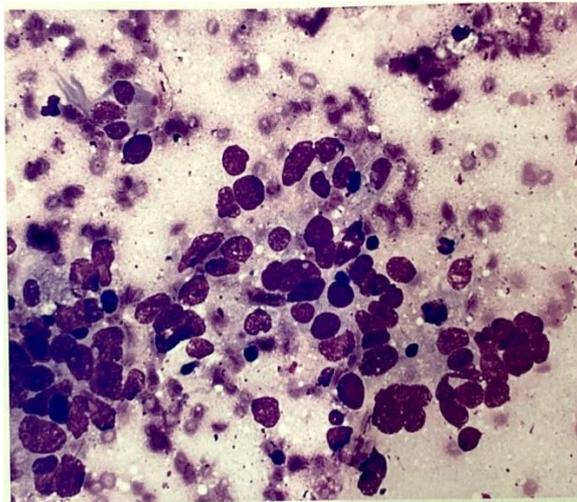
2. Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil (KPKBSK)

KPKBSK diklasifikasikan lagi menjadi beberapa subtipe, yaitu adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, karsinoma sel besar, dan karsinoma bukan sel kecil tipe lainnya (Zheng, 2016).

1) Adenokarsinoma

Adenokarsinoma merupakan subtipe dari KPKBSK yang paling umum dan merupakan tumor paru primer yang sering terjadi, sementara sebelum tahun 1990 subtipe yang paling umum adalah karsinoma sel skuamosa, terutama pada laki-laki (Barta *et al.*, 2019); (Nooreldeen dan Bach, 2021). Adenokarsinoma diklasifikasikan menjadi *minimally invasive adenocarcinoma* (MIA), *invasive non-mucinous adenocarcinoma*, *invasive mucinous adenocarcinoma* (IMA), *colloid adenocarcinoma*, *fetal adenocarcinoma*, dan

enteric-type adenocarcinoma. Hal ini dibedakan dari lesi kelenjar prekursor hiperplasia adenomatosa atipikal (AIS). Subtipe yang paling umum pada kanker paru yaitu *invasive non-mucinous adenocarcinoma* yang terdiri dari tumor epitel maligna dengan bukti morfologi atau imunohistokimia dari diferensiasi kelenjar dan tidak memenuhi kriteria untuk adenokarsinoma jenis lainnya. Bukti morfologi dari diferensiasi kelenjar terdiri dari pola yang lepidik, asinar, papiler atau mikropapiler. Pada adenokarsinoma lepidik bagian non-musin, pengukuran invasi dibutuhkan untuk menentukan stadium (untuk menentukan ukuran dari faktor T) (Nicholson *et al.*, 2021).



Gambar 2. Adenokarsinoma
Sumber: (Sidawy dan Ali, 2007)

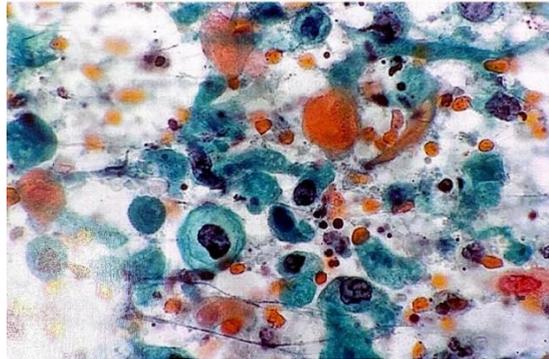
Secara histologi adenokarsinoma memiliki pola glandular dengan mengaktivasi mutasi yang mempengaruhi gen *transport* seperti onkogen KRAS dan BRAF serta *epidermal growth factor receptor* (EGFR) (Nooreldeen dan Bach, 2021). Pada pemeriksaan sitopatologi adenokarsinoma biasanya tampak sel-sel yang bermitosis, adanya nekrosis,

pembesaran nukleus dengan nukleoli yang mencolok, sel kolumnar, kuboid atau poligonal dengan sitoplasma yang kurang/sedang dengan vakuolisasi (Sidawy dan Ali, 2007).

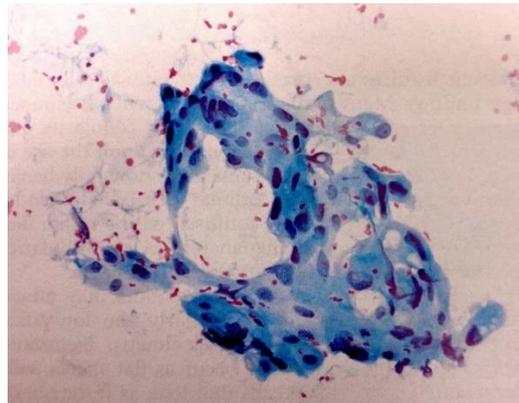
2) Karsinoma Sel Skuamosa

Karsinoma sel skuamosa merupakan subtipe yang sering menyerang perokok. Subtipe ini secara histologi dibedakan dari pembentukan mutiara skuamosa, produksi keratin, dan jembatan interseluler. Secara histologi karsinoma sel skuamosa terjadi sebagai lesi sentral (Barta *et al.*, 2019). Karsinoma sel skuamosa memiliki ciri khas berupa proses keratinisasi dan pembentukan “*bridge*” intraselular, dan menunjukkan adanya pola pertumbuhan bersarang yang solid serta studi sitologi mengatakan terdapat perubahan yang nyata dari displasia skuamosa ke karsinoma in situ. Gambaran sel tumor juga biasanya menunjukkan gambaran nukleus yang hiperkromatis, terlihat pada nukleoli yang tidak mencolok, dan sitoplasma yang sedang hingga melimpah dengan gambaran “*bridges*” interseluler. Selain itu, ada juga sel tumor dengan keratinisasi individual atau berkelompok yang membentuk mutiara keratin (Zheng, 2016). Karsinoma sel skuamosa juga dapat dibagi menjadi karsinoma sel skuamosa terkeratinisasi dan tidak terkeratinisasi. Pada temuan sitopatologi karsinoma sel skuamosa keratinisasi (*well-differentiated*) biasanya terlihat adanya nekrosis, debris, dan sel *ghost*. Selain itu, biasanya nukleus hiperkromatin dengan nukleoli yang tidak mencolok atau *pyknotic (ink dot-like)*. Bentuk sel yang aneh: berserat, bertali, dan seperti berudu. Sitoplasma juga terlihat tebal, *waxy*, dan *orangeophilic* dengan batas yang jelas. Sedangkan temuan sitopatologi pada karsinoma sel skuamosa yang tidak terkeratinisasi (*moderate to poorly differentiated*),

sitoplasma sedikit hingga sedang, biasanya tervakuola, dan nukleus yang hiperkromatis dengan nukleoli yang terlihat (Sidawy dan Ali, 2007).



Gambar 3. Karsinoma Sel Skuamosa Terkeratinisasi
Sumber: (Sidawy dan Ali, 2007)



Gambar 4. Karsinoma Sel Skuamosa Tidak Terkeratinisasi
Sumber: (Sidawy dan Ali, 2007)

Berdasarkan *literature review* yang dilakukan oleh Angriawan *et al* mengenai pengaruh rokok terhadap gambaran histopatologi kanker paru didapatkan bahwa subtipe karsinoma sel skuamosa berhubungan erat dengan riwayat merokok oleh penderitanya walaupun prevalensi jenis kanker paru terbesar adalah adenokarsinoma (Angriawan *et al.*, 2022). Dalam penelitian yang dilakukan

oleh Patz *et al* terhadap pasien kanker paru yang seluruhnya mempunyai riwayat merokok, memperlihatkan bahwa seluruh pasien tersebut lebih banyak yang memiliki kanker paru dengan jenis karsinoma sel skuamosa, hal tersebut mendapatkan hasil 28,8% dan merupakan persentase terbanyak dalam penelitiannya (Patz *et al.*, 2016).

