

**PERBANDINGAN PROFIL HEMATOLOGI SEBELUM DAN SESUDAH
KEMOTERAPI LINI PERTAMA BERBASIS PLATINUM PADA
PASIE KANKER PARU BUKAN SEL KECIL
DI RSUD JENDERAL AHMAD YANI METRO
PERIODE 2021-2024**

(Skripsi)

Oleh

**SALSABILA AYU AMALIA
2218011028**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
TAHUN 2026**

**PERBANDINGAN PROFIL HEMATOLOGI SEBELUM DAN SESUDAH
KEMOTERAPI LINI PERTAMA BERBASIS PLATINUM PADA
PASIE KANKER PARU BUKAN SEL KECIL
DI RSUD JENDERAL AHMAD YANI METRO
PERIODE 2021-2024**

Oleh

SALSABILA AYU AMALIA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

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



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
TAHUN 2026**

Judul Skripsi

: **PERBANDINGAN PROFIL HEMATOLOGI
SEBELUM DAN SESUDAH KEMOTERAPI
LINI PERTAMA BERBASIS PLATINUM PADA
PASIE KANKER PARU BUKAN SEL KECIL
DI RSUD JENDERAL AHMAD YANI METRO
PERIODE 2021-2024**

Nama Mahasiswa

: **Salsabila Ayu Amalia**

No. Pokok Mahasiswa

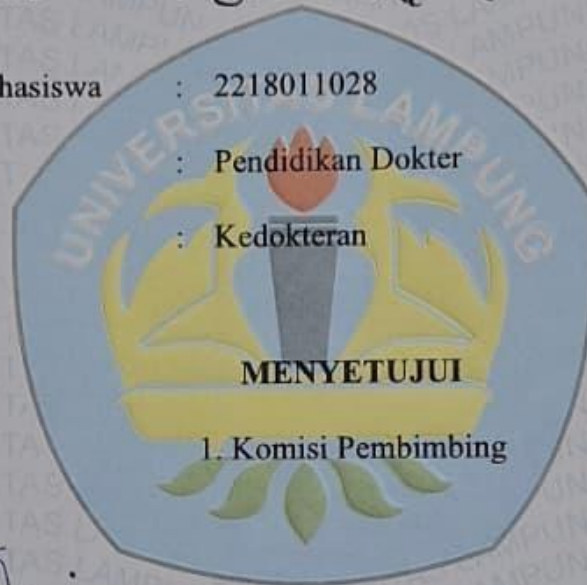
: 2218011028

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran



1. Komisi Pembimbing

Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA

NIP. 197901282006042000

**dr. Nur Ayu Virginia Irawati, S.Ked.,
M.Biomed**

NIP. 199309032019032026

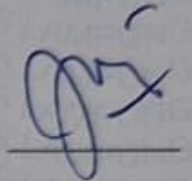
2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP. 197601202003122001

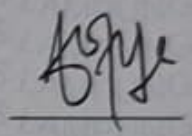
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

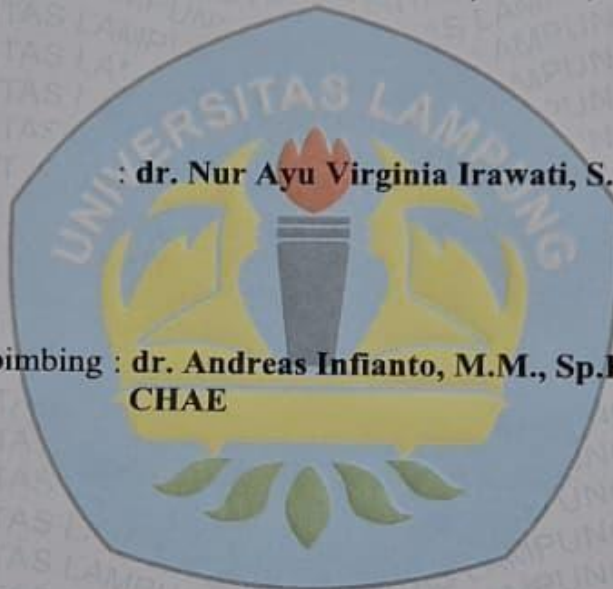
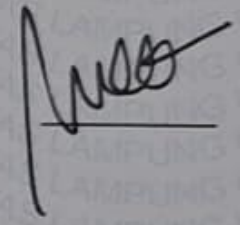
Ketua : **Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA**



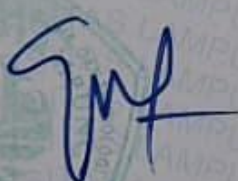
Sekretaris : **dr. Nur Ayu Virginia Irawati, S.Ked., M.Biomed**



Penguji
Bukan Pembimbing : **dr. Andreas Infianto, M.M., Sp.P(K)., FISR., CHAE**



2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **06 Januari 2026**

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Salsabila Ayu Amalia

NPM : 2218011028

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : PERBANDINGAN PROFIL HEMATOLOGI SEBELUM DAN SESUDAH KEMOTERAPI LINI PERTAMA BERBASIS PLATINUM PADA PASIEN KANKER PARU BUKAN SEL KECIL DI RSUD JENDERAL AHMAD YANI METRO PERIODE 2021-2024

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah Skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 06 Januari 2026

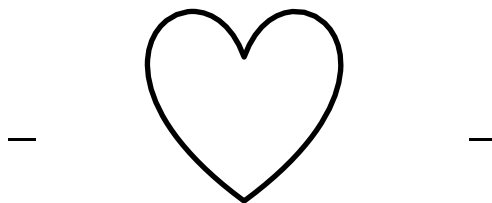
siswa,

Salsabila Ayu Amalia

RIWAYAT HIDUP

Penulis bernama Salsabila Ayu Amalia, dilahirkan di Tanjung Inten pada Selasa tanggal 26 Oktober 2004 pukul 14.00 di tengah hari yang bersinar hangat merupakan anak pertama dari dua bersaudara, putri dari Bapak Saipudin dan Ibu Diana Yoseta Sari. Pendidikan Taman Kanak-kanak diselesaikan di TK Aisyiyah Bustanul Athfal (ABA) dilanjutkan jenjang sekolah dasar di SD Negeri 1 Tegal Yoso diselesaikan pada tahun 2016, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Negeri 1 Purbolinggo pada tahun 2019 dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Negeri 1 Purbolinggo pada tahun 2022. Penulis terdaftar menjadi mahasiswa Fakultas Kedokteran pada tahun 2022 melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Penulis mengikuti kegiatan kemahasiswaan FSI Ibnu Sina FK Unila dan berkesempatan menjadi bagian dari Asisten Dosen Patologi Anatomi Tahun 2023-2025.

“A rejection, a loss, a delay isn’t always a deprivation, it is indeed Allah’s divine help to protect you, give you better and reward you”



SANWACANA

Alhamdulillahirrabilalamin puji syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul **“Perbandingan Profil Hematologi Sebelum dan Sesudah Kemoterapi Lini Pertama Berbasis Platinum pada Pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil di RSUD Jenderal Ahmad Yani Metro Periode 2021-2024”** disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai gelar sarjana di Fakultas Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan Pembimbing Pertama sekaligus orang tua kedua penulis yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, memberikan kritik dan saran yang konstruktif selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas segala dukungan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi, penulis sangat menghargai ilmu yang telah dibagikan;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. dr. Nur Ayu Virginia Irawati, S.Ked., M.Biomed., selaku Pembimbing Kedua, yang bersedia meluangkan waktu dan tenaga, serta dengan sabar

memberikan bimbingan, dukungan, kritik, saran yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas segala bimbingan dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis;

6. dr. Andreas Infianto, M.M., Sp.P(K)., FISR., CHAE selaku Pembahas, yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran, dan pembahasan yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi yang tidak akan pernah saya lupakan. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
7. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan, terutama Ibu Linda Septiani, M.Sc selaku pembimbing akademik.
8. Seluruh pihak RSUD Jenderal Ahmad Yani Metro yaitu, Ibu Linda, Ibu Desi, Pak Hanif, Pak Made, Ibu Munia, dr. Primalia Sp.PK, Ibu Wulan, Mas Fajar
9. Kakek, Nenek, Mama, Bapak, Naila, Zidan, kucing kesayanganku Ayam dan seluruh keluarga yang selalu memberi motivasi dan kekuatan penulis dalam menjalani perkuliahan.
10. Teman-teman DPA 8: Jihan, Alya, Samhana, Azkiya, Nisrina, Manda, Melinda, Chita, Ojan, David, Aldo juga Adin Riyu dan Yunda Maliya yang pertama penulis kenal dan beradaptasi diperkuliahan.
11. Teman-teman Asdos Patologi Anatomi yang mendukung penulis dan berbagi pengalaman menyenangkan bersama-sama.
12. Teman-teman Shinta, Sabila, Nandini, Semi, Gloria, Azkiya, Gita, Ina, Rizkia dan yang tidak dapat disebutkan satu-persatu serta Oma Yuli dengan ramuan penghangatnya,
13. Teman-temanku: Rizka, Sabila, Nazma, Bunga teman kecilku, Eneng, Sela.
14. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih untuk segala memorinya selama 7 semester ini. Semoga perjuangan yang sudah kita lalui dapat membantu kita menjadi dokter yang profesional;
15. Terima kasih kepada segala pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan skripsi ini. Terima

kasih juga kepada diri saya sendiri yang selalu memilih berusaha dengan jujur dan tidak menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi kebermanfaatan bagi para pembacanya.

Bandar Lampung, 06 Januari 2026

Penulis

Salsabila Ayu Amalia

ABSTRACT

COMPARISON OF HEMATOLOGICAL PROFILE BEFORE AND AFTER FIRST-LINE PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AT RSUD JENDERAL AHMAD YANI METRO DURING THE PERIOD 2021-2024

By

SALSABILA AYU AMALIA

Background: Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) is the most commonly diagnosed type of lung cancer. Platinum-based chemotherapy is one of the therapeutic modalities used in the management of lung cancer patients. However, its toxic effects on the bone marrow may lead to changes in hematological profile. This study aimed to compare the hematological profile before and after first-line platinum-based chemotherapy in NSCLC patients.

Methods: This is cross sectional study design 56 patients hematological data was collected from medical record. The patient underwent chemotherapy at RSUD Jenderal Ahmad Yani Metro during the 2021-2024 period. Hemoglobin, platelet levels, leukocytes, lymphocyte, neutrophils, and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) before and after chemotherapy were analyzed using Wilcoxon test and paired T-test.

Results: Study showed significant difference in hemoglobin levels before and after chemotherapy (mean $11,9 \pm 1,89$ g/dL vs $10,97 \pm 1,72$ g/dL; $p < 0,001$). There were no significant differences of leukocytes ($p = 0,58$), lymphocytes ($p = 0,81$), neutrophils ($p = 0,50$), or NLR ($p = 0,73$), platelet ($p = 0,098$) before and after chemotherapy.

Conclusions: First-line platinum-based chemotherapy administered to patients with NSCLC showed a significant decrease in hemoglobin levels, but no significant changes in leukocyte, neutrophils, lymphocyte, NLR and platelet.

Keywords: Chemotherapy, Hematological profile, NSCLC, Platinum-based

ABSTRAK

PERBANDINGAN PROFIL HEMATOLOGI SEBELUM DAN SESUDAH KEMOTERAPI LINI PERTAMA BERBASIS PLATINUM PADA PASIEN KANKER PARU BUKAN SEL KECIL DI RSUD JENDERAL AHMAD YANI METRO PERIODE 2021-2024

Oleh

SALSABILA AYU AMALIA

Latar Belakang: Kanker Paru Bukan Sel Kecil (KPBSK) merupakan jenis kanker paru yang umum ditemukan. Kemoterapi berbasis platinum menjadi salah satu terapi yang digunakan dalam pengobatan pasien kanker paru. Efek toksik terhadap sumsum tulang menimbulkan perubahan profil hematologi. Studi ini dilakukan untuk membandingkan profil hematologi sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil (KPBSK).

Metode: Penelitian ini menggunakan desain studi *cross sectional* dengan 56 data yang dikumpulkan di rekam medis, pada pasien yang menjalani kemoterapi lini pertama di RSUD Jenderal Ahmad Yani periode 2021-2024. Parameter hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit, rasio neutrofil-limfosit dan trombosit dianalisis menggunakan uji Wilcoxon dan uji T berpasangan.

Hasil: Perbedaan signifikan didapatkan pada kadar hemoglobin sebelum dan sesudah kemoterapi (mean $11,9 \pm 1,89$ g/dL vs $10,97 \pm 1,72$ g/dL; $p < 0,001$). Sebaliknya pada parameter leukosit ($p = 0,58$), limfosit ($p = 0,81$), neutrofil ($p = 0,50$), NLR ($p = 0,73$) dan trombosit ($p = 0,098$) tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara sebelum dan sesudah kemoterapi.

Kesimpulan: Kemoterapi lini pertama berbasis platinum yang dilakukan pada pasien KPBSK menunjukkan penurunan secara signifikan terhadap kadar hemoglobin tetapi tidak secara signifikan pada parameter leukosit, neutrofil, limfosit, rasio neutrofil-limfosit, dan trombosit.

