

**HUBUNGAN ANTARA INDEKS BRINKMAN DAN KADAR
HEMOGLOBIN PADA PASIEN KANKER PARU DI RSUD DR. H.
ABDUL MOELOEK TAHUN 2024-2025**

(Skripsi)

Oleh

RIAN HENDRIYANA DWI IMANTA

2218011174



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**HUBUNGAN ANTARA INDEKS BRINKMAN DAN KADAR
HEMOGLOBIN PADA PASIEN KANKER PARU DI RSUD DR. H.
ABDUL MOELOEK TAHUN 2024-2025**

Oleh

RIAN HENDRIYANA DWI IMANTA

Skripsi

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

Pada

**Jurusan Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi : **HUBUNGAN ANTARA INDEKS BRINKMAN
DAN KADAR HEMOGLOBIN PADA PASIEN
KANKER PARU DI RSUD DR. H. ABDUL
MOELOEK TAHUN 2024-2025**

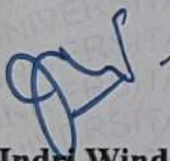
Nama Mahasiswa : **Rian Hendriyana Dwi Imanta**

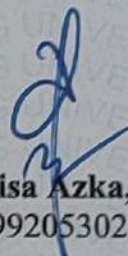
No. Pokok Mahasiswa : 2218011174

Program Studi : Pendidikan Dokter

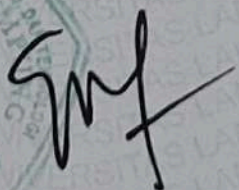
Fakultas : Kedokteran




Dr. dr. Indri Windarti, Sp.PA
NIP 197901282006042001


dr. Laiza Azka, Sp.P
NIP 199205302024062003


2. Dekan Fakultas Kedokteran

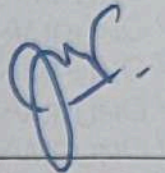

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

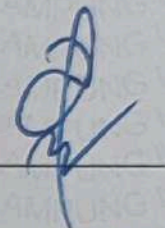
Ketua

: Dr. dr. Indri Windarti, Sp.PA



Sekretaris

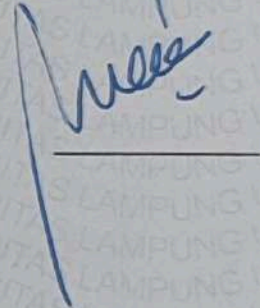
: dr. Laisa Azka, Sp.P



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: 31 Desember 2025

SURAT PERNYATAAN

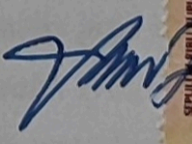
Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Rian Hendriyana Dwi Imanta
NPM : 2218011174
Program Studi : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Hubungan antara Indeks Brinkman dan Kadar Hemoglobin pada Pasien Kanker Paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2024-2025

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, 31 Desember 2025

Mahasiswa,


10000
METERAI TEMPEL
8CB4FANX248921155

Rian Hendriyana Dwi Imanta

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Magelang pada tanggal 26 Oktober 2003. Penulis merupakan anak kedua dari dua bersaudara dari pasangan Bapak Rindo dan Ibu Istianah. Penulis menempuh Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) di TK As-Salima Magelang dan lulus pada tahun 2008, Sekolah Dasar (SD) di SD Negeri 1 Kaliangkrik dan lulus pada tahun 2016, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP Negeri 1 Magelang dan lulus pada tahun 2019, serta Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMA Negeri 1 Magelang dan lulus pada tahun 2022. Penulis melanjutkan pendidikan di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN) pada tahun 2022.