3) Karsinoma Sel Besar

Karsinoma sel besar merupakan subtype yang memiliki gambaran histologi yang dibuat secara eksklusif. Karsinoma sel besar termasuk dari kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) tetapi tanpa gambaran diferensiasi skuamosa atau glandular. Karsinoma sel besar bersifat anaplastik, tidak berdiferensiasi, dan biasanya disertai dengan adanya infiltrasi dari sel neutrofil (Amin, 2014).

2.1.5. Stadium

Penentuan stadium kanker paru jenis KPKBSK berdasarkan sistem TNM dari American Joint Committee on Cancer (AJCC) versi 8. Sistem TNM membantu mempermudah dalam menentukan derajat kanker berdasarkan ukuran tumor primer (T), persebaran tumor ke nodus limfa (N), dan ada tidaknya metastasis (M). Penentuan stadium melibatkan kombinasi dari karakteristik ukuran tumor yang dikategorikan sebagai T1-T4 (**Tabel 1**), keterlibatan nodus limfa (N0-N3) (**Tabel 2**), dan terdapat metastasis (M1) atau tidak adanya metastasis (M0) (**Tabel 3**) (Noorelden dan Bach, 2021).

Tabel 1. Ukuran Tumor

T0	Tidak tampak adanya lesi atau tumor primer.
Tis	Karsinoma in situ (skuamosa atau adenokarsinoma).
T1	Ukuran tumor ≤ 3 cm
T1mi	Adenokarsinoma invasif minimal
T1a	Tumor menyebar superfisial di sentral jalan nafas, ukuran tumor ≤ 1 cm
T1b	Ukuran tumor > 1 cm tetapi ≤ 2 cm.
T1c	Ukuran tumor > 2 cm tetapi ≤ 3 cm
T2	Ukuran tumor > 3 cm tetapi ≤ 5 cm atau tumor melibatkan: pleura visceral, bronkus utama (bukan karina) berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif meluas ke hilum.
T2a	Ukuran tumor > 3 cm tetapi ≤ 4 cm.
T2b	Ukuran tumor > 4 cm tetapi ≤ 5 cm.
T3	Ukuran tumor > 5 cm tetapi ≤ 7 cm atau tumor menginvasi dinding dada, perikardium, nervus frenikus; atau memisahkan nodul tumor pada lobus yang sama
T4	Ukuran tumor > 7 cm atau tumor menginvasi: mediastinum, diafragma, jantung, pembuluh darah besar, nervus laringeus rekuren, karina, trakea, esofagus, vertebra; atau nodul tumor pada lobus ipsilateral yang berbeda

Sumber: (Detterbeck, 2018)

Tabel 2. Persebaran Kelenjar Getah Bening (KGB) Regional (N)

N0	Tidak ditemukan metastasis ke KGB
N1	Metastasis KGB pada paru ipsilateral atau hilus
N2	Metastasis KGB pada mediastinum ipsilateral atau subkarina
N3	Metastasis KGB pada mediastinum kontralateral, hilus, atau supraklavikula

Sumber: (Detterbeck, 2018)

Tabel 3. Metastasis (M)

M0	Tidak ditemukan metastasis
M1a	Keganasan pleura atau efusi perikardial atau nodul pleura atau nodul perikardial atau memisahkan nodul tumor pada lobus kontralateral
M1b	Metastasis ekstraparu tunggal
M1c	Metastasis ekstraparu multipel (1 atau >1 organ)

Sumber: (Detterbeck, 2018)

Tabel 4. Pengelompokan Stadium

T/M	Subkategori	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1A	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1B	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1C	IVB	IVB	IVB	IVB

Sumber: (Detterbeck, 2018)

Pemberian derajat kanker paru jenis KPKSK dibagi menjadi stadium terbatas (*limited*) dan stadium luas (*extensive*). Stadium terbatas (*limited*) artinya kanker berada pada satu area di dada, sedangkan pada stadium luas (*extensive*), kanker sudah menyebar di kedua paru-paru atau bermetastasis ke area lain di luar paru, seperti hati, tulang, atau otak. Pasien kanker paru jenis KPKSK jarang terdiagnosis pada stadium awal dikarenakan pertumbuhannya yang cepat (Slatore dan Lareau, 2014).

2.1.6. Manifestasi Klinis

Secara umum, kanker paru tidak memiliki manifestasi klinis yang khas, tetapi gejala seperti, seperti batuk, hemoptisis, sesak napas, atau nyeri dibagian dada, berat badan menurun, suara serak, nyeri tulang, sakit kepala, dan perubahan penglihatan dapat dicurigai adanya kanker paru. Tanda dan gejala yang berkaitan dengan sindrom paraneoplastik, seperti rasa bingung, mual, konstipasi, kelemahan, dan *clubbing* juga dapat menjadi gejala awal dari kanker paru (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017); (Mazzone *et al.*, 2018).

Kanker paru juga dapat bermanifestasi klinis sesuai dengan tempat kejadiannya. Pada tumor yang tumbuh lokalis (*primer*), manifestasi

klinisnya dapat berupa hemoptisis, berat badan menurun secara signifikan, nafsu makan menurun, sesak napas, nyeri di daerah dada dan punggung, kelelahan/kelemahan tubuh, dan batuk. Sedangkan pada kanker paru dengan persebaran intratorakal memiliki manifestasi berupa penurunan suara napas dan sesak napas, penurunan suara jantung disertai kardiomegali, sulit menelan, peninggian diafragma, wajah membengkak, edema pada ekstremitas, suara serak, batuk yang jarang, nyeri dada pleura, ptosis, miosis, *facial anhidrosis*, nyeri punggung, otot sepanjang servikal 8 hingga torakal 3, mengalami sindrom horner, dan obstruksi vena cava superior. Pada kanker yang sudah bermetastasis jauh, umumnya ditandai dengan kelemahan, berat badan menurun, anoreksia, hepatomegali, nyeri, fraktur pada tulang, peningkatan alkaline fosfatase, limfadenopati, nyeri kepala, mual, muntah, kejang, perubahan status mental, insufisiensi adrenal, dan nodul subkutan (Joseph dan Rotty, 2020); (Latimer dan Mott, 2015).

Kanker paru juga dapat menyebabkan beberapa sindrom, seperti:

1. Sindrom Horner

Kanker pada bagian atas paru kadang-kadang dapat disebut tumor Pancoast. Tumor ini menyerupai kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) daripada kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK). Tumor pancoast dapat menyerang saraf hingga ke mata dan bagian wajah sehingga menyebabkan beberapa gejala yang disebut sindrom Horner. Gejala-gejala tersebut meliputi:

- 1) Salah satu kelopak mata atas melayu atau melemah
- 2) Pupil mengecil
- 3) Kedua sisi wajah sedikit atau tidak berkeringat

Tumor pancoast juga terkadang dapat menyebabkan nyeri bahu yang berat (American Cancer Society, 2019).

2. Sindrom Vena Cava Superior

Vena cava superior merupakan pembuluh darah besar yang membawa darah dari kepala dan lengan turun ke jantung. Pembuluh darah ini melewati bagian atas dari paru kanan dan nodus limfa di dalam dada. Tumor yang berada di area tersebut dapat menekan vena cava superior sehingga dapat menyebabkan pembengkakan pada wajah, leher, lengan, dan bagian dada atas. Hal ini juga dapat menimbulkan gejala sakit kepala, pusing, dan perubahan kesadaran jika mempengaruhi otak. Sindrom vena cava superior seiring waktu akan berkembang dan dapat mengancam nyawa penderitanya sehingga harus ditangani dengan tepat (American Cancer Society, 2019).