Kata Kunci: Berbasis platinum, Kemoterapi, KPBSK, Profil hematologi

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	6
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat	6
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Kanker Paru	7
2.1.1 Definisi	7
2.1.2 Epidemiologi	7
2.1.3 Klasifikasi	9
2.1.4 Patofisiologi	9
2.1.5 Faktor Resiko	9
2.1.6 Diagnosis	14
2.1.7 Tatalaksana	16
2.2 Kemoterapi pada Kanker Paru	18
2.2.1 Regimen Kemoterapi Berbasis Platinum	20

2.2.2 Regimen Kemoterapi Lainnya.....	23
2.3 Efek samping kemoterapi.....	25
2.4 Profil Hematologi.....	27
2.4.1 Eritrosit dan Hemoglobin	28
2.4.2 Leukosit	29
2.4.3 Neutrofil.....	29
2.4.4 Limfosit.....	30
2.4.5 Rasio Neutrofil Limfosit (NLR)	30
2.4.6 Trombosit.....	31
2.5 Dampak Kemoterapi terhadap perubahan profil hematologi	31
2.6 Kerangka Teori	35
2.7 Kerangka Konsep.....	36
2.8 Hipotesis Penelitian.....	36
BAB III METODE PENELITIAN.....	38
3.1 Metode Penelitian	38
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	38
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	38
3.3.1 Populasi Penelitian.....	38
3.3.2 Sampel Penelitian	38
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian.....	39
3.4.1 Variabel Independen.....	39
3.4.2 Variabel Dependen	39
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	39
3.5.1 Kriteria Inklusi.....	39
3.5.2 Kriteria Eksklusi	40
3.6 Definisi Operasional	41
3.7 Instrumen Penelitian.....	41
3.8 Prosedur dan Alur Penelitian	42
3.8.1 Prosedur Penelitian	42
3.8.2 Alur Penelitian	42
3.9 Manajemen Data	43
3.9.1 Sumber Data	43
3.9.2 Analisis Data Univariat.....	43
3.9.3 Analisis Bivariat	43
3.10 Etika Penelitian	43

BAB IV HASIL PENELITIAN	44
4.1 Karakteristik Demografi Pasien	44
4.2 Analisis Perbandingan Profil Hematologi	45
4.2.1 Hasil Statistik Deskriptif.....	45
4.2.2 Hasil Analisis Perbandingan Profil Hematologi	46
4.3 Pembahasan.....	48
4.3.1 Eritropoiesis dan Perubahan Hemoglobin	48
4.3.2 Mielopoiesis.....	49
4.3.3 Limfopoiesis	50
4.3.4 Trombopoiesis	50
4.3.5 Analisis respon hematologi terhadap kemoterapi	51
4.4 Keterbatasan Penelitian	53
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	54
5.1 Simpulan	54
5.2 Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	62

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2. 1 Jumlah Kasus Kanker di Indonesia Tahun 2022	8
2. 2 Skala Karnofsky dan WHO.....	17
2. 3 <i>Common Terminology Criteria for Adverse Event</i> (CTCAE).....	34
3. 1 Definisi Operasional	41
4. 1 Karakteristik Demografi Pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil	44
4. 2 Statistik Deskriptif Hemoglobin dan Trombosit	45
4. 3 Statistik Deskriptif Leukosit, Limfosit, Neutrofil dan NLR.....	45
4. 4 Hasil Analisis Profil Hematologi.....	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2. 1 Diagram Kasus Kanker di Indonesia Tahun 2022.....	8
2. 2 Urutan Pemeriksaan Diagnostik Kanker Paru.....	15
2. 3 Manajemen Kanker Paru di Indonesia.....	16
2. 4 Struktur Molekul Sisplatin	21
2. 5 Struktur Molekul Karboplatin	22
2. 6 Proses Hematopoesis.	27
2. 7 Eritrosit.....	29
2. 8 Fagositosis oleh neutrofil	30

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1 Tabel Data 56 Pasien	63
Lampiran 2. Hasil Analisis Deskriptif.....	66
Lampiran 3. Uji Normalitas, Uji T Berpasangan dan Uji Wilcoxon.....	68
Lampiran 4. Surat Pengantar Izin Penelitian	69
Lampiran 5. Persetujuan Etik	70
Lampiran 6. Dokumentasi Pengambilan Sampel	71

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah suatu kondisi keganasan yang ditandai dengan terjadi pertumbuhan dan proliferasi sel yang tidak terkendali, disertai kemampuan untuk menyerang jaringan sekitarnya dan menyebar ke organ lain. Proses terjadinya kanker merupakan hasil dari akumulasi perubahan genetik dan epigenetik yang mengganggu mekanisme normal regulasi siklus sel, diferensiasi, dan apoptosis. Keganasan diawali dengan transformasi sel normal menjadi sel neoplastik akibat paparan agen karsinogenik, yang dipengaruhi dari faktor lingkungan maupun internal (Kemenkes, 2021; Kumar *et al.*, 2022).

Secara global, kanker paru termasuk salah satu penyebab utama kematian akibat keganasan. Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), jumlah kasus kanker paru mencapai 12,4% dari total kasus kanker di dunia. Di kawasan Asia Tenggara, kanker paru menempati urutan ketiga dengan tingkat kematian 10,9% dan menempati posisi pertama dalam jumlah kematian akibat keganasan sebanyak 116,930 kematian (GLOBOCAN, 2022).

Kanker menjadi salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia yang memberikan beban besar dari sisi mortalitas maupun morbiditas. Berdasarkan data GLOBOCAN, Indonesia menempati peringkat ke-8 dunia dalam jumlah kasus kanker baru, dengan estimasi lebih dari 408.661 kasus baru dan 242.988 kematian akibat kanker setiap tahunnya. Jenis kanker yang paling sering ditemukan di Indonesia pada tahun 2022 adalah kanker payudara (16,2%), diikuti kanker paru (9,5%), kanker serviks uteri (9,0%), kanker kolorektal

(8,7%), dan kanker hati (5,8%). Selain itu, kasus kanker paru di Indonesia menunjukkan tren peningkatan dari 30.023 kasus pada 2018 menjadi 34.783 kasus pada 2020 dan 38.904 kasus pada 2022. Jumlah kematian akibat kanker paru meningkat dari 26.069 pada 2018 menjadi 30.843 pada 2020 dan 34.339 kematian pada 2022. Ini menunjukkan bahwa kanker paru menjadi salah satu penyebab kematian tertinggi, pada laki-laki maupun perempuan, dan sebagian besar kasus didiagnosis dalam stadium lanjut, yang memperburuk prognosis (Sung *et al.*, 2021; GLOBOCAN, 2022).

Dengan banyaknya kasus kanker, penanganan penyakit keganasan terus berkembang. Salah satunya, seperti penanganan kanker paru dilakukan dengan berbagai modalitas yang dapat dikombinasikan, seperti pembedahan, kemoterapi, radioterapi, ataupun imunoterapi. Kemoterapi termasuk dalam penanganan penyakit keganasan yang dilakukan dengan pemberian obat, dan merupakan salah satu pilihan terapi utama dengan tujuan untuk mematikan sel-sel kanker yang berkembang dengan cepat, terutama pada stadium lanjut. Terdapat beberapa jenis kemoterapi yaitu lini pertama dilakukan pada pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan kemoterapi. Kemoterapi lini pertama ini berbasis platinum dengan pilihan utama adalah sisplatin dan karbolatin. Kemoterapi lini kedua dilakukan kepada pasien yang pernah menjalani kemoterapi lini pertama, namun tidak responsif atau lebih progresif. Meskipun kemoterapi menghambat pertumbuhan sel kanker, tetapi terdapat efek samping merusak sel normal yang membelah dengan cepat, salah satunya adalah sel hematopoietik yang terdapat dalam sumsum tulang, sehingga pasien yang menjalani kemoterapi sering mengalami gangguan pada profil hematologi, seperti anemia, leukopenia, neutropenia, dan trombositopenia (Tiseo *et al.*, 2018; Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Kemoterapi umumnya diberikan selama 4-6 siklus dengan dilakukan evaluasi setelah 2-3 siklus menggunakan kriteria RECIST (*Respons Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Adapun regimen kemoterapi untuk kanker paru dibedakan menjadi kemoterapi berbasis platinum dan bukan platinum.

Berdasarkan Panduan Nasional Praktik Klinis (PNPK), kemoterapi lini pertama yang digunakan di Indonesia adalah kombinasi berbasis platinum, yaitu sisplatin atau karboplatin, dikombinasikan dengan paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, pemetrexed, atau etoposide. Regimen ini juga dapat dikombinasikan dengan agen anti-angiogenesis seperti bevacizumab atau ramucirumab, serta imunoterapi seperti atezolizumab atau pembrolizumab. Pada Kanker Paru Bukan Sel Kecil (KPBSK) regimen kemoterapi yang digunakan adalah kombinasi kemoterapi berbasis platinum, yaitu sisplatin atau karboplatin yang dikombinasikan dengan obat sitotoksik lain, seperti paclitaxel, pemetrexed, gemcitabine, atau docetaxel. Sedangkan pada Kanker Paru Sel Kecil (KPSK), kombinasi etoposide dan sisplatin sering digunakan. Regimen kemoterapi bersifat toksik sebab tidak hanya menyerang sel kanker saja tetapi mempengaruhi sel normal lainnya termasuk organ pembentuk sel darah yang disebut mielotoksisitas (Hanna *et al.*, 2020; PNPK, 2023).

Kemoterapi diketahui memiliki dampak signifikan terhadap perubahan profil hematologi pasien kanker, salah satunya melalui induksi stres oksidatif yang mempengaruhi produksi sel-sel darah. Hal ini dapat menyebabkan kejadian penurunan sel darah atau mielosupresi. Keadaan mielosupresi ini ditandai dengan adanya anemia, trombositopenia, leukopenia dan keadaan neutropenia. Penelitian yang dilakukan di RSUD Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan menunjukkan bahwa kemoterapi mempengaruhi semua parameter hematologi, khususnya kadar hemoglobin dan hematokrit. Pada penelitian yang dilakukan Rizky *et al.* (2024) di RS Zainoel Abidin Banda Aceh Periode Tahun 2021 pada pasien kanker payudara didapat perbedaan yang bermakna berupa penurunan nilai hematologi setelah kemoterapi. Temuan ini sejalan dengan studi Aribowo dan Sari (2023) di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang melaporkan bahwa pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi kombinasi paclitaxel dan karboplatin mengalami kejadian anemia sebesar 41%, neutropenia 78%, dan trombositopenia 41%, dengan efek toksik mencapai grade III/IV yang memerlukan intervensi tambahan seperti transfusi darah dan

pemberian filgrastim. Hal ini didukung pula oleh tinjauan literatur Febriani dan Rahmawati (2019), yang menyatakan bahwa kemoterapi pada kanker paru dan kanker padat lainnya berpotensi besar menyebabkan mielotoksisitas, yang berdampak pada kelangsungan terapi dan kualitas hidup pasien (Aribowo dan Sari, 2023; Febriani dan Rahmawati, 2019; Nabilah *et al.*, 2024; PNPk, 2023; Rizky *et al.*, 2024).

Penelitian lain oleh Bolkun dan Kloczko (2021) menunjukkan bahwa kemoterapi dapat menyebabkan anemia secara signifikan. Hal serupa disampaikan oleh Abdel-Razeq dan Hashem (2020), yang menyatakan bahwa kemoterapi dan radioterapi berkontribusi terhadap imunosupresi dan penghambatan eritropoiesis. Penelitian Gao *et al.* (2023) dan Soff *et al.* (2024) menunjukkan bahwa trombositopenia juga merupakan manifestasi efek toksik signifikan dari kemoterapi (Abdel-razeq dan Hashem, 2020; Bolkun dan Kloczko, 2021; Gao *et al.*, 2023; Soff *et al.*, 2024).

Rumah Sakit Umum Daerah Jenderal Ahmad Yani merupakan rumah sakit tipe B yang menjadi rujukan sejumlah rumah sakit tipe C di wilayah Kota Metro dan sekitarnya. Jenis pelayanan yang tersedia berupa kuratif, rehabilitatif, preventif dan promotif. Hasil pre survey didapatkan pasien kanker paru yang berada di RSUD Jenderal Ahmad Yani Metro berjumlah 119 pasien yang menjalani kemoterapi pada periode 2021-2024 (RSUDAY, 2025).

Pemantauan profil hematologi secara berkala sebelum dan sesudah kemoterapi menjadi aspek penting dalam tatalaksana pasien kanker paru. Terutama pada parameter hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit dan trombosit yang termasuk syarat minimal dilakukannya tahap awal kemoterapi. Oleh karena itu pentingnya pemantauan tersebut, penelitian ini berfokus pada perbandingan profil hematologi darah pada pasien kanker paru dalam pengobatan kanker. Meskipun termasuk hal yang penting dalam pengobatan kanker paru, tinjauan literatur menunjukkan belum ada data spesifik yang menunjukkan efek

kemoterapi terhadap profil hematologi sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker paru khususnya di Kota Metro.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti tertarik untuk meneliti apakah terdapat perbedaan profil hematologi berupa hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit, rasio neutrofil-limfosit dan trombosit pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil yang menjalani kemoterapi lini pertama berbasis platinum di RSUD Jenderal Ahmad Yani Metro.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan profil hematologi sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil di RSUD Jenderal Ahmad Yani Metro Periode 2021-2024?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan profil hematologi sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil di RSUD Jenderal Ahmad Yani Metro.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbandingan kadar hemoglobin sebelum dan sesudah melakukan kemoterapi lini pertama siklus ke-3.
2. Mengetahui perbandingan kadar leukosit sebelum dan sesudah melakukan kemoterapi lini pertama siklus ke-3.
3. Mengetahui perbandingan kadar neutrofil sebelum dan sesudah melakukan kemoterapi lini pertama siklus ke-3.
4. Mengetahui perbandingan kadar limfosit sebelum dan sesudah melakukan kemoterapi lini pertama siklus ke-3.
5. Mengetahui perbandingan kadar trombosit sebelum dan sesudah melakukan kemoterapi lini pertama siklus ke-3.