Selama masa perkuliahan, penulis aktif mengembangkan diri dalam bidang pengajaran, pengorganisasian, dan pengabdian masyarakat. Penulis diberi amanah sebagai Asisten Dosen Patologi Anatomi pada periode 2023–2025. Dalam bidang akademik, penulis meraih Juara 1 *Unila Medical Olympiad* (UNIMED) di bidang Muskuloskeletal tahun 2025. Di bidang organisasi, penulis menjabat sebagai Ketua Departemen Kajian dan Syiar (Kaisar) Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tahun 2024. Penulis juga aktif sebagai *Human Resource Development (HRD) team* dan *Public Health Trainer* SCOPH di *Center for Indonesian Medical Student Activities* (CIMSA), serta dipercaya sebagai Wakil Ketua Paduan Suara Mahasiswa (PSM) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2024.

– The chapter you're learning
today is going to save someone's
life tomorrow –

SANWACANA

Alhamdulillahirrabilalamin puji syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “Hubungan antara Indeks Brinkman dan Kadar Hemoglobin pada Pasien Kanker Paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2024-2025” 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;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku 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;
6. dr. Laisa Azka, Sp. P., selaku Pembimbing Kedua, yang telah meluangkan waktu serta tenaga untuk membimbing penulis dalam setiap tahap

penyusunan skripsi ini. Dukungan, perhatian dan kehadiran yang tulus membuat penulis merasa ditemani dan dikuatkan. Penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan dan ilmu yang telah diberikan, yang akan penulis jadikan bekal dalam perjalanan hidup dan profesi ke depan;

7. dr. Andreas Infianto, 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;
8. Dr. dr. Susianti, M.Sc., selaku Dosen Pembimbing Akademik, yang telah memberikan bimbingan, arahan, saran, motivasi, serta ilmu pengetahuan selama masa studi.
9. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan;
10. Terima kasih kepada diri penulis sendiri, yang telah bertahan, belajar, dan terus melangkah meskipun merasa lelah. Terima kasih karena memilih untuk terus berusaha, tidak menyerah, dan menyelesaikan proses ini sampai akhir.
11. Kedua orang tua penulis, Ayah dan Ibu tercinta yang senantiasa mendoakan, memberikan kasih sayang dan seluruh pengorbanan sehingga Rian bisa tiba di titik ini. Terima kasih banyak Ayah dan Ibu semoga Allah senantiasa mengumpulkan kita baik di dunia-Nya maupun di Jannah-Nya.
12. Saudara kandung penulis, Rinisti Ekaningrum yang telah tumbuh bersama, jatuh bangun, dan selalu memberikan dukungan serta motivasi dalam setiap fase yang dilalui. Terima kasih atas kesabaran, perhatian, dan ketulusan yang sering kali tidak terucap, namun selalu terasa dan menguatkan. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Raden Mulia, selaku kakak ipar, atas kehadiran, kebaikan, dan dukungan yang diberikan dengan tulus.
13. Keluarga besar Patologi Anatomi, beserta rekan dan senior Asisten Dosen Patologi Anatomi periode 2023–2025, atas bimbingan, ilmu, serta pengalaman berharga selama proses pembelajaran;

14. Rekan-rekan penulis dalam kepengurusan FSI Ibnu Sina FK Unila, Adin Fathir, Adin Ilyas, Yunda Fathimah, Raisa, Fad, Hisyam, Fadhil, Nashwa, Wildan, Daffa, Haekal, dan Pandya, yang telah kebersamai penulis selama menjalankan peran sebagai pengurus organisasi;
15. Teman-teman penulis dari CSL 20, Wildan, Daffa, Fadhil, Amanda, Shinta, Sabila, Ratu, dan Fitri, atas kebersamaan, canda, serta momen berharga yang telah dilalui bersama;
16. Teman-teman penulis dari DPA 24 (VERTEB24), Adin Haikal, Yunda Zifa, Nashwa, Rafi, Arron, Amar, Zahrah, Amelia, Salma, Putri, Natasya, dan Syaza yang telah menjadikan perjalanan ini berkesan dan tak terlupakan;
17. Teman-teman penulis dari DPA 12 (12ANVIER), Yunda Eden, Vindya, Nadia, Naila, Alya, Clau, Aurel, Kia, Siwi, Dzaki, Dika, dan JS, sebagai keluarga kecil penulis selama perkuliahan, yang menjadi tempat berbagi dan bertumbuh bersama;
18. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih untuk segala memori indahnyanya selama 7 semester ini. Semoga perjuangan yang sudah kita lalui dapat membantu kita menjadi dokter yang profesional;
19. 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, 31 Desember 2025