3. Sindrom Paraneoplastik

Beberapa jenis kanker paru dapat memproduksi substansi yang menyerupai hormon dan dapat masuk ke aliran darah menyebabkan gangguan pada organ atau jaringan yang jauh meskipun sel kanker belum menyebar ke organ atau jaringan tersebut. Hal ini disebut sindrom paraneoplastik. Kadang-kadang sindrom ini dapat menjadi gejala awal dari kanker paru (American Cancer Society, 2019).

2.1.7. Diagnosis

Evaluasi awal dalam mendiagnosis kanker paru diperoleh dari anamnesis lengkap, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan fisik untuk melihat keadaan umum pasien yang menurun atau adanya abnormalitas pada pemeriksaan fisik paru, seperti suara napas abnormal, adanya benjolan di leher, ketiak, ataupun dinding thoraks, adanya tanda pembesaran pada hepar atau tanda adanya asites, dan ada nyeri ketuk pada tulang (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017).

Pada pemeriksaan penunjang dapat dilakukan pemeriksaan darah lengkap, menghitung kadar enzim alkalin fosfatase, hepatik transaminase, dan kadar kalsium. Selain itu dapat dilakukan pemeriksaan kimiawi berupa pemeriksaan elektrolit, *blood urea nitrogen*, dan kadar kreatinin. Pemeriksaan sitologi sputum dapat digunakan untuk melihat ada tidaknya sel kanker. Sampel diambil dari sampel sputum pagi dalam tiga hari berturut-turut. Pemeriksaan sputum berguna untuk menemukan kanker yang bermula pada saluran nafas, seperti karsinoma sel skuamosa. Pemeriksaan sputum dinilai kurang dapat mendeteksi adenokarsinoma kecil (dengan diameter ≤ 2 cm) yang berasal dari percabangan saluran napas seperti bronkus kecil, bronkiolus, dan alveoli. (Noorelden dan Bach, 2021); (American Cancer Society, 2019).

Pemeriksaan penunjang lainnya yaitu pencitraan dapat berupa foto thoraks atau CT scan thoraks. Hasil pencitraan radiografi thoraks yang normal bisa saja terjadi akibat tumor yang bersembunyi di dalam mediastinum atau tempat lain di dalam dada. Jika kecurigaan tinggi adanya kanker paru dapat dilakukan CT scan thoraks. Pemeriksaan menggunakan kontras penting dalam mendiagnosis, menentukan stadium, serta melihat segmen paru yang terlibat. Untuk keperluan diagnosis dini kanker paru, pemeriksaan histopatologi merupakan *gold standard*. (Noorelden dan Bach, 2021); (Joseph dan Rotty, 2020); (Latimer dan Mott, 2015); (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017).

Diagnosis kanker paru juga dapat dilakukan dengan tiga langkah, yaitu diagnosis jaringan, stadium, dan evaluasi fungsional. Selain menilai gejala klinis dan hasil pencitraan, pemeriksaan pada sampel jaringan dapat memberikan diagnosis yang optimal dan perencanaan terapi yang tepat. Dalam pemeriksaan molekuler dibutuhkan sejumlah besar jaringan. Pemeriksaan ini juga merupakan standar

pada penderita tumor sel skuamosa yang tidak pernah merokok. Metode pemeriksaan sampel jaringan lainnya yaitu sitologi atau biopsi. Pilihan prosedur bergantung pada jenis, lokasi, dan ukuran tumor serta adanya komorbid atau metastasis. Pemeriksaan bronkoskopi juga dapat memberikan hasil baik pada lesi sentral, sedangkan pada lesi perifer lini pertama yang dilakukan dapat dengan aspirasi jarum yang dipandu dengan CT scan. Kemudian pada stadium klinis didapatkan berdasarkan semua informasi seperti dari temuan pada CT scan. Stadium patologis dilakukan setelah pembedahan dan dapat meningkatkan atau menurunkan stadium klinis. Penggolongan stadium menggunakan sistem TNM (T untuk ukuran tumor, N untuk nodus limfa, M untuk metastasis). Lalu, mengenai evaluasi kapasitas fungsional biasanya pasien dengan usia lanjut, status nutrisi yang buruk atau memiliki banyak komorbid kurang bisa mentoleransi pembedahan paru, radiografi, maupun pemberian kemoterapi. Pasien yang akan dilakukan reseksi paru perlu dilakukan evaluasi praoperasi standar dan pemeriksaan fungsi paru serta difusi karbon monoksida dalam pengukuran paru untuk mengestimasi cadangan paru setelah dilakukannya pembedahan (*post surgical*) (Latimer dan Mott, 2015).

Pemeriksaan bronkoskopi merupakan prosedur utama dalam mendiagnosis adanya kanker paru. Pemeriksaan ini dapat digunakan untuk menentukan lokasi lesi primer, adanya pertumbuhan tumor intraluminal, serta untuk mendapatkan spesimen yang digunakan untuk pemeriksaan sitologi dan histopatologi yang berguna dalam menentukan stadium kanker paru. Spesimen dapat diambil melalui bilasan bronkus, biopsi bronkus, dan sikatan bronkus. Biopsi dengan jarum halus menjadi metode utama dalam mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan sitologi. Pada beberapa pasien yang menderita hipertensi pulmonal berat, instabilitas kardiovaskular, hipoksemia refrakter karena diberi oksigen tambahan, perdarahan yang tidak

berhenti, serta hiperkapnia akut pemeriksaan ini menjadi kontraindikasi (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017).

2.1.8. Tatalaksana Kanker Paru

Tatalaksana kanker paru mencakup beberapa modalitas. Tatalaksana umum yang sering dilakukan yaitu berupa pembedahan, radioterapi, dan terapi sistemik (termasuk kemoterapi, terapi target molekular, dan imunoterapi). Masing-masing dari modalitas tersebut berkaitan dengan durasi terapi dan profil efek samping (El-Turk *et al.*, 2021).

1. Pembedahan

Terapi pembedahan merupakan standar pertimbangan dalam menangani kanker paru stadium awal. Teknik pembedahan yang lebih modern telah dikembangkan, seperti *video-assisted thoracoscopic surgery* (VATS) yang minim invasif untuk reseksi paru. Mortalitas perioperatif dan ketahanan hidup jangka panjang dari VATS lobektomi diketahui lebih baik daripada pembedahan terbuka (Jones dan Baldwin, 2018). Terapi pembedahan dilakukan untuk membuang sel kanker dan beberapa jaringan disekeliling paru, seperti nodus limfa. Banyaknya sel kanker yang dibuang tergantung dari ukuran dan persebaran tumor serta seberapa banyak sel kanker yang aman untuk dibuang (Slatore dan Lareau, 2014).

2. Radioterapi

Radioterapi merupakan terapi dengan menggunakan *x-ray* energi tinggi atau radiasi jenis lainnya dalam membunuh sel kanker. Radiasi secara spesifik ditargetkan di bagian tubuh yang terdapat kanker (Slatore dan Lareau, 2014).

3. Terapi Sistemik

Terapi sistemik dapat berupa kemoterapi dan terapi target.

a. Kemoterapi

Dalam pemberian kemoterapi, obat yang diberikan biasanya secara intravena atau melalui aliran darah, tetapi ada juga yang dalam bentuk pil (oral). Obat-obat kemoterapi berguna untuk membunuh sel kanker yang tumbuh dengan cepat dan bertambah banyak (Slatore dan Lareau, 2014). Kemoterapi bekerja dengan efektif dalam memperkecil sel tumor dan membunuh sel kanker. Kemoterapi dapat menimbulkan efek samping bagi para penggunanya, seperti mual, muntah, dan perasaan sakit (Wahyuni *et al*, 2021).

b. Terapi Target

Terapi target merupakan terapi yang baru dan bekerja fokus pada perubahan genetik spesifik yang dapat membuat sel tumor tumbuh dan membelah diri. Terapi target ini lebih sering digunakan pada jenis kanker KPKBSK dengan subtipe adenokarsinoma (Slatore dan Lareau, 2014). Terapi target bekerja pada sel target dengan mengatur pertumbuhan dan perkembangan tumor. Target-target tersebut biasanya terdapat di dalam sel tumor meskipun beberapa agen antiangiogenik dapat menyerang sel lain, seperti sel endotel. Cara kerja ini menjadikan terapi target memiliki spesifisitas yang tinggi terhadap sel tumor dan memberikan rentang terapi yang lebih luas serta efek toksisitas yang lebih sedikit (Febriani dan Rahmawati, 2019).