6. Mengetahui perbandingan rasio neutrofil-limfosit sebelum dan sesudah melakukan kemoterapi lini pertama siklus ke-3.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan peneliti mengenai perbandingan profil hematologi berupa kadar hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit, rasio neutrofil-limfosit dan trombosit sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Diharapkan menambah pengetahuan dan informasi terkait efek kemoterapi lini pertama berbasis platinum terhadap profil hematologi pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan tambahan pustaka ilmiah bagi institusi dan rumah sakit terkait profil hematologi pasien kanker yang menjalani kemoterapi lini pertama berbasis platinum.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Paru

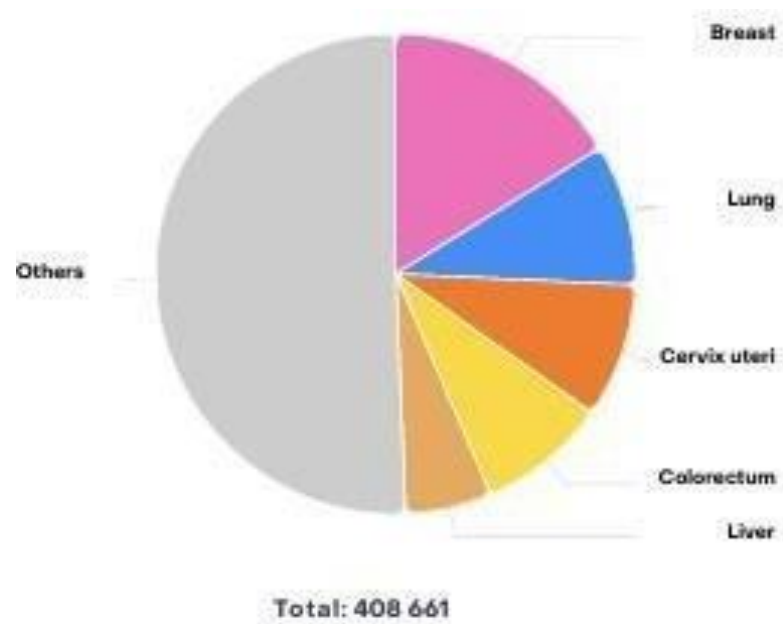
2.1.1 Definisi

Kanker paru adalah tumor ganas yang berasal dari jaringan epitel saluran pernapasan bagian bawah. Kanker paru termasuk salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia. Sel kanker ini biasanya bermula dari sel epitel saluran napas yang mengalami proliferasi tidak terkendali dan, seiring waktu, mampu menginvasi jaringan di sekitarnya dan membentuk metastasis (Bade dan Dela Cruz, 2020; Kumar *et al.*, 2020).

2.1.2 Epidemiologi

Menurut *World Health Organization* (WHO) dan *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), kanker paru merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di dunia. Pada tahun 2022, tercatat sekitar 1,8 juta kematian (19% dari seluruh kematian kanker) disebabkan oleh kanker paru. Berdasarkan data GLOBOCAN 2022, kanker paru menyumbang sekitar 12,4% dari total kasus kanker baru secara global.

Di Kawasan Asia Tenggara, kanker paru menempati posisi ketiga dalam angka kejadian dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker, dengan proporsi 10,9% dari total kematian kanker di wilayah tersebut. Insidensi kanker paru di Indonesia mengalami peningkatan dari 30.023 kasus pada 2018 menjadi 34.783 kasus pada 2020, disertai peningkatan angka kematian dari 26.069 kasus (2018) menjadi 30.843 kasus (2020).



Gambar 2. 1 Diagram Kasus Kanker di Indonesia Tahun 2022 (GLOBOCAN, 2022).

Pada tahun 2022, jumlah kasus kanker paru di Indonesia diperkirakan mencapai 38.904 kasus baru, menjadikannya salah satu dari tiga besar keganasan tersering di Indonesia (Sung *et al.*, 2021; GLOBOCAN, 2022; Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Tabel 2. 1 Jumlah Kasus Kanker di Indonesia Tahun 2022

Peringkat	Jenis Kanker	Jumlah kasus	Persen (%)
1	Payudara	66 271	16.2 %
2	Paru	38 904	9.5%
3	Serviks uterus	36 964	9.0%
4	Kolorektal	35 676	8.7%
5	Hepar	23 805	5.8%
	Lain-lain	207 041	50.7%

Sumber: (GLOBOCAN, 2022)

2.1.3 Klasifikasi

Berdasarkan klasifikasi histopatologi, kanker paru dibagi menjadi dua kelompok tipe utama, yaitu Kanker Paru Bukan Sel Kecil (KPBSK) dan Kanker Paru Sel Kecil (KPSK). Tipe KPBSK terdiri dari adenokarsinoma (40%), karsinoma sel skuamosa (25%), karsinoma sel besar dan jenis yang lain jarang ditemukan. Tipe KPBSK menyumbang sekitar 85% dari seluruh kasus, sedangkan tipe KPSK (10-15%) memiliki tingkat pertumbuhan dan metastasis yang lebih agresif (Silva *et al.*, 2022).

2.1.4 Patofisiologi

Kanker paru merupakan salah satu keganasan yang berasal dari epitel saluran pernapasan, yang berkembang akibat interaksi kompleks antara faktor lingkungan, genetik, dan perubahan mikroenvironment jaringan paru. Proses terjadinya kanker paru-paru diawali oleh paparan karsinogen yang menyebabkan mutasi genetik sehingga merusak kontrol normal siklus sel. Mutasi pada gen seperti TP53, EGFR, dan KRAS akan menyebabkan aktivasi jalur proliferasi tanpa hambatan, resistensi terhadap apoptosis, serta kemampuan untuk menginvasi jaringan dan akhirnya membentuk metastasis. Paparan karsinogen jangka panjang, salah satunya seperti asap rokok dapat memicu kerusakan DNA yang bersifat kumulatif. Mekanisme perbaikan DNA yang terganggu mempercepat transformasi maligna. Seiring pertumbuhan tumor, terjadi juga angiogenesis untuk mendukung kebutuhan nutrisi tumor dan evasi sistem imun melalui ekspresi protein seperti PD-L1 (Hanahan dan Weinberg, 2011; Planchard *et al.*, 2018).

2.1.5 Faktor Resiko

Kanker paru merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di dunia, baik pada laki-laki maupun perempuan. Dalam berbagai penelitian menunjukkan bahwa kanker paru termasuk penyakit

multifaktorial, yang dapat dipicu oleh beberapa faktor. Faktor risiko kanker yang dapat dibedakan menjadi dua kelompok, yaitu kelompok faktor risiko yang tidak dapat dikendalikan dan faktor risiko dapat dikendalikan. Berikut ini faktor-faktor risiko kanker paru yang tidak dapat dikendalikan.

a. Usia

Usia merupakan faktor risiko penting dalam kanker paru. Menurut *American Cancer Society* (2019), lebih dari dua pertiga kasus kanker paru didiagnosis pada individu berusia 65 tahun atau lebih, dan rata-rata usia saat diagnosis adalah sekitar 70 tahun. Seiring bertambahnya usia, terjadi akumulasi paparan terhadap karsinogen lingkungan, seperti asap rokok, polusi udara, dan bahan kimia industri, yang meningkatkan kemungkinan terjadinya mutasi genetik pada sel paru. Disisi lain usia lanjut juga mengaktifkan kemampuan tubuh memperbaiki kerusakan DNA, yang memicu transformasi seluler menjadi kanker (Travis *et al.*, 2016; de Magalhães *et al.*, 2018).

Penelitian di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2021 menunjukkan bahwa 95,4% pasien kanker paru berusia di atas 40 tahun, dan meningkat seiring bertambahnya usia. Puncak kejadian pada kelompok usia 65–74 tahun. Hal ini sejalan dengan temuan Travis *et.al.* (2016) dalam *WHO Classification of Lung Tumors*, yang menyebutkan bahwa sebagian besar pasien kanker paru berada pada kelompok usia lanjut. Seiring bertambahnya usia, terjadi akumulasi paparan terhadap karsinogen, seperti asap rokok, polusi udara, bahan kimia industri, dan gas radon. Selain itu, penuaan menyebabkan penurunan kapasitas sistem imun yang dikenal sebagai *immunosenescence* sehingga tubuh menjadi kurang efektif dalam mendeteksi dan menghancurkan sel-sel yang mengalami pengobatan. Proses ini diperparah oleh akumulasi kerusakan DNA yang tidak diperbaiki secara optimal akibat penurunan efisiensi mekanisme perbaikan DNA pada usia lanjut (Jenkins *et al.*, 2017; Franceschi *et al.*, 2018).

Penelitian oleh Liu *et al.* (2021) menunjukkan bahwa akumulasi kerusakan sel dan disregulasi respon inflamasi kronis turut mempercepat proses karsinogenesis paru pada usia tua. Hal ini mengindikasikan bahwa usia tidak hanya sebagai penanda kronologis, tetapi juga merefleksikan perubahan biologis yang signifikan dalam mikroenvironment paru, termasuk perubahan dalam sistem imun, inflamasi, dan homeostasis jaringan. Selain itu, prevalensi faktor risiko lain seperti riwayat perokok panjang, paparan polusi udara jangka panjang, serta penyakit paru kronis. (Zhou *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2021).

b. Jenis Kelamin

Jenis kelamin merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi risiko terjadinya kanker paru. Secara global, laki-laki memiliki angka kejadian kanker paru yang lebih tinggi dibandingkan perempuan. Hal ini sebagian besar disebabkan oleh tingginya prevalensi merokok di kalangan laki-laki pada masa lalu, yang merupakan faktor risiko utama kanker paru. Meskipun demikian, tren peningkatan kasus kanker paru pada perempuan mulai terlihat, terutama di negara-negara dengan peningkatan prevalensi merokok pada perempuan dalam beberapa dekade terakhir. Selain faktor perilaku dan paparan polutan, terdapat bukti bahwa faktor biologis yang berhubungan dengan jenis kelamin juga berperan dalam kerentanan terhadap kanker paru. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa perempuan yang tidak merokok memiliki risiko relatif lebih tinggi terkena adenokarsinoma paru dibandingkan laki-laki. Salah satu faktor yang diperkirakan berkontribusi adalah peran hormon estrogen, yang dapat mempengaruhi jalur pensinyalan seluler dan ekspresi reseptor tertentu pada jaringan paru. Ekspresi reseptor estrogen dan reseptor progesteron ditemukan lebih tinggi pada jaringan paru perempuan dan diduga berperan dalam karsinogenesis paru, meskipun mekanismenya masih terus diteliti (Torre *et al.*, 2016; Subramanian dan Govindan, 2017; Stabile *et al.*, 2017; Siegel *et al.*, 2020).

c. Genetik

Predisposisi genetik memainkan peran penting dalam perkembangan kanker paru, terutama pada individu yang tidak memiliki faktor risiko lingkungan yang jelas. Mutasi germline pada gen seperti EGFR, TP53, dan KRAS telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru. Studi oleh Chen *et al.* (2017) mengidentifikasi berbagai varian genetik yang mempengaruhi kerentanan individu terhadap kanker paru. Gen tertentu berhubungan dengan risiko kanker paru. Sehingga, hal ini dapat dikaitkan dengan riwayat kanker dalam keluarga yang diketahui meningkatkan resiko terkena kanker paru hingga tiga kali lipat (Chen *et al.*, 2017).

Selain faktor-faktor risiko kanker paru yang tidak dapat dikendalikan. Ada juga faktor-faktor risiko yang dapat dikendalikan sebagai berikut.

a. Merokok

Faktor risiko dapat dikendalikan seperti merokok, paparan karsinogen serta polutan. Dalam kejadian kanker paru didapatkan merokok merupakan faktor risiko utama terjadinya kanker paru di seluruh dunia. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa lebih dari 80% kasus kanker paru berhubungan langsung dengan kebiasaan merokok, baik aktif maupun pasif. Didalam rokok terdapat berbagai bahan dengan sifat toksik yang dapat menyebabkan mutasi sel, ini karena wujudnya dapat mudah berubah menjadi gas. Zat-zat radikal bebas ini meningkatkan rangsangan stress oksidatif sehingga sel mengalami kerusakan, dan membuat DNA, lemak dan protein menjadi rusak. Keadaan lingkungan juga mempengaruhi dengan sifatnya karsinogeik berupa polutan yang ada diudara yang dihasilkan dari bahan bakar, cat, rokok dan asap kendaraan (Dan *et al.*, 2022; Pritami *et al.*, 2022)

Paparan kronis terhadap karsinogen dalam asap rokok menyebabkan akumulasi kerusakan DNA pada sel epitel bronkus. Kerusakan ini memicu mutasi pada gen yang mengatur proliferasi sel, apoptosis, dan

perbaikan DNA, seperti TP53, KRAS, dan EGFR. Mutasi yang berulang menyebabkan transformasi sel normal menjadi sel ganas, yang kemudian berkembang menjadi kanker paru. Selain itu, merokok juga menyebabkan stres oksidatif dan inflamasi kronis pada jaringan paru, yang semakin meningkatkan risiko terjadinya mutasi genetik dan kerusakan seluler (Lee dan Fry, 2018; Herbst *et al.*, 2018).