Penulis

Rian Hendriyana Dwi Imanta

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN BRINKMAN INDEX AND HEMOGLOBIN LEVELS IN LUNG CANCER PATIENTS AT DR. H. ABDUL MOELOEK HOSPITAL IN 2024-2025

By

RIAN HENDRIYANA DWI IMANTA

Background: Cigarette smoke exposure causes hypoxia through carboxyhemoglobin formation, which can increase hemoglobin levels as a compensatory response. Conversely, lung cancer triggers chronic inflammation that decreases hemoglobin. Based on these conditions, this study aims to assess the relationship between the Brinkman Index and hemoglobin levels in lung cancer patients at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital.

Methods: This study is an observational analytical research with a cross-sectional design using secondary medical record data. The sample consisted of 108 primary lung cancer patients selected by purposive sampling from medical records at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital for the period 2024-2025. Brinkman Index data (mild, moderate, severe) and hemoglobin levels (normal, mild anemia, moderate anemia, severe anemia) were analyzed with univariate and bivariate approaches, with the Chi-square test applied at a 95% confidence level.

Results: The distribution of Brinkman Index in lung cancer patient is dominated by the severe category (47.2%), and hemoglobin levels were dominated by moderate anemia (37.0%). The Chi-square test results showed no significant relationship between the Brinkman Index and hemoglobin levels ($p = 0.674$).

Conclusions: : There is no significant relationship between the Brinkman Index and hemoglobin levels in lung cancer patients at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital.

Keywords: Lung Cancer, Brinkman Index, Hemoglobin, Smoking, Anemia

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA INDEKS BRINKMAN DAN KADAR HEMOGLOBIN PADA PASIEN KANKER PARU DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK TAHUN 2024-2025

Oleh

RIAN HENDRIYANA DWI IMANTA

Latar Belakang: Paparan asap rokok menyebabkan hipoksia melalui pembentukan karboksihemoglobin sehingga dapat meningkatkan kadar hemoglobin sebagai respon kompensasi. Disisi lain, kanker paru memicu inflamasi kronik yang menurunkan hemoglobin. Berdasarkan kondisi tersebut, penelitian ini bertujuan menilai hubungan antara Indeks Brinkman dan kadar hemoglobin pada pasien kanker paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Metode: Penelitian analitik observasional dengan desain *cross-sectional*. Menggunakan data sekunder rekam medis. Sampel berjumlah 108 pasien kanker paru primer yang dipilih secara *purposive sampling* dari rekam medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024-2025. Data Indeks Brinkman (ringan, sedang, berat) dan kadar hemoglobin (normal, anemia ringan, sedang, berat) dianalisis secara univariat dan bivariat menggunakan uji *Chi-square* dengan tingkat kepercayaan 95%.

Hasil: Distribusi Indeks Brinkman pada pasien kanker paru didominasi kategori berat (47,2%) dan hemoglobin didominasi anemia sedang (37,0%). Hasil uji *Chi-square* menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara Indeks Brinkman dan kadar hemoglobin ($p = 0,674$).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan bermakna antara Indeks Brinkman dan kadar hemoglobin pada pasien kanker paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Kata Kunci: Kanker Paru, Indeks Brinkman, Hemoglobin, Merokok, Anemia