Tatalaksana kanker paru juga dapat dibedakan berdasarkan klasifikasi dan subtipe histopatologinya. Tatalaksana pada KPKSK sangat berbeda dengan tatalaksana pada KPKBSK (Slatore dan Lareau, 2014). Pada KPKBSK terapi yang dapat diberikan berupa

pembedahan, radioterapi, kemoterapi, dan/atau pada beberapa kasus dapat diberi terapi target. Pemberian terapi tergantung dari stadium dan jenis kanker. Stadium berguna untuk mengukur seberapa jauh kanker paru seseorang sudah menyebar. Pada kanker yang terbatas di area yang kecil dan tidak menyebar luas biasanya terapi yang terbaik yang dapat diberikan yaitu terapi lokal untuk membuang atau membunuh seluruh tumor. Terapi lokal yang diberikan yaitu dapat berupa pembedahan dan/atau radiasi. Terapi pembedahan biasanya lebih efektif dalam menghilangkan kanker daripada terapi radiasi, tetapi tidak semua pasien dapat dilakukan pembedahan. Jika kanker sudah menyebar, pilihan terapi yang dapat digunakan yaitu kemoterapi atau terapi target. Kadang-kadang kemoterapi diberikan sebelum atau sesudah pasien mendapatkan terapi lokal. Kemoterapi yang diberikan setelah pembedahan disebut terapi *adjuvant*. Terapi ini diberikan untuk membunuh sisa sel kanker yang tidak terbuang sepenuhnya saat pembedahan. Jika kemoterapi diberikan sebelum pembedahan disebut terapi *neoadjuvant*. Kemoterapi juga dapat diberikan satu-satunya tanpa terapi lain. Selain itu, terapi target juga dapat menjadi pilihan. Terapi target bekerja spesifik pada target untuk memperlambat atau bahkan menghentikan pertumbuhan sel kanker (Slatore dan Lareau, 2014).

Pilihan terapi pada KPKBSK dapat juga berdasarkan stadiumnya. Pada KPKBSK stadium I terapi yang dapat diberikan yaitu pembedahan atau radioterapi jika pasien tidak bisa menjalani pembedahan. Pada stadium II pilihan terapinya yaitu pembedahan, radioterapi (jika pasien tidak bisa menjalani pembedahan), dan kemoterapi *adjuvant* (didapatkan setelah pembedahan). Pada stadium IIIA dapat diberikan terapi berupa pembedahan (jika memungkinkan), kemoterapi, dan radioterapi. Pada stadium IIIB terapi yang dapat diberikan berupa pembedahan (jarang), kemoterapi, dan radioterapi. Sedangkan, pada stadium IV terapinya

yaitu berupa kemoterapi atau terapi target dan radioterapi paliatif (untuk meredakan gejala) (Slatore dan Lareau, 2014).

Dikarenakan pertumbuhannya yang cepat, biasanya pada pasien KPKSK terapi pembedahan bukanlah pilihan yang tepat. Jika ditemukan pasien KPKSK masih dalam stadium awal dapat dilakukan terapi pembedahan. Biasanya terapi yang sering diberikan pada pasien KPKSK yaitu kemoterapi dan radioterapi (Slatore dan Lareau, 2014).

2.1.9. Kemoterapi

Kemoterapi adalah salah satu pemberian terapi kanker dengan menggunakan obat-obatan khusus untuk membunuh sel kanker di dalam tubuh. Pemberian kemoterapi yaitu merupakan cara terbaik dalam mengobati kanker. Selain itu, pilihan terapi lain dinilai kurang cukup dalam membunuh sel kanker dan juga kemoterapi dapat memperpanjang usia hidup (Romdhoni, 2017). Obat-obat kemoterapi juga berguna untuk membunuh sel kanker yang tumbuh dengan cepat dan bertambah banyak (Slatore dan Lareau, 2014). Kemoterapi bekerja dengan efektif dalam memperkecil sel tumor dan membunuh sel kanker (Wahyuni *et al*, 2021). Pasien dengan penyakit yang responsif atau stabil dapat menerima kemoterapi sistemik lini pertama 4 sampai 6 siklus dan kemoterapi lebih dari 6 siklus tidak direkomendasikan (Lee, 2019).

Kemoterapi dapat diberikan pada semua keganasan termasuk kanker paru dari berbagai stadium. Pemberian terapi dapat diberikan secara kombinasi berdasarkan regimen yang telah ditentukan. Prinsip-prinsip untuk menentukan jenis kemoterapi yang akan digunakan dapat berupa:

1. Terapi berbasis platinum (*platinum-based therapy*) seperti cisplatin atau carboplatin
2. Respon objektif satu obat antikanker $\geq 15\%$
3. Toksisitas obat tidak lebih dari grade 3 skala WHO
4. Pengobatan harus dihentikan atau diganti jika setelah pemberian 3 siklus pada penilaian terjadi progresivitas tumor.

Regimen kemoterapi pada pasien kanker paru dapat berupa:

1. *Platinum-based therapy* (cisplatin atau carboplatin)
2. PE (cisplatin atau carboplatin dan etoposid)
3. Paklitaksel dan cisplatin atau carboplatin
4. Gemsitabin dan cisplatin atau carboplatin
5. Doksetaksel dan cisplatin atau carboplatin

Berdasarkan meta-analisis oleh Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group pada tahun 1995 menyebutkan bahwa kemoterapi *platinum-based* meningkatkan ketahanan hidup secara menyeluruh secara signifikan melebihi terapi suportif terbaik (15% vs. 5% ketahanan hidup secara menyeluruh dalam satu tahun) (Stewart, 1995). *Platinum-based* merupakan lini pertama terapi standar untuk pasien KPKBSK. Kemoterapi *platinum-based* didefinisikan sebagai regimen kemoterapi *doublet* atau *triplet* yang terdiri dari cisplatin atau carboplatin. Berdasarkan penelitian oleh Kenmotsu *et al.*, didapatkan bahwa pada pasien KPKBSK dengan penyakit paru interstisial lebih sering mendapatkan terapi kombinasi carboplatin dengan paclitaxel sebagai kemoterapi lini pertama. Dari 104 pasien KPKBSK, sebanyak 85 pasien (82%) mendapatkan regimen kemoterapi yang terdiri dari carboplatin dan 19 pasien (18%) lainnya mendapatkan regimen yang terdiri dari cisplatin (Kenmotsu *et al.*, 2015).

Senyawa platinum dapat menyerang semua sel yang membelah dengan cepat tanpa pandang bulu. Namun, hal ini menyebabkan senyawa platinum memiliki efek toksik, yang terdiri dari toksisitas gastrointestinal, nefrotoksitas, neurotoksisitas, ototoksitas, dan myelosupresan. Jika dibandingkan dengan cisplatin, carboplatin memiliki efek toksik yang lebih sedikit dan efikasinya juga kurang dalam mengobati kanker paru. Oleh karena itu, kombinasi cisplatin dengan obat generasi baru dapat menjadi rejimen pilihan untuk terapi kanker paru. Namun, jika dilihat dari manfaat terhadap ketahanan hidup secara keseluruhan yang sederhana dari cisplatin dibandingkan dengan carboplatin serta tujuan kemoterapi pada penyakit lanjut yang tujuan terapinya bukan lagi untuk menyembuhkan tetapi untuk mengurangi gejala dan kontrol penyakit, carboplatin dapat menjadi regimen pilihan yang valid. Selain itu pemilihan senyawa platinum tidak hanya berdasarkan usia, tetapi juga berdasarkan komorbid pasien yang akan menerima kemoterapi. Hal ini berkaitan dengan efek samping dari senyawa platinum terhadap komorbid yang dimiliki oleh pasien (Lee, 2019).