Studi yang dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2021 mengungkapkan bahwa sekitar 95,4% pasien kanker paru berusia lebih dari 40 tahun, dengan proporsi laki-laki mencapai 71,3%. Mayoritas pasien memiliki riwayat merokok lebih dari 15 tahun, dan jenis kanker paru yang paling sering ditemukan adalah adenokarsinoma. Selain itu, sebagian besar pasien terdiagnosis pada stadium lanjut (IVA dan IVB), yang menunjukkan adanya keterlambatan dalam proses deteksi dan penanganan kanker paru di Indonesia tidak hanya perokok aktif, ditemukan bahwa perokok pasif (perokok pasif) juga memiliki peningkatan risiko kanker paru meskipun paparannya lebih rendah. Paparan asap rokok di lingkungan diperkirakan meningkatkan risiko kanker paru sebesar 20–30% pada individu yang tidak merokok (WHO, 2020; Alfarisa *et al.*, 2023).

b. Polutan

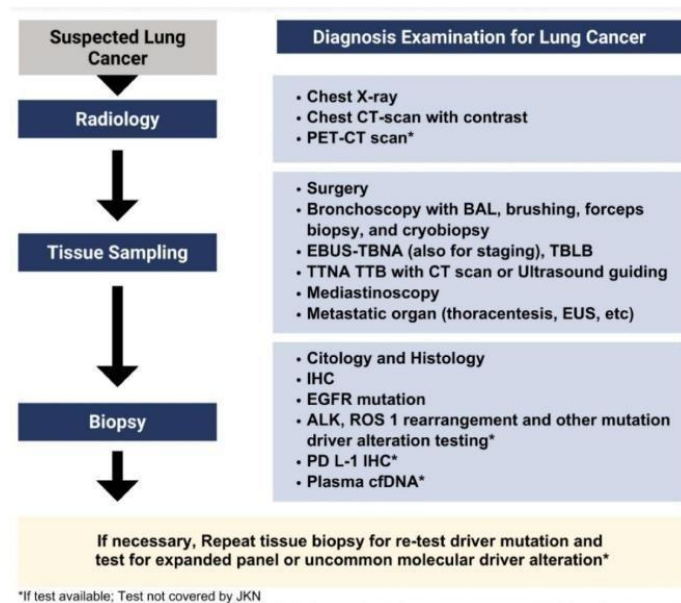
Paparan polutan di udara, terutama partikel halus berukuran kurang dari 2,5 mikrometer (PM_{2.5}), teridentifikasi sebagai salah satu faktor risiko penting yang dapat menyebabkan kanker paru. PM_{2.5} berasal dari berbagai sumber seperti asap kendaraan bermotor, pembakaran bahan bakar fosil, asap industri, dan aktivitas domestik seperti pembakaran sampah. Partikel-partikel ini dapat masuk ke dalam saluran napas hingga ke alveoli paru yang dapat menyebabkan peradangan kronis, stres oksidatif, serta kerusakan DNA sehingga dapat memicu perubahan genetik dan karsinogenesis. WHO menyebutkan polusi udara luar ruangan sebagai kelompok karsinogen bagi manusia dan dapat menyebabkan kanker paru (Pope dan Dockery, 2015; WHO, 2021).

c. Paparan zat kimia berbahaya

Paparan terhadap bahan kimia berbahaya telah lama diakui sebagai faktor risiko signifikan dalam perkembangan kanker paru. Bahan kimia seperti asbes, arsenik, kromium (Cr VI), nikel, dan gas radon terbukti memiliki efek karsinogenik pada jaringan paru. Partikel asbes yang terhirup dapat menetap di paru dan menyebabkan peradangan kronis serta mutasi genetik. Menurut laporan *Environmental Protection Agency* (EPA) dan radon meningkatkan risiko penyebab kanker paru kedua terbesar setelah merokok, terutama pada paparan pada perokok (Stayner *et al.*, 2019; Eidy *et al.*, 2025).

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis kanker paru menjadi tantangan besar karena gejalanya sering tidak spesifik dan baru muncul pada stadium lanjut. Oleh karena itu, penting untuk memahami konsep dasar diagnosis kanker paru, termasuk metode-metode terbaru yang digunakan untuk mendeteksi penyakit ini secara dini. Menurut Detterbeck *et al.* (2017), diagnosis kanker paru diawali dari riwayat medis pasien, pemeriksaan fisik, hingga penggunaan berbagai teknik pencitraan seperti rontgen dada dan CT scan. Teknik ini membantu mendeteksi adanya nodul atau massa di paru-paru yang dianggap mencurigakan. Selanjutnya, metode konfirmasi seperti bronkoskopi, biopsi jarum halus, atau prosedur invasif lain diperlukan untuk mendapatkan sampel jaringan. Menurut Rivera dan Mehta (2016), pemeriksaan sitologi dan histologi jaringan paru menjadi *gold standard* dalam menentukan jenis kanker paru, yaitu Kanker Paru Bukan Sel Kecil atau Kanker Paru Sel Kecil (KPSK).



Gambar 2. 2 Urutan Pemeriksaan Diagnostik Kanker Paru (Asmara et.al., 2023).

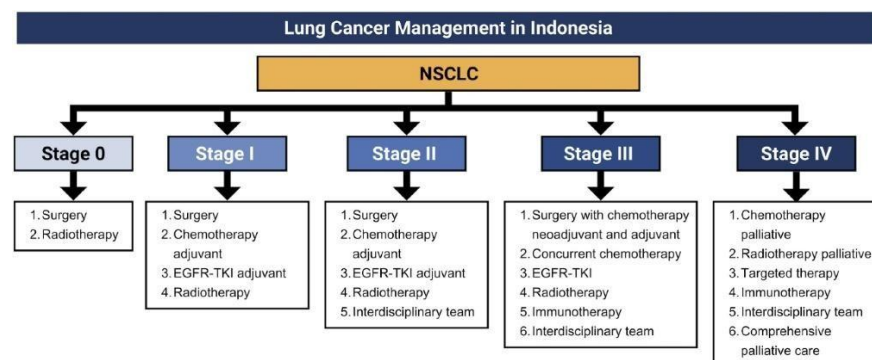
Saat ini, penggunaan biomarker dan pemeriksaan molekuler juga semakin penting dalam diagnosis. Seperti yang dijelaskan oleh Herbst *et al.* (2018), tes molekuler untuk mendeteksi mutasi genetik (misalnya EGFR, ALK) pada tumor paru membantu dalam diagnosis dan penentuan terapi pada individu. Dalam praktik klinis, diagnosis kanker paru harus memperhatikan algoritma yang sudah distandardisasi. Panduan dari *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, 2021) menekankan bahwa semua pasien yang terdeteksi memiliki lesi mencurigakan di paru harus menjalani evaluasi lanjut berbasis risiko, ukuran lesi, dan faktor klinis lain seperti riwayat merokok. Perkembangan teknologi, metode seperti *low-dose computed tomography* (LDCT) juga menjadi penting dalam skrining kanker paru, terutama pada individu dengan risiko tinggi (Herbst *et al.*, 2018; NCCN, 2021)

Menurut hasil studi dari de Koning *et al.* (2020), skrining dengan LDCT mampu menurunkan angka kematian akibat kanker paru hingga 20% dibandingkan dengan metode skrining konvensional. Dengan demikian, diagnosis kanker paru saat ini tidak hanya bergantung pada pemeriksaan konvensional, tetapi juga melibatkan kombinasi teknologi pencitraan

mutakhir, teknik biopsi yang akurat, serta analisis molekuler yang mendalam untuk meningkatkan akurasi dan mempercepat deteksi dini. Hal ini akan sangat mempengaruhi tingkat keberhasilan terapi apabila kanker paru dideteksi dini sehingga diharapkan derajat keparahan lebih ringan. Derajat keparahan ini akan disesuaikan dengan terapi yang akan diberikan pada pasien (de Koning *et al.*, 2020).

2.1.7 Tatalaksana

Tatalaksana kanker paru perlu disesuaikan dengan jenis histologi, stadium penyakit, dan kondisi klinis pasien. Tatalaksana terapi kanker paru di Indonesia yang dapat dilakukan berupa pembedahan, radioterapi, kemoterapi, imunoterapi, kemoimunoterapi dan terapi target lainnya yang dapat dilakukan secara integrasi multidisiplin onkologi toraks (PNPK, 2023).



Gambar 2.3 Manajemen Kanker Paru di Indonesia (Asmara *et al.*, 2023)

Seperti pada gambar, salah satu tatalaksana yang dilakukan pada keganasan adalah kemoterapi. Di Indonesia kemoterapi dapat dilaksanakan pada pasien yang memenuhi persyaratan yaitu, penegakan diagnosis histopatologis yang akurat menjadi dasar utama dalam menentukan pendekatan kemoterapi yang tepat. Klasifikasi histologi kanker paru yang dianjurkan merujuk pada sistem klasifikasi WHO tahun 1997, sebagaimana tercantum dalam PNPk (Kemenkes RI, 2023). Apabila identifikasi tipe histologis secara spesifik sulit dilakukan, maka penting untuk membedakan secara minimal antara dua kelompok besar,

yaitu: KPSK atau KPBSK, yang meliputi karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma, dan karsinoma sel besar. Klasifikasi ini penting karena pilihan obat kemoterapi, dosis, dan respons terapi sangat bergantung pada jenis histologis tersebut (Travis *et al.*, 2015; Kemenkes RI, 2023).

Selanjutnya, kelayakan pasien untuk menjalani kemoterapi juga ditentukan oleh kondisi klinis yang diukur melalui status performa. Di Indonesia, menggunakan skala Karnofsky dengan nilai minimal 60–70 atau skala WHO maksimal 2 untuk memastikan pasien cukup stabil secara klinis untuk menerima kemoterapi. Skor Karnofsky dapat dilihat dalam tabel 2.2 (Kemenkes RI, 2023; Gridelli *et al.*, 2015).

Tabel 2. 2 Skala Karnofsky dan WHO

Skor		
Karnofsky	WHO	Batasan
90-100	0	Normal s.d. keluhan/tanda minor, aktivitas biasa s.d. terbatas tidak dapat melakukan aktivitas berat
70-80	1	Ada keluhan, dapat melakukan aktivitas normal dengan upaya s.d. tidak dapat melakukan aktivitas normal tetapi masih dapat mengurus diri sendiri. Dapat beraktivitas lebih dari 50% waktu bangun tidur
50-60	2	Dapat melakukan perawatan diri secara mandiri s.d. kadang memerlukan bantuan. Mulai dapat beraktivitas lebih dari 50% waktu bangun tidurnya s.d. terbatas di tempat tidur/kursi lebih dari 50% waktu bangun tidur
30-40	3	Tidak dapat beraktivitas, perawatan diri membutuhkan perawatan dan bantuan khusus s.d. sakit berat, dapat membutuhkan perawatan di rumah sakit s.d. terbatas di tempat tidur/kursi
10-20	4	Sakit berat, terbatas di tempat tidur, perlu perawatan di rumah sakit, perlu bantuan aktif dari orang lain.
0	5	Meninggal dunia

(Sumber: PNPK, 2023)

Sebelum memulai siklus kemoterapi pertama, dilakukan evaluasi laboratorium terhadap fungsi hematologi, dengan kriteria sebagai berikut:

1. Leukosit $\geq 4000/\text{mm}^3$
2. Trombosit $\geq 100.000/\text{mm}^3$
3. Hemoglobin $\geq 10 \text{ g/dL}$ (bila lebih rendah, dapat diberikan transfusi terlebih dahulu)

Untuk siklus-siklus selanjutnya, apabila nilai-nilai tersebut sedikit lebih rendah, kemoterapi masih dapat dilanjutkan dengan penyesuaian dosis secara individual (Planchard *et al.*, 2018; Kemenkes RI, 2023).

Fungsi hati dan ginjal pasien juga harus berada dalam batas normal. Pemeriksaan fungsi ginjal menjadi sangat penting terutama untuk pasien yang akan mendapat regimen berbasis sisplatin. Diperlukan nilai *creatinine clearance* $> 70 \text{ mL/menit}$. Pada pasien usia lanjut atau dengan gangguan ginjal ringan namun kreatinin serum masih dalam batas normal, karboplatin lebih dianjurkan karena toksisitas ginjalnya lebih rendah (Zalcman *et al.*, 2016; Kemenkes RI, 2023).

2.2 Kemoterapi pada Kanker Paru

Kemoterapi merupakan salah satu upaya pengobatan pada pasien kanker dengan tujuan menghentikan ataupun menghambat proliferasi sel kanker sehingga mencegah metastasis ke jaringan sehat maupun organ lainnya. Menurut *American Cancer Society* (2020), kemoterapi menggunakan obat-obatan sitotoksik untuk menghancurkan sel-sel kanker yang membelah dengan cepat. Kemoterapi bisa diberikan secara tunggal atau dalam kombinasi dengan terapi lain seperti radioterapi atau imunoterapi, tergantung dari stadium dan karakteristik tumor.

Kemoterapi dilakukan umumnya dilakukan dalam 4-6 siklus dengan rata-rata setiap siklusnya selama 20 hari dan evaluasi dilakukan setelah dilakukan 2-3 siklus, hal ini penting untuk mengetahui respon terapi. Panduan evaluasi yang

digunakan yaitu kriteria RECIST versi 1.1, didalamnya kriteria respon target dibagi menjadi respon komplit, respon parsial, progresif dan stabil. Hasil evaluasi kemoterapi digunakan untuk dapat memutuskan apakah kemoterapi dilanjutkan atau tidak, serta obat yang digunakan perlu dilakukan modifikasi dosis dan jenis obat (Eisenhauer *et al.*, 2009; Jusuf *et al.*, 2019).

Menurut Siegel *et al.* (2020), pemilihan regimen kemoterapi sangat bergantung pada jenis histologi, stadium penyakit, kondisi umum pasien, serta keberadaan mutasi genetik spesifik seperti EGFR, ALK, atau ROS1. Pada KPBSK, regimen kemoterapi konvensional sering menggunakan kombinasi berbasis platinum seperti sisplatin atau karboplatin dengan agen lain seperti pemetrexed, paclitaxel, atau gemcitabine. Sementara untuk kanker paru sel kecil (KPSK), kombinasi etoposide dan sisplatin masih menjadi standar utama. Di Indonesia, pemilihan regimen kemoterapi dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti tipe histologi kanker, stadium penyakit, kondisi pasien, serta ketersediaan obat di fasilitas kesehatan. Sebelum kemoterapi, fungsi organ vital pasien harus dalam batas normal. Pemeriksaan laboratorium meliputi hemoglobin, leukosit, trombosit, fungsi hati (SGOT, SGPT), fungsi ginjal (kreatinin), dan elektrolit. Parameter minimal yang dianjurkan untuk kemoterapi adalah kadar hemoglobin ≥ 10 g/dL, leukosit $\geq 4.000/\text{mm}^3$, trombosit $\geq 100.000/\text{mm}^3$. Selain itu, pemeriksaan fungsi ginjal dan hati yang baik diperlukan untuk metabolisme dan ekskresi obat kemoterapi. Gagal ginjal atau gangguan hati berat merupakan kontraindikasi relatif terhadap kemoterapi (DeVita *et al.*, 2019; Hanna *et al.*, 2020; Kemenkes RI, 2023).

Penggunaan regimen kemoterapi di Indonesia mengacu pada pedoman nasional, Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Menurut Puspitasari *et al.* (2022), standar kemoterapi untuk KPBSK stadium lanjut di Indonesia banyak menggunakan kombinasi *platinum-doublet* (sisplatin/pemetrexed atau karboplatin/paclitaxel) sebagai lini pertama.