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	5
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat	5
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Struktur Paru	7
2.1.1 Anatomi	7
2.1.2 Fisiologi	10
2.1.3 Histologi.....	12
2.2 Kanker Paru	16
2.2.1 Definisi.....	16
2.2.2 Epidemiologi.....	16
2.2.3 Faktor Risiko.....	19
2.2.4 Klasifikasi Histopatologis.....	28
2.2.5 Stadium Kanker Paru	34
2.2.6 Mekanisme Patogenesis dan Metastasis	36
2.2.7 Manifestasi Klinis	37
2.2.8 Prognosis dan Kelangsungan Hidup	38
2.3 Merokok sebagai Faktor Risiko Kanker Paru	38
2.3.1 Prevalensi Merokok	38
2.3.2 Kandungan Karsinogenik dan Mekanisme Karsinogenesis....	39
2.3.3 Konsep <i>Field Cancerization & Residual Risk</i>	40
2.3.4 Indeks Brinkman sebagai Alat Ukur Paparan Merokok	41
2.4 Kadar Hemoglobin dan Sistem Hematologi	42

2.4.1 Struktur, Fungsi, dan Regulasi Hb.....	42
2.4.2 Proses Eritropoiesis dan Peran EPO	43
2.4.3 Faktor yang Mempengaruhi Produksi Hb.....	44
2.4.4 Efek Merokok terhadap Kadar Hb.....	45
2.4.5 Perbedaan Kadar Hb pada Perokok Aktif, Pasif, dan Non- perokok.....	46
2.5 Mekanisme Anemia pada Kanker Paru.....	47
2.5.1 Definisi dan Klasifikasi Anemia.....	47
2.5.2 Patofisiologi Anemia pada Kanker Paru.....	49
2.5.3 Pengaruh Terapi Kanker terhadap Hematopoiesis.....	50
2.5.4 Kaitan Antara Anemia dan Prognosis Kanker Paru.....	50
2.5.5 Diagnosis dan Interpretasi Kadar Hemoglobin.....	51
2.6 Kerangka Teori	52
2.7 Kerangka Konsep.....	53
2.8 Hipotesis Penelitian	53
BAB III METODE PENELITIAN	54
3.1 Metode Penelitian	54
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	54
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	54
3.3.1 Populasi Penelitian.....	54
3.3.2 Sampel Penelitian	55
3.4 Kriteria Sampel	56
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	56
3.4.2 Kriteria Eksklusi	56
3.5 Identifikasi Variabel Penelitian.....	56
3.5.1 Variabel Bebas (<i>independent variable</i>)	56
3.5.2 Variabel Terikat (<i>dependent variable</i>).....	57
3.6 Definisi Operasional	57
3.7 Instrumen, dan Bahan Penelitian	57
3.7.1 Instrumen Penelitian	57
3.7.2 Bahan Penelitian	58
3.8 Prosedur dan Alur Penelitian	58
3.8.1 Prosedur Penelitian	58
3.8.2 Alur Penelitian	59
3.9 Manajemen Data	60
3.9.1 Sumber Data	60
3.9.2 Analisis Data.....	60
3.10 Etika Penelitian	62
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	63
4.1 Hasil Penelitian	63
4.1.1 Gambaran Umum Penelitian.....	63
4.1.2 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian Kanker Paru	63
4.1.3 Analisis Univariat	64
4.1.4 Analisis Bivariat	65
4.2 Pembahasan.....	67

4.2.1 Analisis Univariat	67
4.2.2 Analisis Bivariat	73
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	75
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	76
5.2.1 Bagi Masyarakat	76
5.2.2 Bagi Peneliti Selanjutnya.....	77
5.2.3 Bagi Tenaga Kesehatan	77
DAFTAR PUSTAKA	78
LAMPIRAN	84