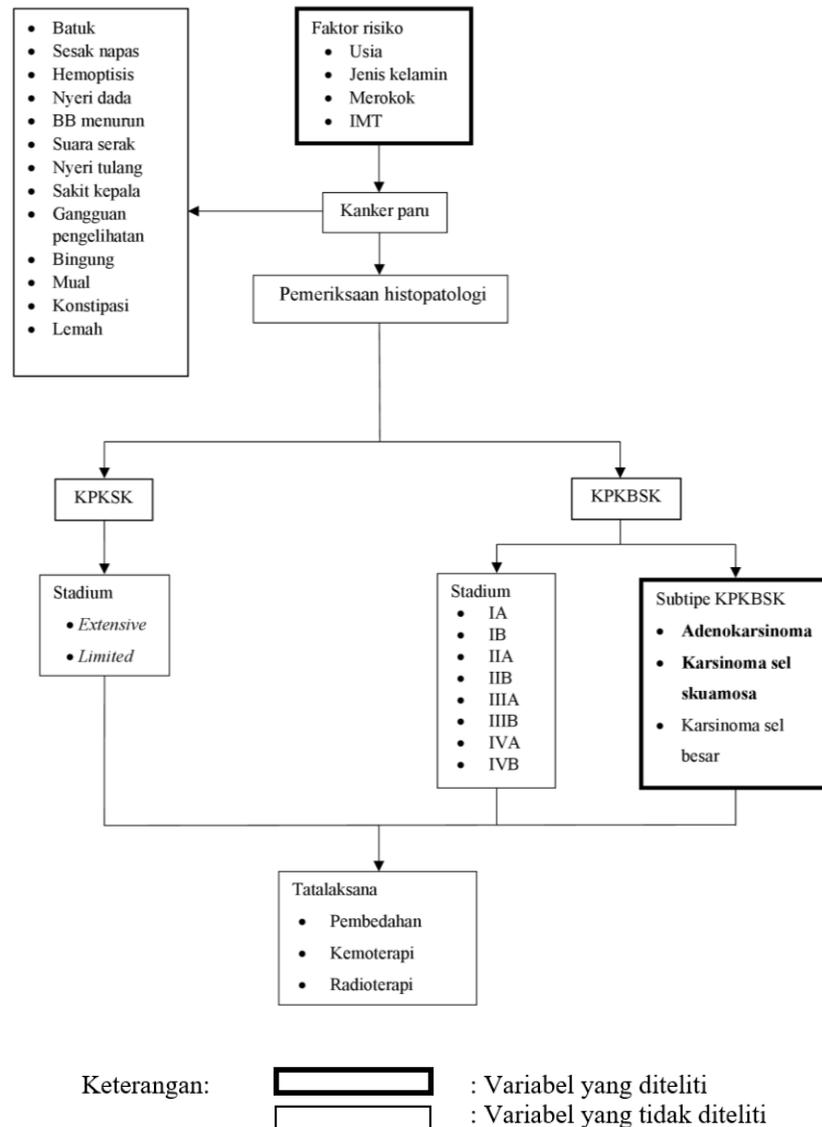
Kemoterapi dapat menimbulkan efek samping bagi para penggunanya, seperti mual, muntah, diare, alopecia, trombositopenia, neuropati, myalgia, dan perasaan sakit (Wahyuni *et al.*, 2021); (Darmawan *et al.*, 2019). Efek samping yang ditimbulkan juga tergantung dari regimen yang diberikan. Cisplatin dapat menimbulkan kerusakan beberapa bagian ginjal, seperti pembuluh darah, glomerulus, dan tubulus. Hal ini dapat terjadi dengan melalui jalur intraseluler, yaitu dengan teraktivasinya psocaspase menjadi caspase, aktivasi *cyclin dependent kinase*, aktivasi *mitogen-activated protein kinase*, persinyalan p53, proses inflamasi, serta stres oksidatif. Melewati jalur-jalur ini terdapat apoptosis sel yang dapat berdampak nefrotoksik. Selain itu, sebagian metabolit cisplatin yang mengendap di tubulus proksimal dapat

menyebabkan gangguan aliran nefron. Sedangkan pada regimen carboplatin memiliki dampak nefrotoksik yang lebih rendah daripada cisplatin, tetapi carboplatin juga dapat menyebabkan jejas pada tubulus dan interstisial ginjal, terlebih jika pasien sudah pernah mendapat cisplatin sebelumnya. Nefrotoksik yang ditimbulkan carboplatin terjadi akibat produk bawaan *metabolik platinum-ammine-DNA-adduct* yang menumpuk pada tubulus ginjal. Selain itu, carboplatin juga dapat menurunkan *glutathione*, antioksidan alami tubuh yang berguna untuk menjaga integritas membran sel. Penurunan *glutathione* dapat menyebabkan stres oksidatif yang dapat menyebabkan membran sel di ginjal kehilangan integritasnya dan kemudian menjadi jaringan ikat. Hal ini juga nantinya akan menyebabkan gangguan fungsi ekskresi ginjal dan menyebabkan kadar kreatinin meningkat (Rahmi, *et al.*, 2020).

2.2. Kerangka Teori

Kanker paru merupakan semua penyakit keganasan pada paru, termasuk keganasan yang secara primer berasal dari paru itu sendiri maupun yang berasal dari sel yang memproduksi mukus. Faktor risiko kanker paru yaitu usia tua, jenis kelamin, merokok, IMT (diet), paparan radon atau substansi karsinogenik lainnya, polusi udara, riwayat kanker paru pada keluarga, dan riwayat penyakit paru. Manifestasi klinis dari kanker paru dapat berupa batuk, sesak napas, hemoptisis, dan sebagainya. Sindrom-sindrom yang dapat terjadi pada kanker paru, yaitu sindrom horner, sindrom vena cava superior, dan sindrom paraneoplastik. Diagnosis kanker paru didapatkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan standar emas pada pasien kanker paru yaitu pemeriksaan histopatologi. Dari pemeriksaan ini, jenis kanker paru dapat diklasifikasikan menjadi kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK) dan kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK). Masing-masing jenis kanker paru memiliki stadiumnya sendiri. Selain itu, pada KPKBSK juga diklasifikasikan menjadi beberapa subtype lainnya, seperti adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar.

Modalitas terapi kanker paru yaitu dapat berupa pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi. Untuk menggambarkan teori yang digunakan dalam penelitian ini maka dibuatlah kerangka teori penelitian (Gambar 5).

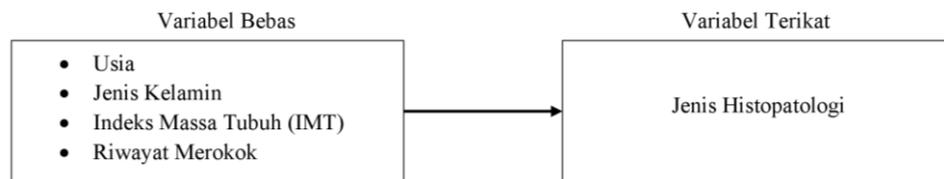


Gambar 5. Kerangka Teori

Sumber: (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017); (Aini, *et al.*, 2019); (Slatore dan Lareau, 2014); (NCCN, 2022); (Piñeros M, *et al.*, 2016); (Malhotra, *et al.*, 2016); (Zhu dan Zhang, 2018); (Nooreldeen dan Bach, 2021); (Zheng, 2016); (Detterbeck, 2018); (Mazzone, *et al.*, 2018); (El-Turk, *et al.*, 2021); (Latimer dan Mott, 2015).