Berdasarkan studi oleh Mulyani *et al.* (2019) menunjukkan bahwa pilihan regimen berbasis karboplatin lebih sering digunakan dibandingkan sisplatin karena efek sampingnya yang lebih ringan serta lebih mudah diberikan pada pasien dengan komorbiditas. Berikut ini beberapa prinsip pemilihan jenis regimen kemoterapi dan pemberian regimen.

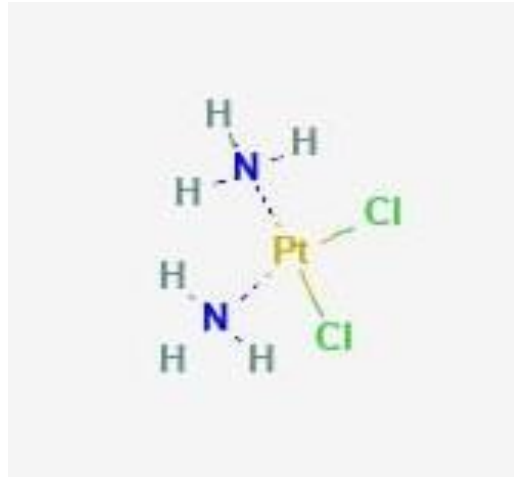
1. Terapi berbasis platinum (sisplatin atau karboplatin)
2. Respons objektif satu obat antikanker $\geq 15\%$
3. Toksisitas obat tidak melebihi grade 3 skala WHO
4. Harus dihentikan atau diganti bila setelah 3 siklus pada penilaian terjadi progresif tumor. (PNPK, 2023).

2.2.1 Regimen Kemoterapi Berbasis Platinum

Penanganan kemoterapi lini pertama pada pasien kanker paru di Indonesia dilakukan dengan berbasis platinum. Sisplatin dan karboplatin merupakan dua agen kemoterapi utama dalam kelompok obat berbasis platinum yang telah banyak digunakan dalam penanganan berbagai jenis kanker, termasuk pada KPBSK dan KPSK. Obat-obatan ini bekerja dengan cara menghambat sintesis DNA di dalam sel kanker sehingga mencegah replikasi sel dan pada akhirnya memicu apoptosis atau kematian sel kanker.

a. Sisplatin

Sisplatin merupakan salah satu agen kemoterapi paling penting untuk beberapa kanker seperti kanker testis, ovarium, kandung kemih, dan paru- paru.

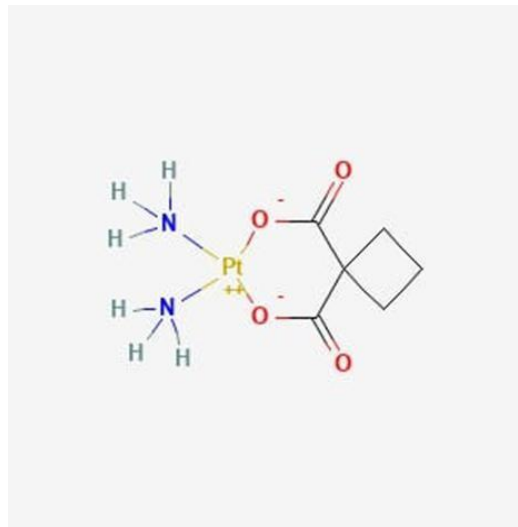


Gambar 2. 4 Struktur Molekul Sisplatin (NCBI, 2025)

Mekanisme kerja dari sisplatin yaitu dengan mengikat DNA sel kanker dan membentuk ikatan silang yang menghambat replikasi dan transkripsi DNA. Proses ini akhirnya memicu apoptosis (kematian sel terprogram) sel kanker. Meskipun termasuk salah satu yang paling efektif dalam pengobatan kanker, efek samping sisplatin tergolong signifikan sehingga dikaitkan dengan efek samping berat seperti nefrotoksisitas (kerusakan ginjal), hepatotoksisitas, ototoksisitas, kardiotoxiksisitas, neurotoksisitas dan hematotoksisitas serta mual dan muntah lebih berat dibandingkan dengan karboplatin. Sisplatin sering dipilih karena efektifitasnya, tetapi memiliki risiko terhadap toksisitas ginjal. Oleh karena itu, pasien yang menjalani terapi dengan sisplatin perlu mendapatkan hidrasi yang memadai dan monitoring fungsi ginjal secara bertahap (Alberts *et al.*, 2019; Aldossary S. A, 2019).

Dalam pengobatan KPBSK, sisplatin sering dikombinasikan dengan agen lain seperti pemetrexed, gemcitabine, atau docetaxel sebagai lini pertama terapi. Kombinasi sisplatin/pemetrexed, khususnya, telah terbukti meningkatkan ketahanan pada pasien dengan KPBSK (Misra *et al.*, 2020; Yuliarti *et al.*, 2023).

b. Karboplatin



Gambar 2. 5 Struktur Molekul Karboplatin (NCBI, 2025)

Karboplatin dikembangkan sebagai alternatif dengan toksisitas yang lebih rendah namun efektivitas yang masih cukup baik. Meskipun sisplatin dan karboplatin, keduanya memiliki efektivitas antikanker, karboplatin biasanya dipilih untuk pasien dengan risiko tinggi efek samping seperti gangguan ginjal atau pasien usia lanjut. Di sisi lain, karboplatin memiliki efek samping terhadap sumsum tulang yang lebih signifikan dibandingkan sisplatin, berdasarkan studi yang dilakukan Kesireddy dan Ganti (2021) untuk membandingkan sisplatin dan karboplatin diketahui bahwa insiden toksisitas hematologi lebih tinggi dengan karboplatin seperti efek samping berupa anemia, trombositopenia, namun toksisitas terhadap ginjal dan sistem saraf relatif lebih rendah (Alberts *et al.*, 2019; Sharma *et al.*, 2021).

Karboplatin digunakan sebagai alternatif pada pasien yang tidak dapat mentoleransi sisplatin. Kombinasi karboplatin-paclitaxel atau karboplatin-pemetrexed adalah regimen yang umum digunakan dan sering direkomendasikan dalam pedoman nasional maupun internasional. Keduanya juga digunakan dalam terapi berbasis platinum ganda, yaitu kombinasi dua agen kemoterapi berbasis platinum dan non-platinum

untuk meningkatkan efektivitas. Di Indonesia, pemilihan regimen ini juga dipengaruhi oleh ketersediaan obat, biaya, serta kapasitas fasilitas kesehatan (Misra *et al.*, 2020; Yuliarti *et al.*, 2023).

2.2.2 Regimen Kemoterapi Lainnya

Terdapat berbagai jenis regimen kemoterapi dengan mekanisme kerja yang spesifik menghentikan proliferasi sel kanker. Regimen kemoterapi umumnya diberikan dalam bentuk kombinasi sesuai dengan golongan regimen. Berikut ini jenis-jenis regimen kombinasi kemoterapi yang dapat digunakan pada pasien kanker di Indonesia.

a. Pemetrexed

Pemetrexed adalah agen kemoterapi yang termasuk dalam kelas obat antimetabolit, yang bekerja dengan cara menghambat sintesis asam folat, yang penting untuk sintesis DNA dan RNA sel. Dengan menghambat enzim yang berperan dalam metabolisme asam folat, pemetrexed mengganggu sintesis asam nukleat dan menghentikan pembelahan sel kanker, yang berakibat pada penghentian proliferasi sel kanker. Pemetrexed digunakan terutama untuk KPBSK, yang tidak dapat dioperasi, dan juga untuk mesotelioma pleura, sebuah jenis kanker langka yang menyerang lapisan paru dan rongga dada (Barlesi *et al.*, 2015; Paz-Ares *et al.*, 2016).

Pada pengobatan KPBSK, pemetrexed umumnya diberikan bersama dengan sisplatin, obat kemoterapi platinum yang telah lama digunakan untuk berbagai jenis kanker. Kombinasi pemetrexed dan sisplatin telah terbukti lebih efektif dibandingkan terapi tunggal dalam meningkatkan kelangsungan hidup keseluruhan pasien. Penelitian menunjukkan bahwa pemetrexed kombinasi sisplatin lebih efektif pada pasien dengan tipe histologi tertentu, terutama adenokarsinoma, yang merupakan subtipe KPBSK yang paling umum (Scagliotti *et al.*, 2017).

b. Paclitxel dan Gemcitabin

Paclitaxel adalah obat kemoterapi dari golongan taxan yang diperoleh dari ekstrak pohon *Taxus brevifolia*. yang digunakan untuk mengobati berbagai jenis kanker, termasuk KPBSK, kanker payudara, ovarium, dan lainnya. Pada kanker paru, paclitaxel sering dikombinasikan dengan sisplatin atau karboplatin sebagai lini pertama pengobatan KPBSK stadium lanjut. Obat ini telah banyak digunakan dalam terapi berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, ovarium, dan KPBSK, serta sering dikombinasikan dengan agen lain seperti sisplatin atau karboplatin untuk meningkatkan efektivitas pengobatan (Weaver, 2016; NCCN, 2023).

Gemcitabine, di sisi lain, adalah analog nukleosida sitidin yang berperan sebagai antimetabolit. Setelah masuk ke dalam tubuh, gemcitabine diaktifkan menjadi bentuk aktif yang kemudian menghambat sintesis DNA melalui dua mekanisme: pertama, menghambat enzim *ribonucleotide reductase*, dan kedua, mengganggu elongasi rantai DNA dengan menyebabkan penghentian rantai. Kombinasi gemcitabine dengan sisplatin terbukti efektif terutama dalam pengobatan KPBSK dan kanker pankreas, dengan hasil yang menunjukkan perbaikan angka kelangsungan hidup serta laju respons tumor (Peters *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2018).

Kombinasi paclitaxel dan gemcitabine digunakan secara klinis karena mekanisme kerja keduanya saling melengkapi: paclitaxel menghambat fungsi mikrotubulus, sedangkan gemcitabine mengganggu replikasi DNA. Kombinasi ini secara sinergis meningkatkan efek sitotoksik terhadap sel kanker dan mengurangi kemungkinan timbulnya resistensi. Studi oleh Torre *et al.* (2022) menunjukkan bahwa kombinasi ini memberikan hasil klinis yang lebih baik dibandingkan monoterapi, terutama pada pasien kanker stadium lanjut.

c. Etoposide

Etoposide adalah agen kemoterapi dari golongan topoisomerase II inhibitor yang banyak digunakan dalam pengobatan KPSK dan pada beberapa regimen, pada KPBSK. Obat ini tersedia dalam bentuk oral dan intravena, serta sering menjadi komponen utama dalam kombinasi kemoterapi, seperti regimen etoposide + sisplatin untuk KPSK stadium terbatas maupun ekstensif. Di Indonesia, etoposide termasuk ke dalam daftar obat kemoterapi esensial dan telah digunakan secara luas sesuai PNPk (Kemenkes RI, 2023).

Secara farmakologis, etoposide bekerja dengan menghambat enzim topoisomerase II, yang berperan dalam pengaturan tingkat kerapatan heliks DNA dan penting untuk proses replikasi serta transkripsi. Etoposide menstabilkan kompleks DNA-topoisomerase II sesudah pemotongan untaian ganda, sehingga menghambat relegasi dan menyebabkan akumulasi patahan ganda DNA yang memicu apoptosis sel kanker. Mekanisme ini membuat etoposide efektif dalam menghancurkan sel tumor yang cepat membelah (Pommier *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2018).

Dalam praktek klinis, etoposide paling sering digunakan dalam kombinasi dengan sisplatin atau karboplatin pada pasien KPSK, baik sebagai terapi lini pertama maupun sebagai skema relaps. Beberapa studi menunjukkan bahwa regimen EP memberikan respons objektif hingga 60–70% pada stadium terbatas dan 40–50% pada stadium ekstensif, dengan median kelangsungan hidup 9–12 bulan. Efek samping utama meliputi mielosupresi (neutropenia, trombositopenia), mual, dan risiko alopecia (Hanna *et al.*, 2018; Nahar & Horn, 2021; NCCN, 2023).

2.3 Efek samping kemoterapi

Kemoterapi merupakan salah satu terapi dalam penanganan kanker, namun penggunaannya diikuti berbagai efek samping, termasuk pada sistem

hematologi. Sistem hematologi, yang meliputi produksi sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit, sangat rentan terhadap kerusakan akibat agen kemoterapi yang bersifat sitotoksik. Kemoterapi menekan fungsi sumsum tulang, menyebabkan mielosupresi yang ditandai dengan neutropenia, anemia, dan trombositopenia. Neutropenia meningkatkan risiko infeksi berat dan memerlukan pemantauan hitung neutrofil absolut serta terkadang pemberian faktor pertumbuhan koloni granulositik (G-CSF) untuk merangsang pemulihan sel darah putih. Anemia setelah kemoterapi berkontribusi pada kelelahan parah dan menurunkan kapasitas fisik pasien, sehingga sering diperlukan transfusi darah atau penggunaan agen perangsang eritropoiesis. Trombositopenia dapat meningkatkan risiko perdarahan spontan dan memerlukan pemantauan kadar trombosit serta tindakan profilaksis seperti transfusi platelet jika angka trombosit turun di bawah ambang aman.

Menurut penelitian oleh Rivera dan Boucher (2019), kemoterapi menyerang sel yang membelah cepat, termasuk sel kanker dan sel hematopoietik di sumsum tulang. Akibatnya, pasien dapat mengalami anemia, neutropenia, dan trombositopenia. Anemia terjadi karena produksi sel darah merah yang menurun, sehingga pasien merasa cepat lelah dan lemah. Neutropenia adalah kondisi penurunan jumlah neutrofil yang meningkatkan risiko infeksi serius. Sedangkan trombositopenia menyebabkan gangguan pembekuan darah, yang ditandai dengan mudahnya terjadi perdarahan atau memar.