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Jumlah kasus & kematian kanker	16
Tabel 2.2 Data 10 kanker terbesar di Indonesia	18
Tabel 2.3 Tumor Primer (T)	34
Tabel 2.4 Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)	35
Tabel 2.5 Metastasis (M)	35
Tabel 2.6 Kategori Indeks Brinkman	41
Tabel 2.7 Klasifikasi Derajat Anemia	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Pembagian Lobus Paru	7
Gambar 2.2 Pembagian Segmen Paru	8
Gambar 2.3 Anatomi Paru Manusia	9
Gambar 2.4 Molekul oksihemoglobin dan deoksihemoglobin.....	11
Gambar 2.5 Bronkus Intrapulmonal	12
Gambar 2.6 Bronkiolus Terminalis	13
Gambar 2.7 Bronkiolus respiratoris, duktus alveolaris, dan alveoli paru.....	14
Gambar 2.8 Dinding alveolus	14
Gambar 2.9 Data Sebaran Kanker	17
Gambar 2.10 Kanker Paru Sel Kecil (KPSK).....	29
Gambar 2.11 Adenokarsinoma pola solid	31
Gambar 2.12 Adenokarsinoma pola mikropapilar	31
Gambar 2.13 Adenokarsinoma pola kribriiform	31
Gambar 2.14 Karsinoma Sel Skuamosa	32
Gambar 2.15 Karsinoma sel besar	33
Gambar 2.16 Pengelompokan Stadium Kanker Paru	35
Gambar 2.17 Metastasis Kanker Paru	36
Gambar 2.18 Prevalensi perokok aktif di Indonesia.....	39
Gambar 2.19 Struktur Hemoglobin	42
Gambar 2.20 Produksi Eritropoietin (EPO)	44
Gambar 2.21 Klasifikasi Anemia	48

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Surat Izin Pra-Survey FK Unila.....	85
Lampiran 2 Surat Izin Pra-Survey RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	86
Lampiran 3 Surat Izin Penelitian FK Unila.....	87
Lampiran 4 Surat Izin Penelitian RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	88
Lampiran 5 Surat Keterangan Layak Etik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	89
Lampiran 6 Proses Pengambilan Data di RSUD Dr.H. Abdul Moeloek	90
Lampiran 7 Borang Pengumpulan Data	93
Lampiran 8 Analisis Data Penelitian.....	97

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker paru merupakan salah satu jenis kanker dengan angka kejadian dan kematian tertinggi di dunia. Menurut data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) 2022, kanker paru menempati urutan pertama sebagai penyebab kematian akibat kanker pada pria dan urutan kedua pada wanita, dengan estimasi 2,48 juta kasus baru dan 1,81 juta kematian secara global (Sung *et al.*, 2024). Di Indonesia, kanker paru juga menjadi masalah kesehatan yang serius, dengan prevalensi yang terus meningkat setiap tahunnya. Jumlah kasus kanker paru dalam lima tahun (2018-2022) di Indonesia mencapai 38.904 kasus atau 9,5% dari total kasus kanker. Jumlah kasus ini menjadi nomor 2 tertinggi setelah kanker payudara (Ferlay *et al.*, 2024). Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa kanker paru merupakan salah satu dari lima jenis kanker paling umum di Indonesia, dengan angka kejadian yang signifikan (Kemenkes RI, 2024).

Tren global menunjukkan peningkatan insidensi kanker paru seiring perubahan gaya hidup masyarakat, terutama peningkatan prevalensi merokok. Selain itu, keterlambatan diagnosis akibat gejala yang tidak spesifik menyebabkan sebagian besar pasien baru diketahui mengidap kanker paru saat sudah berada pada stadium lanjut (Prabhakar *et al.*, 2018). Mayoritas pasien di kawasan Asia terdiagnosis pada stadium lanjut akibat rendahnya deteksi dini dan biaya skrining yang tinggi. Hal ini berdampak langsung pada buruknya prognosis dan meningkatnya beban biaya perawatan kanker paru secara keseluruhan (Allehebi *et al.*, 2024).

Faktor risiko utama kanker paru adalah kebiasaan merokok, yang berkontribusi terhadap sekitar 85% kasus kanker paru (WHO, 2023). Rokok mengandung lebih dari 7.000 bahan kimia, di mana setidaknya 70 di antaranya bersifat karsinogenik (CDC, 2025). Paparan asap rokok jangka panjang, baik sebagai perokok aktif maupun pasif, telah terbukti secara ilmiah dapat menyebabkan kerusakan kronis pada epitel saluran napas, perubahan genetik seluler, dan pada akhirnya memicu proses karsinogenesis yang berujung pada kanker paru (American Cancer Society, 2024).