2.3. Kerangka Konsep

Berdasarkan tujuan penelitian maka dibuatlah suatu kerangka konsep (Gambar 6).



Gambar 6. Kerangka Konsep

2.4. Hipotesis Penelitian

Adapun hipotesis dalam penelitian ini yaitu sebagai berikut:

1. H₀: tidak terdapat hubungan antara faktor risiko usia dengan jenis histopatologi pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.
H_a: terdapat hubungan antara faktor risiko usia dengan jenis histopatologi pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.
2. H₀: tidak terdapat hubungan antara faktor risiko jenis kelamin dengan jenis histopatologi pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.
H_a: terdapat hubungan antara faktor risiko jenis kelamin dengan jenis histopatologi pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.
3. H₀: tidak terdapat hubungan antara faktor risiko IMT dengan jenis histopatologi pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.

Ha: terdapat hubungan antara faktor risiko IMT dengan jenis histopatologi pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.

4. H₀: tidak terdapat hubungan antara faktor risiko riwayat merokok dengan jenis histopatologi pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.

Ha: terdapat hubungan antara faktor risiko riwayat merokok dengan jenis histopatologi pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Jenis rancangan penelitian yang digunakan adalah analitik deskriptif. Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* dimana peneliti melakukan observasi atau pengukuran variabel pada satu saat tertentu serta peneliti juga tidak melakukan tindak lanjut dari pengukuran yang dilakukan (Sastroasmoro dan Ismael, 2014).

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama bulan Desember 2022 dan dilaksanakan di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah semua rekam medis pasien kanker paru yang di rawat inap di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro tahun 2018 – 2021 dengan jumlah 119 pasien.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini adalah semua rekam medis pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro tahun 2018-2021. Cara pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *total sampling*. Untuk mengetahui besaran sampel minimal maka jumlah sampel dihitung menggunakan rumus besar sampel dengan rumus sebagai berikut:

$$n = \frac{N}{1+N(d)^2}$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel.

N = Besar populasi.

d = *margin of error*

Jumlah sampel minimal untuk populasi sebanyak 119 pasien, didapatkan hasil sebagai berikut:

$$n = \frac{N}{1+N(d)^2}$$

$$n = \frac{119}{1+119(0,05)^2}$$

$$n = \frac{119}{1,2975} = 91,7 \approx 92$$

Berdasarkan hasil perhitungan besar sampel didapatkan jumlah sampel sebanyak 91,7 sampel dengan pembulatan menjadi 92 sampel.

3.4. Kriteria Penelitian

3.4.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro pada tahun 2018-2021.

3.4.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi dengan data rekam medis tidak lengkap atau tidak jelas terbaca.
2. Pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi dan dinyatakan telah meninggal.

3.5. Variabel Penelitian

3.5.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini, yaitu: usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), dan riwayat merokok.

3.5.2. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu jenis histopatologi kanker paru.

3.6. Definisi Operasional

Definisi operasional dalam penelitian ini dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Sumber Data/Cara Ukur	Hasil	Skala
Usia	Usia saat pasien tegak diagnosis kanker paru dari hasil pemeriksaan histopatologi.	Jarak antara tanggal lahir pasien dengan saat pasien terdiagnosis kanker paru	1: < 50 Tahun 2: ≥ 50 Tahun	Nominal
Jenis Kelamin	Jenis kelamin pasien kanker paru	Data rekam medis di RSUD Jendral Ahmad Yani	1: perempuan 2: laki-laki	Nominal
Indeks Massa Tubuh (IMT)	Perhitungan berat badan yang disesuaikan dengan tinggi badan dan berhubungan dengan <i>body fatness</i> menggunakan rumus:	Berat badan dalam kilogram (kg) dibagi dengan tinggi badan	1: BB kurang 2: BB normal 3: BB Berlebih 4: Obesitas I 5: Obesitas II	Ordinal

	$\text{IMT} = \frac{\text{Berat Badan (kg)}}{\text{Tinggi Badan (m)}^2}$	dalam meter (m) kuadrat		
	<p>1. IMT <18,5 = BB kurang (<i>underweight</i>)</p> <p>2. IMT 18,5-22,9 = BB normal</p> <p>3. IMT 23-24,9 = BB Berlebih (<i>overweight</i>)</p> <p>4. IMT 25-29,9 = Obesitas I</p> <p>5. IMT \geq30 = Obesitas II</p>			
Riwayat Merokok	Kebiasaan merokok pasien sesuai yang tercantum di rekam medis	Lembar formulir dari data rekam medis di RSUD Jendral Ahmad Yani	1: tidak merokok 2: merokok	Nominal
Klasifikasi Histopatologi	Jenis keganasan kanker paru yang didapatkan dari pemeriksaan penunjang sesuai yang tercantum di rekam medis	Pemeriksaan Histopatologi yang didapatkan dari data rekam medis di RSUD Jendral Ahmad Yani	1: Adenokarsinoma 2: Karsinoma Sel Skuamosa	Nominal

3.7. Prosedur Penelitian

Tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menyiapkan proposal penelitian
2. Melakukan seminar proposal penelitian
3. Memohon surat pengantar izin penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung agar dapat melaksanakan penelitian segera setelah proposal disetujui oleh pembimbing.
4. Mengajukan permohonan etik dan perizinan untuk dapat melakukan penelitian di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro.
5. Peneliti mengambil surat izin penelitian di Bagian Pendidikan dan Latihan (Diklat) RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro kemudian mengajukan surat tersebut ke bagian Instalasi Rekam Medik.
6. Melakukan pengambilan data serta memeriksa kesesuaian data dengan kriteria penelitian.
7. Mencatat jumlah populasi serta sampel pada formulir lembar penelitian
8. Memindahkan dari data lembar penelitian ke dalam tabel perangkat lunak uji statistik *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS).
9. Mengolah serta menganalisis data penelitian.
10. Menyusun laporan hasil penelitian.
11. Melakukan seminar hasil penelitian.

3.8. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan pada penelitian ini yaitu sebagai berikut:

1. Rekam medis dan data registrasi pasien
2. Alat tulis dan lembar penelitian
3. Perangkat lunak uji statistik penelitian

3.9. Pengolahan Data

Data yang diperoleh dianalisis dan diolah menggunakan komputer. Kemudian data dimasukkan ke dalam aplikasi SPSS. Hasil dari analisis tersebut kemudian didistribusikan secara deskriptif menggunakan tabel. Dengan terlebih dahulu

melakukan prosedur *editing, coding, entry, cleaning data, saving, dan data analysing*.

3.10. Analisis Data

3.10.1. Univariat

Analisis univariat yaitu peneliti mendeskripsikan distribusi frekuensi setiap variabel yang diteliti dari tabel yang mencakup jumlah dan persentase variabel.

3.10.2. Bivariat

Analisis bivariat penelitian ini menggunakan analisis uji Chi Square. Syarat uji Chi Square yaitu memiliki nilai *expected* kurang dari 5, maksimal 20% dari jumlah sel. Jika didapatkan nilai $p < 0,05$ maka hipotesis nol ditolak dan hipotesis alternatif diterima sehingga dikatakan terdapat hubungan yang bermakna antara variabel. Jika uji Chi Square tidak terpenuhi dapat dilakukan dengan alternatif uji Fisher atau Kolmogorov-Smirnov untuk tabel 2xK (Dahlan, 2018).