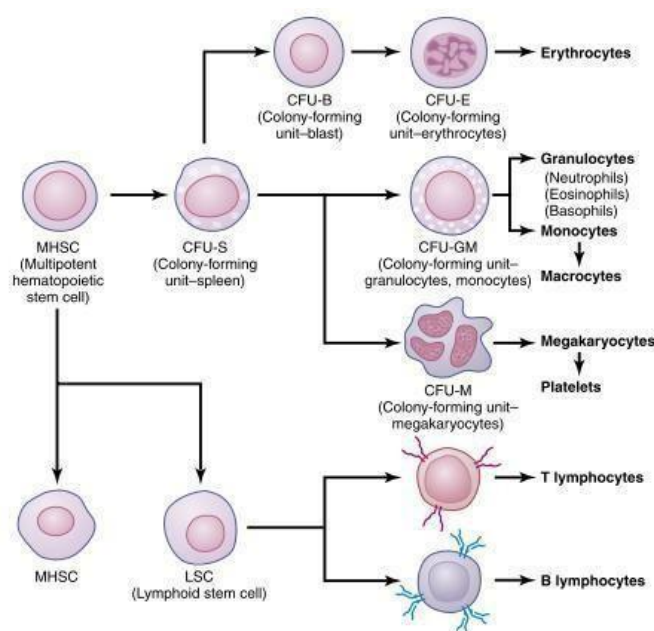
Jenis dan tingkat keparahan efek samping hematologi tergantung pada jenis obat kemoterapi yang digunakan, dosis, serta kondisi fisik pasien sebelum terapi. Beberapa agen kemoterapi seperti sisplatin, doxorubicin, dan cyclophosphamide diketahui memiliki efek mielosupresi yang kuat, yang menyebabkan penurunan produksi sel darah dalam sumsum tulang. Selain efek hematologik, kemoterapi menyebabkan mual, muntah, diare, dan mukositis pada saluran cerna. Obat seperti sisplatin dan doxorubicin mengaktifkan reseptor 5-HT₃ di saluran pencernaan dan pusat muntah di otak, memicu gejala intoleran yang dapat menurunkan asupan nutrisi dan hidrasi pasien. Sementara itu, kerusakan mukosa oral dan gastrointestinal muncul sebagai ulserasi nyeri

yang mengganggu menelan. Selain itu, banyak agen kemoterapi juga berpotensi menimbulkan neuropati perifer dan alopecia (De Vita *et al.*, 2019).

Dalam praktik klinis, pemantauan rutin darah lengkap menjadi penting untuk mendeteksi secara dini terjadinya komplikasi hematologi. Intervensi medis seperti transfusi darah atau pemberian obat stimulan sumsum tulang seringkali dibutuhkan untuk menangani efek samping tersebut (Gasparini dan Fabbri, 2018).

2.4 Profil Hematologi

Sistem hematologi merupakan cabang ilmu kedokteran yang mempelajari darah dan organ pembentuk darah, termasuk sumsum tulang, limpa, dan kelenjar getah bening. Sistem ini bertanggung jawab atas fungsi vital seperti transportasi oksigen dan nutrisi, pertahanan imunologis, dan pengaturan hemostasis (Tortora dan Derrickson, 2017).



Gambar 2. 6 Proses Hematopoesis (Guyton dan Hall, 2021).

Sistem hematologi terdiri dari beberapa komponen yaitu plasma darah dan sel-sel darah. Plasma darah adalah cairan yang terdiri dari air, protein plasma, udara, hormon, elektrolit, dan nutrisi. Sesuai dengan fungsinya sebagai media

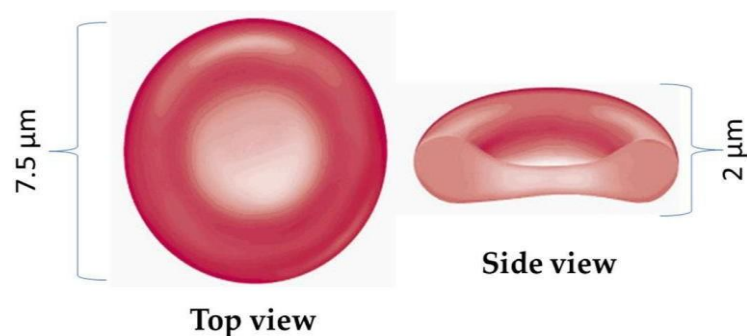
transportasi zat-zat ke seluruh tubuh termasuk komponen seperti globulin, albumin, dan fibrinogen yang berperan dalam pengatutan tekanan osmotik serta keseimbangan asam-basa. Selain plasma yang berbentuk cairan, terdapat juga komponen berupa sel-sel darah (Guyton dan Hall, 2021).

Pada manusia diketahui terdapat tiga jenis sel darah, yaitu eritrosit, leukosit, dan trombosit yang terbentuk melewati hematopoiesis seperti pada gambar 2.5 menunjukkan proses pembentukan dan perkembangan sel-sel darah dari sel induk hematopoetik (HSCs) secara bertahap. Proses ini berlangsung disepanjang hidup manusia, hal dengan tujuan menjaga keseimbangan produksi eritrosit, leukosit, dan trombosit sesuai kebutuhan fisiologis tubuh. Proses terjadinya hematopoiesis. Proses terjadinya hematopoiesis dimulai dari stem sel hematopoetik yang memiliki cabang mieloid dan limfoid yang akan menghasilkan berbagai jalur pembentukan sel eritrosit, leukosit, dan trombosit. Setiap komponen darah akan dilakukan dengan serangkaian pemeriksaan yang disebut pemeriksaan profil hematologi. Profil hematologi adalah serangkaian pemeriksaan laboratorium darah yang meliputi hemoglobin (Hb), jumlah sel darah merah (eritrosit), jumlah sel darah putih (leukosit), trombosit, dan hematokrit sebagai parameter utama profil hematologi. Menurut penelitian oleh Viallard *et al.* (2016), profil hematologi penting untuk memantau kondisi pasien, mendeteksi komplikasi seperti anemia, infeksi, atau risiko perdarahan, terutama pada pasien yang menjalani kemoterapi (Viallard *et al.*, 2016; Febriani dan Rahmawati, 2019)..

2.4.1 Eritrosit dan Hemoglobin

Eritrosit atau lebih dikenal dengan sel darah merah merupakan berbentuk bikonkaf dan tidak berinti serta sel yang terbanyak didalam darah. Menurut Guyton dan Hall (2021), jumlah eritrosit yang normal pada pria dewasa berkisar antara 4,7–6,1 juta sel/ μ L, sedangkan pada wanita dewasa berkisar antara 4,2–5,4 juta sel/ μ L. Pada fase awal kehidupan eritrost diproduksi didalam *yolk sac* dan saat pertengahan masa kehamilan hepar akan menjadi organ utama produksi eritrosit bersama

dengan lien dan nodus limfatikus, yang akan dilanjutkan pada masa akhir kehamilan dan kelahiran, eritrosit akan diproduksi secara khusus di sumsum tulang. Usia eritrosit kurang lebih 120 hari sebelum kemudian dihancurkan di lien dan hepar. Fungsi dari eritrosit untuk membawa oksigen keseluruh tubuh bersama dengan protein khusus yang disebut hemoglobin. Hemoglobin disebut protein tetramerik yang terdiri dari empat rantai globin yaitu 2 globulin alpha dan 2 globulin beta dengan masing-masing substansi heme. Kadar normal hemoglobin dalam darah (Kumar *et al.*, 2020; Guyton dan Hall, 2021; Firdayanti *et al.*, 2023).



Gambar 2. 7 Eritrosit (Gural *et al.*, 2025)

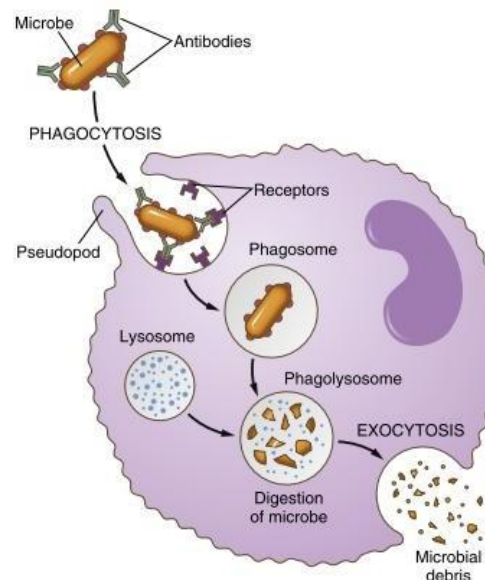
2.4.2 Leukosit

Leukosit juga sel darah putih memiliki peranan dalam sistem kekebalan tubuh dalam melawan infeksi. Leukosit dibagi menjadi neutrofil, eosinofil, basofil (PMN), monosit dan limfosit. Neutrofil, eosinofil dan basofil termasuk dalam jenis leukosit yang bergranula sedangkan monosit dan limfosit termasuk ke jenis leukosit tidak bergranula. Jumlah normal leukosit pada manusia dewasa sekitar 7000 per microliter dengan jumlah neutrofil (Kumar *et al.*, 2020).

2.4.3 Neutrofil

Neutrofil menjadi salah satu jenis leukosit yang bergranula dan sangat penting bagi sistem pertahanan tubuh. Neutrofil termasuk jenis leukosit yang jumlahnya paling banyak dalam tubuh. Neutrofil memiliki fungsi

penting sebagai sel fagosit yang memiliki kemampuan fagositosis dan menghancurkan benda asing (Guyton dan Hall, 2021).



Gambar 2. 8 Fagositosis oleh neutrofil (Guyton dan Hall, 2021)

2.4.4 Limfosit

Limfosit merupakan salah satu jenis leukosit agranulosit dan menjadi kedua yang terbanyak beredar didalam tubuh. Fungsi utama berkaitan dengan respon imun adaptif. Sel akan berinteraksi dengan antigen dan menimbulkan respon pada seluruh antigen asing. Limfosit diklasifikasikan menjadi 3 yaitu, limfosit B, limfosit T, dan NK Cell (Abbas *et al.*, 2016).

2.4.5 Rasio Neutrofil Limfosit (NLR)

Rasio neutrofil dan limfosit yang diketahui pada pasien yang menjalani kemoterapi sebagai prediktor untuk prognosis yang dapat terjadi pada khususnya pasien kanker. Berdasarkan penelitian oleh Haryanti dan Sangging (2023) didapatkan korelasi antara rasio neutrofil limfosit dan stadium pada kanker payudara. Temuan lain berdasarkan Andayani dan Arliny (2024) menunjukkan adanya hubungan antara neutrofil limfosit rasio pada pasien kanker paru bukan sel kecil, dan efektif sebagai biomarker prognosis pasien yang sedang menjalani kemoterapi.

2.4.6 Trombosit

Trombosit atau platelet merupakan fragmen sitoplasma dari megakariosit saat proses pematangan darah. Trombosit berperan penting dalam berbagai proses patofisiologi diantaranya hemostasis, pembekuan darah dan akan teraktivasi saat terjadi cedera pembuluh darah dengan membentuk sumbat trombosit dan membentuk fibrin sehingga terjadi perbaikan pembuluh darah. Pada pengobatan keganasan non-hematologi kejadian trombositopenia yang diinduksi kemoterapi adalah komplikasi yang sering terjadi. *Chemotherapy-induced thrombocytopenia* (CIT) didefinisikan sebagai nilai trombosit atau platelet kurang dari $100 \times 10^9/L$, jika dikategorikan sebagai kategori pertama nilainya 75×10^9 sampai 100×10^9 , kategori kedua $50 \times 10^9/L$ sampai $75 \times 10^9/L$, kategori ketiga $25 \times 10^9/L$ sampai 50×10^9 dan kategori keempat kurang dari $25 \times 10^9/L$. (Tortora dan Derrickson, 2017; Firdayanti *et al.*, 2023).

2.5 Dampak Kemoterapi terhadap perubahan profil hematologi

Kemoterapi dapat menyebabkan berbagai perubahan pada profil hematologi pasien. Studi oleh Manoralisa *et al.*, (2019) menunjukkan bahwa penurunan kadar hemoglobin, jumlah leukosit, dan trombosit sering terjadi setelah siklus kemoterapi, yang disebabkan oleh efek toksik kemoterapi terhadap sumsum tulang sebagai tempat produksi sel darah. Penurunan ini, jika tidak dipantau dengan baik, dapat meningkatkan risiko infeksi, anemia berat, dan perdarahan. Selain itu, Febriani dan Rahmawati (2019) menjelaskan bahwa kemoterapi mengganggu proses pembelahan sel, sehingga sel-sel dengan laju proliferasi tinggi seperti sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit ikut terdampak, menyebabkan anemia, neutropenia, dan trombositopenia. Sejalan dengan itu, diketahui, bahwa neutropenia merupakan salah satu komplikasi hematologi paling serius dari kemoterapi yang dapat menimbulkan infeksi berat dan mengancam nyawa jika tidak segera ditangani (Snyder *et al.*, 2017; Manoralisa *et al.*, 2019; Febriani dan Rahmawati, 2019).

Sebuah penelitian oleh Keng *et al.* (2018) menekankan bahwa jenis dan intensitas perubahan hematologi sangat bergantung pada tipe obat kemoterapi, dosis, serta kondisi dasar pasien sebelum menjalani terapi. Beberapa regimen kemoterapi tertentu bahkan diketahui menyebabkan penurunan kadar hemoglobin yang signifikan, yang membutuhkan intervensi seperti transfusi darah. Selain itu, monitoring berkala terhadap parameter hematologi seperti hemoglobin, jumlah leukosit, dan trombosit merupakan prosedur standar dalam protokol kemoterapi modern. Hal ini penting untuk mendeteksi perubahan hematologi secara dini dan memungkinkan pemberian tindakan suportif, seperti penggunaan *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), guna mencegah neutropenia berat yang dapat meningkatkan risiko infeksi serius. Menurut Smith *et al.*, (2019) pendekatan individualisasi terapi berdasarkan profil hematologi pasien telah terbukti dapat meningkatkan efektivitas pengobatan sekaligus mengurangi risiko efek samping yang berat. Evaluasi hematologi yang rutin menjadi bagian dalam manajemen pasien kanker yang menjalani kemoterapi, karena perubahan profil hematologi merupakan aspek kritis yang harus diperhatikan untuk mencegah komplikasi serius dan meningkatkan hasil terapi secara keseluruhan (Kuderer *et al.*, 2015; Lyman *et al.*, 2018; Crawford *et al.*, 2018; Smith *et al.*, 2019).