Perokok aktif dan individu yang baru berhenti merokok menyumbang hampir 90% dari seluruh kasus kanker paru. Frekuensi kejadian penyakit memperlihatkan hubungan yang mendekati linear dengan jumlah kotak rokok yang dihisap per tahun. Risiko perokok berat dapat meningkat hingga 60 kali lipat dibandingkan individu yang tidak merokok. Namun, karena hanya sekitar 11% perokok berat yang akhirnya menderita kanker paru, faktor predisposisi lain diduga turut berperan dalam patogenesis penyakit (Kumar *et al.*, 2017).

Tingkat paparan terhadap rokok dapat dinilai melalui Indeks Brinkman, yaitu hasil perkalian jumlah batang rokok yang dikonsumsi per hari dengan durasi merokok dalam tahun. Indeks ini memungkinkan penentuan derajat kebiasaan merokok menjadi kategori ringan, sedang, atau berat. Indeks Brinkman terbukti memiliki keterkaitan signifikan dengan kejadian kanker paru, karena sebagian besar pasien kanker paru termasuk dalam kelompok dengan Indeks Brinkman berat (Aktalina, 2019).

Kebiasaan merokok tidak hanya meningkatkan risiko kanker paru, tetapi juga memengaruhi sistem hematologi, terutama kadar hemoglobin (Hb). Asap rokok mengandung karbon monoksida (CO) yang berikatan dengan hemoglobin 200–300 kali lebih kuat daripada oksigen, membentuk karboksihemoglobin (COHb) yang mengganggu pengangkutan oksigen dan menggeser kurva disosiasi hemoglobin ke kiri, sehingga menyebabkan hipoksia jaringan meskipun tekanan parsial oksigen arteri (PaO_2) normal

(Patel *et al.*, 2024). Sebagai respons kompensasi terhadap hipoksia kronis ini, tubuh mengaktifkan faktor penginduksi hipoksia (HIF-2), yang meningkatkan produksi eritropoietin (EPO) dan penyerapan zat besi, sehingga mendorong eritropoiesis dan meningkatkan kadar hemoglobin (Sharafi *et al.*, 2025).

Hubungan antara kebiasaan merokok dan kadar hemoglobin masih belum sepenuhnya konsisten. Sebuah penelitian yang dilakukan pada pendonor darah menunjukkan bahwa meskipun kadar hemoglobin cenderung meningkat pada perokok berat, tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara derajat merokok berdasarkan Indeks Brinkman dengan kadar hemoglobin. Akan tetapi, penelitian tersebut dilakukan pada subjek sehat, bukan pada pasien dengan kondisi patologis seperti kanker paru (Amelia *et al.*, 2016).

Pasien kanker paru memiliki risiko tinggi mengalami anemia dengan etiologi multifaktorial. Secara patofisiologis, anemia pada kondisi ini dapat disebabkan oleh infiltrasi sumsum tulang oleh sel neoplasma yang mengganggu proses eritropoiesis normal. Selain itu, peradangan kronis sistemik yang diinduksi oleh kanker menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi, yang selanjutnya mengganggu homeostasis zat besi dan menekan respons eritropoietin. Faktor iatrogenik seperti efek mielosupresif dari kemoterapi atau radioterapi juga berkontribusi secara signifikan. Di antara faktor-faktor yang berkaitan dengan pasien, kekurangan nutrisi merupakan faktor lain, karena kakeksia kanker dan asupan nutrisi yang buruk dapat mengakibatkan kekurangan unsur-unsur penting untuk eritropoiesis seperti zat besi, vitamin B12, dan folat (Miglietta *et al.*, 2025). Riwayat merokok jangka panjang justru dapat menimbulkan efek berlawanan berupa peningkatan hemoglobin melalui mekanisme kompensasi eritrositosis. Perbedaan arah pengaruh ini menjadikan penting untuk menilai apakah beban paparan rokok yang dihitung menggunakan Indeks Brinkman berkorelasi dengan kadar hemoglobin pada pasien kanker paru. Hal ini

dapat merepresentasikan antara dampak penyakit dan pengaruh fisiologis dari kebiasaan merokok.