Pada analisis mengenai hubungan usia dengan jenis histopatologi, hubungan jenis kelamin dengan jenis histopatologi, dan hubungan riwayat merokok dengan jenis histopatologi didapatkan memenuhi syarat uji Chi Square. Pada analisis mengenai hubungan indeks massa tubuh (IMT) dengan jenis histopatologi didapatkan tidak memenuhi syarat uji Chi Square sehingga digunakan uji alternatifnya yaitu menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov karena tabel yang digunakan yaitu tabel 4x2.

3.10.3. Multivariat

Analisis multivariat pada penelitian ini menggunakan analisis regresi logistik. Analisis regresi logistik yaitu apabila variabel terikat merupakan variabel kategorik (Dahlan, 2018).

3.11. Etika Penelitian

Penelitian ini telah mengajukan persetujuan etik kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan mendapatkan surat kelayakan etik dengan nomor surat: 016/UN26.18/PP.05.02.00/2022.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan:

1. Pasien kanker paru mayoritas berusia ≥ 50 tahun, berjenis kelamin laki-laki, memiliki IMT dengan berat badan kurang, memiliki riwayat merokok, dan jenis histopatologi adenokarsinoma.
2. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.
3. Terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.
4. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara IMT dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.
5. Terdapat hubungan yang signifikan antara riwayat merokok dengan jenis histopatologi pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi di RSUD Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2018-2021.
6. Faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap jenis histopatologi adalah jenis kelamin.

5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran-saran yang dapat peneliti berikan yang mungkin dapat bermanfaat bagi beberapa pihak yaitu sebagai berikut:

1. Bagi Peneliti Selanjutnya

Disarankan agar penelitian ini dapat dilanjutkan dan dapat ditambahkan variabel penelitian lainnya. Selain itu, disarankan juga agar penelitian berikutnya dilakukan pada populasi yang lebih besar dari *multi center* agar sampel penelitian lebih bervariasi.

2. Bagi Praktisi Kesehatan

Disarankan untuk dapat mencatat lengkap data rekam medis pasien sesuai hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang, diagnosis, maupun tatalaksana yang diberikan pasien serta menuliskan nomor rekam medis dengan jelas.

3. Bagi Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit

Disarankan agar dapat mengubah berkas rekam medis cetak menjadi rekam medis elektronik agar berkas-berkas tersebut tidak hilang atau rusak.

DAFTAR PUSTAKA

- Afrose R, Akram M, Karimi AM, Siddiqui SA. 2015. Correlation of age and gender with different histological subtypes of primary lung cancer. *Medical Journal of Dr. D. Y. Patil University*. 8(4): 447-51.
- Aini SR, Wulandari L, Andajani S. 2019. Lung cancer patients' profile in dr. soetomo general hospital Surabaya 2016-2017. *JUXTA: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Universitas Airlangga*. 10(1): 44-7.
- Alberg AJ, Wallace K, Slivestri GA, Brock MV. 2012. Invited commentary: the etiology of lung cancer in men compared with women. *American Journal of Epidemiology*. 177(7): 613-6.
- Altun I, Sonkaya A. 2018. The most common side effects experienced by patients were receiving first cycle of chemotherapy. *Iranian Journal of Public Health*. 47 (8): 1218-9.
- American Cancer Society. 2022. Cancer facts & figures.
- American Cancer Society. 2019. Signs and symptoms of lung cancer.
- Amin Z. 2014. Kanker paru. Dalam: Setiati S, *et al.*, Penyunting. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing.
- Angriawan M, Angeline R, Angka RN. 2022. Literature review: pengaruh rokok terhadap gambaran histopatologi kanker paru. *Jurnal Kedokteran Meditek*. 28 (3): 372-81.
- Ardhiansyah AO. 2021. Dasar-dasar onkologi dan hallmark of cancer dari teori preklinik hingga aplikasi klinik. Surabaya: Airlangga University Press.
- Arumsari D, Martini S, Artanti KD, Widati S. 2019. The description of smoking degree based on brinkman index in patients with lung cancer. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 7(3): 249-56.
- Badan Pusat Statistik. 2022. Persentase merokok pada penduduk umur ≥ 15 tahun menurut provinsi (persen), 2019-2021. [diakses pada 28 September 2022]. Tersedia dari: <https://www.bps.go.id/indicator/30/1435/1/persentase-merokok-pada-penduduk-umur-15-tahun-menurut-provinsi.html>

- Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. 2019. Global epidemiology of lung cancer. *Annals of Global Health*. 85 (1): 1-16.
- Bennet VA, Davies EA, Jack RH, Mak V, Moller H. 2008. Histological subtype of lung cancer in relation to socio-economic deprivation in south east england. *BMC Cancer*. 8: 139-43.
- Berben L, Floris G, Wildiers H, Hatse S. 2021. Cancer and aging: two tightly interconnected biological processes. *Cancers*. 13(6): 1400.
- Bray F, *et al.* 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 68 (6): 394-424.
- Cancer Research UK. 2021. Age and cancer. [diakses pada 17 Januari 2023]. Tersedia dari: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/age-and-cancer#keyreferences0>
- Center for Disease Control and Prevention. 2022. Body mass index (BMI).
- Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Lung cancer: what are the risk factors?
- Chairudin MR, Marhana IA, Erawati D. 2019. Profil pasien kanker paru primer yang dirawat inap dan rawat jalan di rumah sakit umum daerah dr soetomo surabaya. *Jurnal Respirasi*. 5(3): 65-71.
- Chang JS, *et al.* 2015. Comprehensive analysis of the incidence and survival patterns of lung cancer by histologies, including rare subtypes, in the era of molecular medicine and targeted therapy. *Medicine*. 94(24): 1-14.
- Cruz CSD, Tanoue LT, Matthay RA. 2011. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 32(4): 605-44.
- Dahlan S. 2018. Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Sagung Seto.
- Darmawan E, Melani R, Raharjo B. 2019. Gambaran hubungan regimen dosis dan efek samping kemoterapi pada pasien kanker di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto periode Bulan Januari-Februari Tahun 2019. *Majalah Farmaseutik*. 15 (2): 113-22.
- Demirci E, Daloglu F, Gundogdu C, Calim M, Sipal S, Akgun M. 2013. Incidence and clinicopathologic features of primary lung cancer: a north-eastern anatolia region study in turkey (2006-2012). *Asian Pac J Cancer Prev*. 14(3): 1989-93.

- Detterbeck FC. 2018. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: what does it mean on main street? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 155 (1): 356-9.
- Dewi A, Thabrany H, Satrya A, Puteri GC, Fattah RA, Novitasari, D. 2021. Kanker paru, kanker paling mematikan di Indonesia: apa saja yang telah kita atasi dan apa yang kita bisa lakukan. Jakarta: Pusat Kajian Jaminan Sosial Universitas Indonesia (PKJS-UI).
- Dutkowska AE, Antczak A. 2016. Comorbidities in lung cancer. *Pneumologia I Alergologia Polska*. 84 (3): 186-92.
- El-Turk N, *et al.* 2021. Treatment burden experienced by patients with lung cancer. *Plos One*. 16 (1): 1-12.
- Fawziah A, *et al.* 2015. Kesintasan satu tahun penderita karsinoma paru bukan sel kecil stadium iib/ iv usia lanjut yang menjalani kemoterapi dibandingkan dengan non-kemoterapi. *Indonesian Journal of CHEST Critical and Emergency Medicine*. 2 (2): 54-60.
- Febriani A, Rahmawati Y. 2019. Efek samping hematologi akibat kemoterapi dan tatalaksananya. *Jurnal Respirasi*. 5 (1): 22-8.
- Habsari A, Pradigdo SF, Aruben R. Hubungan beberapa faktor gizi dan kemoterapi dengan status gizi penderita kanker. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 5(4): 593-9.
- Hardiano R, Huda N, Jumaini J. 2015. Gambaran indeks massa tubuh pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi. *JOM*. 2 (2): 1381-8.
- Hulma MA, Basyar M, Mulyani H. 2014. Hubungan karakteristik penderita dengan gambaran sitopatologi pada kasus karsinoma paru yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 3 (2): 196-201.
- Jones GS, Baldwin DR. 2018. Recent advances in the management of lung cancer. *Clinical Medicine*. 18 (2): s41-6.
- Joseph J, Rotty LWA. 2020. Kanker paru: laporan kasus. *Medical Scope Journal*. 2 (1): 17-25.
- Khasanah NA, Oktaviyanti IK, Yuliana I. 2019. Hubungan riwayat merokok dan tempat tinggal dengan gambaran sitopatologi kanker paru. *Homeostasis*. 2(1): 93-8.
- Kemenkes RI. 2018. Hasil utama RISKESDAS 2018. Kemenkes RI: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.