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kemoterapi dan perubahan profil hematologi pada pasien kanker paru. Misalnya, penelitian oleh Liu *et al.* (2020) menunjukkan bahwa hampir 70% pasien mengalami neutropenia (penurunan sel darah putih) setelah menjalani kemoterapi. Selain itu, penelitian oleh Lee *et al.* (2019) mengonfirmasi bahwa perubahan hematologi ini sering terjadi setelah beberapa siklus kemoterapi dan dapat mempengaruhi kelangsungan hidup dan kualitas hidup pasien. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Zheng *et al.* (2020) menunjukkan bahwa setelah satu siklus kemoterapi pada pasien kanker paru, terdapat penurunan signifikan pada jumlah neutrofil dan kadar hemoglobin (Hb). Temuan ini penting karena menggambarkan dampak langsung kemoterapi terhadap sistem hematopoietik pasien. Efek samping kemoterapi terhadap

sistem hematologi, seperti mielotoksisitas (anemia, trombositopenia, neutropenia) yang disebabkan oleh obat-obatan kemoterapi berupa karboplatin, sisplatin, paclitaxel dan gemitabin, serta etoposide (Lee *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2020).

Efek terapi kanker berdasarkan *National Cancer Institute* (NCI) dengan sistem standar untuk mengukur tingkat keparahan dan klasifikasinya yang disebut *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Dalam CTCAE efek samping diklasifikasikan secara spesifik seperti efek samping anemia, leukopenia, neutropenia dan trombositopenia. Setiap efek samping terdapat derajat dari skala 1 hingga 4 seperti pada tabel 2.3. Derajat 5 pada kriteria CTCAE Adalah kematian yang diakibatkan efek samping.

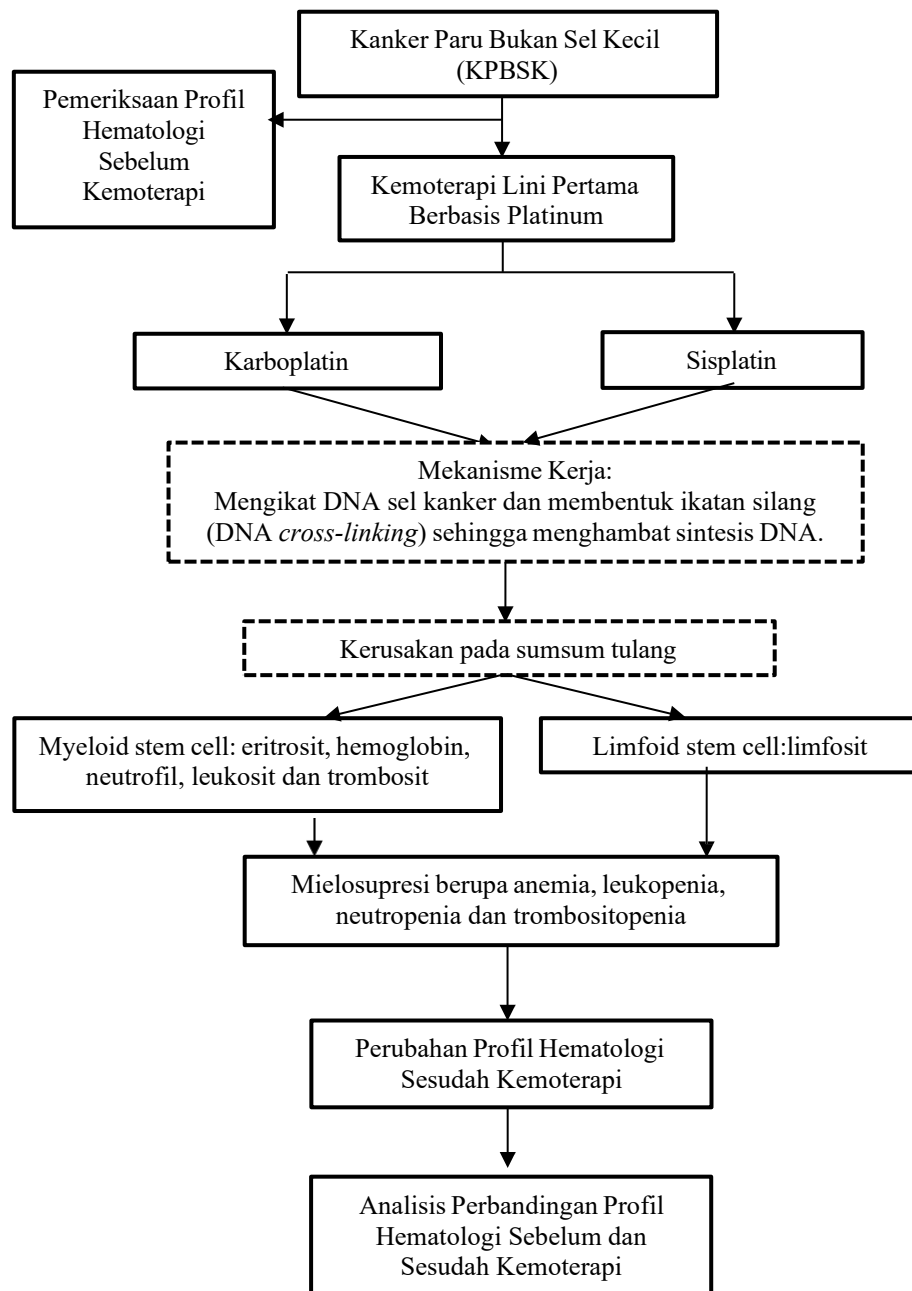
Tabel 2. 3 *Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE)*

Mielotoksisitas	Definisi	Derajat
Anemia	Gangguan yang ditandai penurunan kadar hemoglobin dalam 100 mL darah	Derajat 1: Hgb <LLN – 10.0 g/dL Derajat 2: Hgb <10.0 – 8.0 g/dL Derajat 3: Hgb <8.0 g/dL, indikasi transfusi Derajat 4: Mengancam nyawa, indikasi intervensi segera
Leukopenia	Temuan berdasarkan hasil laboratorium menunjukkan penurunan leukosit dalam specimen darah	Derajat 1: WBC <LLN – 3000/mm ³ Derajat 2: WBC <3000 – 2000/mm ³ Derajat 3: WBC <2000 – 1000/mm ³ Derajat 4: WBC <1000/mm ³
Neutropenia	Temuan berdasarkan hasil laboratorium menunjukkan penurunan jumlah neutrofil dalam specimen darah	Derajat 1: ANC <1,500 – 1000/mm ³ Derajat 2: ANC <1,000 – 500/mm ³ Derajat 3: ANC <500 – 100/mm ³ Derajat 4: ANC <100/mm ³
Trombositopenia	Temuan berdasarkan hasil laboratorium menunjukkan penurunan jumlah trombosit dalam specimen darah	Derajat 1: Plt <LLN – 75,000/mm ³ Derajat 2: Plt <75,000 – 50,000/mm ³ Derajat 3: Plt <50.000 – 10.000/mm ³ , indikasi transfusi Derajat 4: Plt <10,000/mm ³ , mengancam nyawa, indikasi intervensi segera

Sumber: (*National Cancer Institute, 2025*)

2.6 Kerangka Teori

Berdasarkan penjelasan di atas dan penelitian-penelitian yang telah ada sebelumnya maka dapat disusun kerangka teori sebagai berikut.



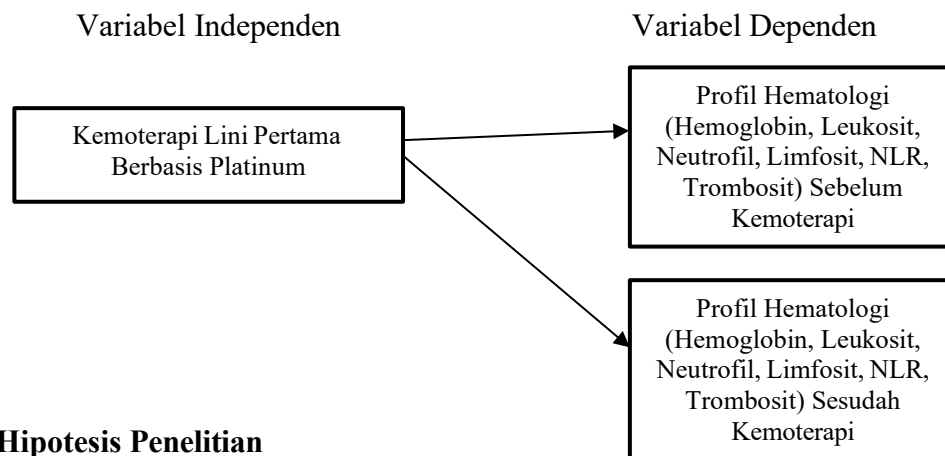
Sumber: (Hoffbrand 2016; Febriani dan Rahmawati, 2019; Giovani *et al.*, 2020., PNPk, 2023.)

Keterangan

Diteliti : _____

Tidak diteliti : -----

2.7 Kerangka Konsep



2.8 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut

Ho:

- Tidak terdapat perbedaan rerata kadar hemoglobin sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum siklus ke-3.
- Tidak terdapat perbedaan rerata kadar leukosit sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum siklus ke-3.
- Tidak terdapat perbedaan rerata kadar neutrofil sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum siklus ke-3.
- Tidak terdapat perbedaan rerata kadar limfosit sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum siklus ke-3.
- Tidak terdapat perbedaan rerata rasio neutrofil-limfosit sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum siklus ke-3.
- Tidak terdapat perbedaan rerata kadar trombosit sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum siklus ke-3.

Ha:

- Terdapat perbedaan rerata kadar hemoglobin sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum siklus ke-3.
- Terdapat perbedaan rerata kadar leukosit sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum siklus ke-3.

- c. Terdapat perbedaan rerata kadar neutrofil sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum siklus ke-3.
- d. Terdapat perbedaan rerata kadar limfosit sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum siklus ke-3.
- e. Terdapat perbedaan rerata rasio neutrofil-limfosit sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum siklus ke-3.
- f. Tidak terdapat perbedaan rerata kadar trombosit sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum siklus ke-3.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian kuantitatif dengan metode observasional analitik dan desain pendekatan *retrospective cross sectional*, peneliti melakukan pengukuran variabel pada satu waktu untuk membandingkan profil hematologi berupa hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit, rasio neutrofil-limfosit dan trombosit pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum di RSUD Jenderal Ahmad Yani Metro Periode 2021-2024.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September hingga November tahun 2025. Pelaksanaan penelitian dilakukan di ruang rekam medis dan laboratorium RSUD Jenderal Ahmad Yani Metro.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah seluruh rekam medis pasien kanker paru di RSUD Jenderal Ahmad Yani Metro Periode 2021-2024 dengan jumlah sebanyak 119 rekam medis.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah bagian dari populasi yang disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel yang akan digunakan adalah teknik *purposive sampling*, yaitu pemilihan

sampel secara sengaja berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dari total populasi sebanyak 119 pasien kanker paru di RSUD Jenderal Ahmad Yani Metro Periode 2021-2024, diperoleh sampel sebanyak 56 yang sesuai dengan kriteria.

3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Independen

Dalam penelitian ini variabel independennya adalah kemoterapi lini pertama berbasis platinum yang dilakukan pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil.

3.4.2 Variabel Dependen

Dalam penelitian ini variabel dependen adalah hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit, rasio neutrofil-limfosit dan trombosit pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil.

3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pasien yang terdiagnosis Kanker Paru Bukan Sel Kecil pada periode 2021-2024.
2. Pasien kanker paru yang pertama kali menjalani kemoterapi lini pertama berbasis platinum.
3. Pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi lini pertama minimal hingga siklus ke-3.
4. Pasien yang terdapat hasil pemeriksaan kadar hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit, dan trombosit sebelum menjalani kemoterapi lini pertama siklus ke-3.
5. Pasien yang sudah terdapat hasil pemeriksaan kadar hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit dan trombosit sesudah menjalani kemoterapi lini pertama siklus ke-3.

3.5.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pasien kanker paru yang belum menjalani kemoterapi
2. Pasien yang menjalani pengobatan lain seperti radioterapi dan terapi imunosupresif
3. Pasien dengan komplikasi pendarahan dan menjalani transfusi darah sebelum menjalani kemoterapi untuk pertama kali.
4. Pasien dengan data rekam medis tidak lengkap khususnya data kadar hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit, trombosit sebelum dan sesudah kemoterapi.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Kemoterapi	Salah satu pengobatan kanker dengan memberikan obat yang bertujuan memperlambat dan menghentikan pertumbuhan sel.	Rekam medis	1. Sebelum kemoterapi 2. Sesudah Kemotrapi	Nominal
Hemoglobin	Protein khusus dalam eritrosit yang berfungsi untuk menarik dan mengangkut oksigen ke jaringan serta karbondioksida dari jaringan ke paru	<i>Hematology Analyzer</i>	g/dL	Rasio
Leukosit	Komponen sistem imun yang bertugas melawan infeksi dan menjaga pertahanan	<i>Hematology Analyzer</i>	$\times 10^3/\mu\text{L}$	Rasio
Neutrofil	Salah satu jenis sel leukosit yang berperan penting sebagai fagosit melawan bakteri dan benda asing.	<i>Hematology Analyzer</i>	%	Rasio
Limfosit	Salah satu jenis sel darah putih yang berperan penting dalam imunitas	<i>Hematology Analyzer</i>	%	Rasio
NLR (rasio neutrofil-limfosit)	Rasio yang digunakan sebagai indikator inflamasi serta dikaitkan dengan prognosis kanker	<i>Hematology Analyzer</i>	-	Rasio
Trombosit	Fragmen sel kecil yang berperan penting dalam proses pembekuan darah.	<i>Hematology Analyzer</i>	$\times 10^3/\mu\text{L}$	Rasio

Sumber: (Hoffbrand *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2020; Guyton dan Hall, 2021)

3.7 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam proses penelitian ini adalah rekam medis pasien. Rekam medis yang digunakan yaitu rekam medis pasien paru yang terdapat data kadar hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit dan trombosit sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum.