Menurut data dari Badan Pusat Statistik Lampung, prevalensi merokok di provinsi Lampung mencapai 33,84%, yang menempatkan Lampung pada urutan pertama perokok aktif di Indonesia (BPS Lampung, 2024). Meskipun kebiasaan merokok telah lama diidentifikasi sebagai faktor risiko utama kanker paru, hingga kini belum tersedia data lokal yang mengevaluasi hubungan antara tingkat kebiasaan merokok yang diukur melalui Indeks Brinkman dengan kadar hemoglobin pada pasien kanker paru. Ketiadaan data ini menunjukkan adanya kesenjangan dalam pemantauan klinis dan dokumentasi status hematologis pada pasien kanker paru yang memiliki riwayat merokok.

Penelitian ini dilakukan untuk menjawab kesenjangan pengetahuan terkait hubungan antara Indeks Brinkman sebagai representasi beban merokok dan kadar hemoglobin pada pasien kanker paru. Hasil yang diperoleh diharapkan memperluas pemahaman mengenai bagaimana kebiasaan merokok memengaruhi parameter hematologi. Informasi tersebut dapat dimanfaatkan dalam konteks klinis, akademis, maupun edukasi masyarakat, khususnya untuk menunjukkan bahwa dampak merokok tidak hanya berkaitan dengan kanker, tetapi juga melibatkan perubahan hemoglobin dan respons fisiologis tubuh.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara indeks brinkman dan kadar hemoglobin pada pasien kanker paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek 2024-2025?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara Indeks Brinkman dan kadar hemoglobin pada pasien kanker paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek 2024-2025.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi nilai Indeks Brinkman pada pasien kanker paru.
2. Mengetahui distribusi kadar hemoglobin pada pasien kanker paru.
3. Menganalisis hubungan antara nilai Indeks Brinkman dan kadar hemoglobin pada pasien kanker paru.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan peneliti mengenai hubungan antara riwayat merokok yang diukur melalui Indeks Brinkman dan kadar hemoglobin pada pasien kanker paru.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan meningkatkan pemahaman masyarakat, terutama perokok, mengenai dampak kebiasaan merokok terhadap kadar hemoglobin serta hubungannya dengan risiko terjadinya kanker paru.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek dalam pemantauan klinis terhadap kadar hemoglobin pada pasien perokok dengan kanker paru, serta

memperkuat dokumentasi dan pencatatan rekam medis terkait kebiasaan merokok.

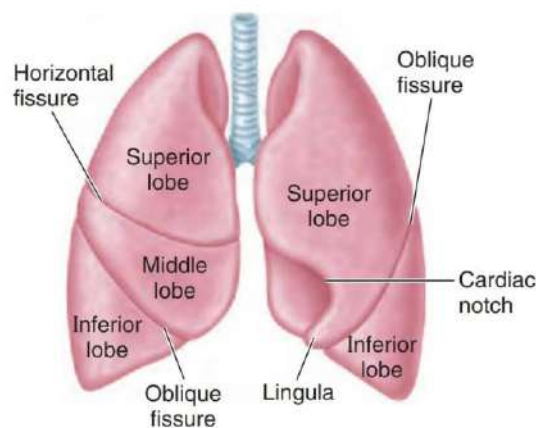
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Struktur Paru