- Kenmotsu H, *et al.* 2015. Effect of platinum-based chemotherapy for non-small lung cancer patients with interstitial lung disease. *Cancer Chemoter Pharmacol.* 75 (3): 521-6.
- Komite Penanggulangan Kanker Nasional. 2017. Pedoman nasional pelayanan kedokteran kanker paru. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Latimer KM, Mott TF. 2015. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *American Family Physician.* 91(4): 250-7.
- Lee SH. 2019. Chemotherapy for lung cancer in the era of personalized medicine. *Tuberculosis and Respiratory Disease.* 82(3): 179-89.
- Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, Vecchia CL, Boffetta P. 2016. Risk factors for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal.* 48(3): 889-902.
- Mazzone PJ, *et al.* 2018. Screening for lung cancer. *CHEST.* 153 (4): 954-85.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2022. Lung cancer screening.
- Nicholson AG, *et al.* 2021. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology.* 17 (3): 362-87.
- Nooreldeen R, Bach H. 2021. Current and future development in lung cancer diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences.* 22(16): 8661.
- Oh SW, Yoon YS, Shin SA. 2005. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: korea national health insurance corporation study. *Journal of Clinical Oncology.* 23(21): 4742-54.
- Olson JE, *et al.* 2002. Differential association of body mass index and fat distribution with three major histologic types of lung cancer: evidence from a cohort of older women. *American Journal of Epidemiology.* 156(7): 606-15.
- Pangribowo S. 2019. Beban kanker di indonesia. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 1-16.
- Patz EF, Greco E, Gatsonis C, Pinsky P, Kramer BS, Aberle DR. 2016. Lung cancer incidence and mortality in national lung screening trial participant who underwent low-dose ct prevalence screening: a retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial. *Lancet Oncol.* 17 (5): 590-9.

- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2011. PPOK (penyakit paru obstruktif kronik) diagnosis dan penatalaksanaan. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Piñeros M, Sierra MS, Forman D. 2016. Etiology of lung cancer (c33-34) in central and south america. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Pradnyaandara IGBMA, Saputra H, Dewi IGASM, Sumadi IWJ. 2020. Karakteristik pasien karsinoma paru di rsup sanglah Denpasar tahun 2017-2018. *Jurnal Medika Udayana*. 9(11): 43-8.
- Purnamawati, Tandrian C, Sumbayak EM, Ketadjaja W. 2021. Analisis kejadian kanker paru primer di indonesia pada tahun 2014-2019. *Jurnal Kedokteran Meditek*. 27(2): 164-72.
- Putra AC, *et al*. 2015. Masalah kanker paru pada lanjut usia. *Cermin Dunia Kedokteran*. 42(11): 833-7.
- Putra MA. 2017. Karakteristik penderita kanker paru di rumah sakit wahidin sudirohusodo makassar periode januari-desember 2016 [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
- Rahmi RT, Priyono SH, Rosida A, Prenggono MD, Hendriyono FX. 2020. Perbedaan kadar kreatinin sebelum dan sesudah kemoterapi berbasis platinum. *Homeostasis*. 3(3): 395-400.
- Remen T, Pintos J, Abrahamowicz M, Siemiatycki J. 2018. Risk of lung cancer in relation to various metrics of smoking history: a case-control study in montreal. *BMC Cancer*. 18: 1275.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2019. Laporan provinsi lampung riskesdas 2018. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Risnawati R, Pradjoko I, Wati FF. 2019. Nutrisi pada penderita kanker paru. *Jurnal Respirasi*. 5(3): 91-100.
- Salsabila NN, Indraswari N, Sujatmiko B. 2022. Gambaran kebiasaan merokok di indonesia berdasarkan indoseia family life survey 5 (ifls 5). *Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia*. 7(1): 13-22.
- Sastroasmoro S, Ismael S. 2014. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Sagung Seto.
- Satriawan D. 2022. Gambaran kebiasaan merokok penduduk di indonesia. *Jurnal Litbang Sukowati*. 5(2): 51-8.

- Sharfina NA, Indriawati R. 2021. Hubungan usia dan jenis kelamin dengan kejadian kanker di rs pku muhammadiyah yogyakarta. *Journal of Innovation and Knowledge*. 1(2): 159-66.
- Sidawy MK, Ali SZ. 2007. *Fine needle aspiration cytology*. Philadelphia: Elsevier.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. 2022. *Cancer statistics, 2022*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 72 (1): 7-33.
- Sigel K, Wisnivesky JP. 2017. Comorbidity profiles of patients with lung cancer: a new approach to risk stratification? *Annals of The American Thoracic Society Journals*. 14 (10): 1512-3.
- Sinaga FTY, Oktobiannobel J, Soemarwoto RAS, Yunanda V. 2022. Gambaran progresivitas dan prognosis pada pasien ca paru di rsud dr. h. abdul moeloek provinsi lampung tahun 2018-2021. *Jurnal Medula*. 12 (2): 336-41.
- Siregar YS, Widyaningsih W, Syahrudin E. 2016. Indeks massa tubuh, persentase otot rangka dan albumin pada pasien kanker paru karsinoma bukan sel kecil sebelum dan setelah kemoterapi. *J Respir Indo*. 36(2): 73-82.
- Slatore CG, Lareau SC. 2014. Treatment of lung cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 189: P1-3.
- Smith L, *et al*. 2012. Body mass index and risk of lung cancer among never, former, and current smokers. *J Natl Cancer Inst*. 104(10): 778-89.
- Stewart LA. 1995. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ Journal*. 311 (7010): 899-909.
- Sudarsa IW. 2019. *Buku ajar bedah onkologi*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Tsukazan MTR, Vigo A, Da Silva VD, Barrios CH, Rios JDO, Pinto JADF. 2017. Lung cancer: changes in histology, gender, and age over the last 30 years in Brazil. *J Bras Pneumol*. 43(5): 363-7.
- Veilana VE, Sinaga FTY, Oktobiannobel J, Soemarwoto RAS. 2022. Gambaran penegakan diagnosa dan tatalaksana berdasarkan tingkat kejadian tumor paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2018-2021. *Jurnal Medula*. 12 (2): 316-23.
- Wahyuni FA, Supadmi W, Yuniarti E. 2021. Hubungan karakteristik pasien dan rejimen kemoterapi terhadap kualitas hidup pasien kanker di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 3 (2): 310-6.
- World Health Organization (WHO). 2021. *Cancer country profile: Indonesia*.

- Zheng M. 2016. Classification and pathology of lung cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 25 (3): 447-68.
- Zhu D, Ding R, Ma Y, Chen Z, Shi X, He P. 2021. Comorbidity in lung cancer patients and its association with hospital readmission and fatality in china. *BMC Cancer*. 21: 557-67.
- Zhu H, Zhang S. 2018. Body mass index and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 18: 635.