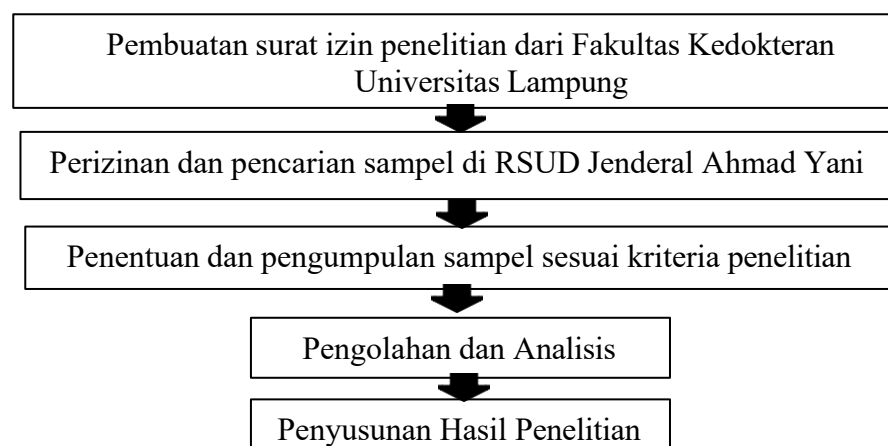
3.8 Prosedur dan Alur Penelitian

3.8.1 Prosedur Penelitian

Tahapan-tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menyusun proposal dan melakukan seminar proposal
2. Meminta surat pengantar dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk melakukan penelitian setelah proposal sudah disetujui oleh pembimbing
3. Mengajukan penelitian kepada Komisi Etik RSUD Jenderal Ahmad Yani Metro untuk mendapatkan surat izin penelitian dan kelayakan etik
4. Melaksanakan penelitian
5. Pengambilan dan memeriksa data dengan kesesuaian kriteria inklusi dan eksklusi
6. Mengolah dan menganalisis data
7. Menyusun kesimpulan dan laporan hasil penelitian
8. Melakukan seminar hasil penelitian untuk memaparkan hasil dari penelitian yang sudah dilakukan.

3.8.2 Alur Penelitian



3.9 Manajemen Data

3.9.1 Sumber Data

Penelitian menggunakan data sekunder berupa data rekam medis pemeriksaan kadar hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit, rasio neutrofil-limfosit dan trombosit pada penderita kanker paru sebelum dan sesudah kemoterapi yang ada di ruang rekam medis dan laboratorium. Pengumpulan data dilakukan setelah mendapat izin dari pihak RS. Kemudian dilakukan pengamatan dan pencatatan langsung dengan data rekam medis dan hasil lab yang telah disediakan.

3.9.2 Analisis Data Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk melihat distribusi data dengan menggunakan uji Kolmogorov-smirnov dan hasil statistik deskriptif dari variabel yang diteliti meliputi mean, median, standar deviasi, nilai minimal dan maksimal.

3.9.3 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat perbedaan kadar hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit, rasio neutrofil-limfosit dan trombosit sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker paru. Data dianalisis menggunakan *Paired t-test* dan uji *Wilcoxon Signed-Rank Test*.

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUD Jenderal Ahmad Yani Metro dengan nomor: 370/677/KEPK-LE/LL-02/2025.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan di atas, dapat disimpulkan sebagai berikut.

1. Terdapat penurunan signifikan pada parameter hemoglobin sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil.
2. Tidak terdapat penurunan signifikan pada parameter leukosit sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil.
3. Tidak terdapat penurunan signifikan pada parameter neutrofil sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil.
4. Tidak terdapat penurunan signifikan pada parameter limfosit sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil.
5. Tidak terdapat penurunan signifikan pada parameter rasio neutrofil-limfosit sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil.
6. Tidak terdapat penurunan signifikan pada parameter trombosit sebelum dan sesudah kemoterapi lini pertama berbasis platinum pada pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil.

5.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan dari hasil penelitian ini maka saran yang dapat diberikan peneliti untuk penelitian selanjutnya sebagai berikut.

1. Penelitian selanjutnya dapat dilakukan pengambilan sampel yang lebih luas serta dilakukan pada lebih dari satu rumah sakit.
2. Penelitian dilakukan dengan pengambilan data secara primer dan disesuaikan dengan paruh waktu pembentukan sel.
3. Penelitian selanjutnya dapat dilakukan dengan menganalisis secara spesifik terhadap kombinasi regimen kemoterapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Razeq H and Hashem H. 2020. Chemotherapy-induced neutropenia: When is colony-stimulating factor (CSF) needed? *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 26(1): 1-8.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. 2018. *Cellular and molecular immunology* (8th ed.). Elsevier.
- Alfaris, Mitra E, Wahyuni, S. 2023. Karakteristik Pasien Kanker Paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2021. *Jurnal Ilmiah*. 2 (6): 247–255.
- Aldossary SA. 2019. Review on Pharmacology of Sisplatin: Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance of Sisplatin. *Biomed Pharmacol J*. 2(1).
- American Cancer Society. 2020. Chemotherapy. <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer.html>
- Aribowo A and Sari N. 2023. Gambaran efek samping kemoterapi pada pasien kanker paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 12(1): 45-51
- Asmara OD, Tenda ED, Singh G, Pitoyo CW, Rumende CM., *et al.* 2023. Lung Cancer in Indonesia. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 18(9):1134–1145.
- Bade BC and Dela Cruz CS. 2020. Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in Chest Medicine*. 41(1):1-24.
- Bolkun L and Kloczko J. 2021. Chemotherapy-induced anemia in cancer patients. *Contemporary Oncology*. 25(1): 1-7.
- Bryer E, Henry D, Chemotherapy-Induced Anemia Working Group. 2018. Chemotherapy-induced anemia: Etiology, pathophysiology, and implications for management. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine*. 6:1–11.
- Chen J, Zhang S, Wan Y. 2017. Genetic susceptibility and lung cancer risk: A review of recent advances. *Oncotarget*: 8(19): 31541–31553.

- Centers for Disease Control and Prevention. 2016. Health effects of air pollution. Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), & Office on Smoking.
- Crawford J, Caserta C, Roila F. 2018. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the prevention and treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Annals of Oncology*. 29(Suppl 4): iv111–115.
- Dahlan MS. 2014. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan: Deskriptif, bivariat, dan multivariat Edisi ke-6. Jakarta, Indonesia: Epidemiologi Indonesia.
- Dan R, Udara P, Faktor S. 2022. Resiko Kanker Paru Pada Perempuan Bukan Perokok: Asbestos, Radon and Air Pollution as Lung Cancer Risk Factors in Non-Smoking Women. *Jurnal Kesehatan Lingkungan*. 14(2): 45-53.
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. 2017. The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest*. 151(1): 193-203.
- DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg, SA. 2019. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology (11th ed.). Wolters Kluwer.
- de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K., *et al.* 2020. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *New England Journal of Medicine*. 382(6): 503-513.
- de Magalhães JP, Stevens M, Thornton D. 2018. The business of anti-aging science. *Trends in Biotechnology*. 36(12): 1157-1169.
- Eidy M, Regina AC, Tishkowski K. 2024. Radon Toxicity: StatPearls Publishing; 2025 Jan
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, *et al.* 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 45(2): 228–247.
- Febriani D dan Rahmawati F. 2019. Mielotoksisitas akibat kemoterapi pada pasien kanker padat: Tinjauan pustaka. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 31(2):123-130.
- Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. 2018. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*. 14(10): 576-590.

- Gao Y, Li X, Wang Y, Zhang Y. 2023. Chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors: Incidence and management. *Cancer Management and Research*.15:123-132.
- Gural A, Pajić-Lijaković I, Barshtein G. 2025. Mechanical Stimulation of Red Blood Cells Aging: Focusing on the Microfluidics Application. *Micromachines*.16(3): 259.
- Guyton AC dan Hall JE (2021). Buku Ajar Fisiologi Medis edisi ke-13. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Gridell C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, *et al.* 2015. Non-small-cell lung cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 115009.
- Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). 2022. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer.
- Hanahan D and Weinberg RA. 2011. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 144(5): 646-674.
- Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S Jr. 2020. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 38(14):1608-1632.
- Herbst RS, Morgensztern D, Boshof C. 2018. The biology and management of Kanker Paru Bukan Sel Kecil. *Nature*. 553(7689): 446-454.
- Islami F, Torre LA, Jemal A. 2015. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 24(1):1-10.
- Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE .2016. Essential haematology (7th ed.). Wiley-Blackwell.
- Ichikawa H, Yamada T, Takeda K, Nakamura A, Okamoto I. 2023.Hematologic toxicity and tolerability of carboplatin plus paclitaxel chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 18(4): 567–575.
- Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. 2017. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *British Journal of Cancer*. 117(1):1-7.
- Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi M, Press OW, Burns LJ. 2016. Williams hematology (9th ed.). McGraw-Hill Education.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Paru. Kementerian Kesehatan RI.

- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. 2020. Robbins & Cotran Pathologic Basis
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. 2015. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in cancer patients. *Cancer*.106(10): 2258-2266.
- Lee JJ and Fry RC. 2018. The role of oxidative stress in tobacco smoke- induced lung cancer. *Toxicology Letters*. 295: 1-9.
- Liu, Wang J, Zhang L. 2021. Aging-related chronic inflammation and lung carcinogenesis: Mechanisms and therapeutic strategies. *Frontiers in Oncology*. 11. 689690.
- Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, Balducci L, Muss HB. 2018. Predicting and managing neutropenic complications in cancer patients. *Current Oncology Reports*. 20(9): 70.
- Manoralisa J, Hariadi, Hendriyono FX. 2019. Gambaran Jumlah Leukosit Jenis Pada Pasien Kanker Serviks yang Menderita Kemoterapi: 29-36.
- McCance KL and Huether SE. 2018. *Pathophysiology: The biologic basis for disease in adults and children (7th ed.)*. Elsevier
- Nabilah A, Prabowo WC, Kuncoro H. 2024. Pengaruh kemoterapi terhadap kadar hematologi pada pasien kanker payudara di RSUD dr. Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*.10(1): 54–60.
- National Center for Biotechnology Information. 2025. PubChem Compound Summary for CID 5460033, Cisplatin.
- National Center for Biotechnology Information. 2025. PubChem Compound Summary for CID 10339178, Carboplatin.
- Nemoto T, Kawashima A, Tokito T, Iijima Y, Yamamoto N. 2021.Changes in neutrofil-to-lymphocyte ratio during chemotherapy and their clinical significance in cancer patients. *Cancer Medicine*, 10(6), 1969–1978.
- NCCN. 2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 5.2021).
- Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF., *et al.* 2018. Metastatic Kanker Paru Bukan Sel Kecil: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 29(Suppl 4), iv192-iv237.
- Pope CA and Dockery DW. 2015. Health effects of fine particulate air pollution: Lines that connect. *Journal of the Air & Waste Management Association*. 56(6): 709-742.

- Pritami S, Wulandari D, Santoso H. 2022. Polutan udara dan risiko kanker paru: Tinjauan literatur. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*.10(1): 12-20.
- Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK). 2023. Pedoman diagnosis dan staging kanker paru. Kementerian Kesehatan RI.
- Rizky F, Buchari CM, Riswan M. 2024. Profil hematologi pasien kanker payudara sebelum dan setelah kemoterapi di Rumah Sakit Zainoel Abidin Banda Aceh periode tahun 2021. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medisa*. 7(2): 27–33.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. 2020. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 70(1): 7-30
- Stabile LP, Siegfried JM, Varella-Garcia M. 2017. Estrogen receptor signaling in lung cancer. *Seminars in Oncology*. 44(3): 203-209.
- Silva M, Pastorino U, Sverzellati N. 2018. Lung cancer screening with low- dose CT in Europe: Strengths and weaknesses of diverse independent screening trials. *Clinical Radiology*. 73(4): 361-369.
- Soff GA, Mones J, Khorana AA. 2024. Management of thrombocytopenia in cancer patients receiving chemotherapy. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 38(1): 1-15.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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.
- Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross, SJ., *et al.* 2019. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*.37(28): 2837–2857.
- Stayner L, Welch LS, Lemen R. 2019. The worldwide pandemic of asbestos-related diseases. *Annual Review of Public Health*. 40: 1-18.
- Tiseo M, Gelsomino F, Lombardo V, Metro G., *et al.* (2018). Italian multicenter randomized phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with or without bevacizumab as first-line treatment in advanced non-squamous non- small-cell lung cancer (GOIRC-AIFA FARM6PMFJM). *Journal of Clinical Oncology*. 36(9): 901-909.
- Torre LA, Siegel RL, Jemal A. 2016. Lung cancer statistics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 893: 1-19.

- Tortora GJ and Derrickson BH. 2017. Principles of anatomy and physiology (15th ed.). John Wiley & Sons, Inc.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB., *et al.* 2016. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of Thoracic Oncology*.11(9):1243-1260.
- EPA. 2021. A citizen's guide to radon: The guide to protecting yourself and your family from radon.
- WHO. 2020. Tobacco and its environmental impact: An overview. Geneva.WHO.
- Yu W, Zhang Y, Li X, Wang J, Liu Z. 2024. Neoadjuvant chemotherapy-induced hemoglobin decline and its clinical implications in cancer patients. *Frontiers in Oncology*, 14, 11161419.
- Zhou Y, Wang L, Zhang W. 2020. Risk factors for lung cancer in the elderly: A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 17(8): 2907.
- Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro- Sibilot, D., *et al.* 2016. Management of advanced non-small-cell lung cancer: Recent developments and future perspectives. *The Lancet Oncology*.17(9): e381–e393