2.1.1 Anatomi

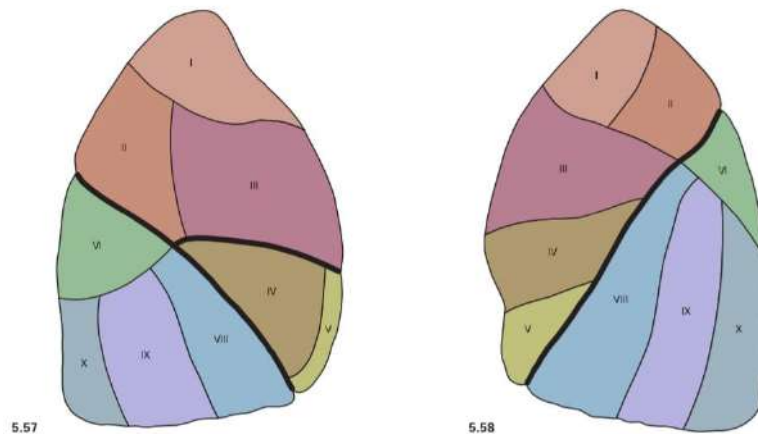
Paru merupakan organ vital sistem pernapasan yang terletak di dalam rongga toraks kanan dan kiri, dibatasi oleh tulang rusuk, diafragma di bagian inferior, dan mediastinum di bagian medial. Kedua paru dibungkus oleh pleura, yaitu membran serosa yang terdiri dari pleura viseral yang menempel langsung pada permukaan paru, dan pleura parietal yang melapisi dinding toraks, diafragma, serta mediastinum. Di antara kedua lapisan pleura terdapat rongga pleura yang berisi sedikit cairan pleura untuk mengurangi gesekan saat respirasi (Paulsen & Waschke, 2017; Standring, 2021).



Gambar 2.1 Pembagian Lobus Paru
(Moore *et al.*, 2018).

Paru kanan terdiri dari tiga lobus, yaitu lobus superior, lobus medius, dan lobus inferior, yang dipisahkan oleh fissura horizontal dan fissura

oblik. Paru kiri hanya memiliki dua lobus, yaitu lobus superior dan lobus inferior, yang dipisahkan oleh fissura oblik. Paru kiri tidak memiliki lobus medius, tetapi terdapat struktur yang disebut lingula pada lobus superior sebagai analog lobus medius paru kanan (Standring, 2021).

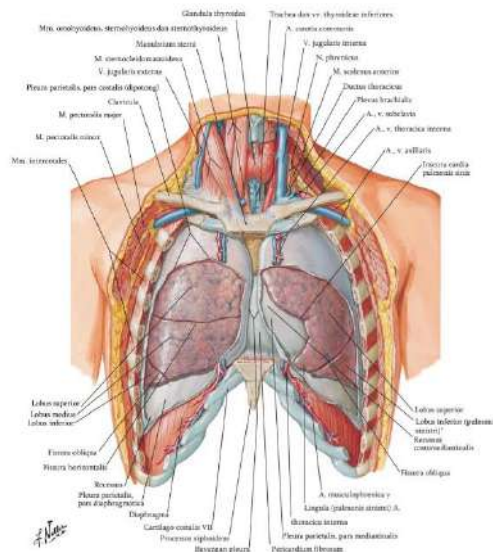


Gambar 2.2 Pembagian Segmen Paru
(Paulsen and Waschke, 2017)

Paru kanan dibagi menjadi tiga lobus, yaitu lobus superior, lobus medius, dan lobus inferior, yang masing-masing terbagi lagi menjadi beberapa segmen bronkopulmonalis. Lobus superior terdiri dari *Segmentum apicale* (SI), *Segmentum posterius* (SII), dan *Segmentum anterius* (SIII). Lobus medius terdiri dari *Segmentum laterale* (SIV) dan *Segmentum mediale* (SV). Lobus inferior mencakup *Segmentum superius* (SVI), *Segmentum basale mediale* atau *cardiacum* (SVII), *Segmentum basale anterius* (SVIII), *Segmentum basale laterale* (SIX), serta *Segmentum basale posterius* (SX) (Paulsen & Waschke, 2017).

Paru kiri dibagi menjadi dua lobus, yaitu lobus superior dan lobus inferior. Lobus superior terdiri dari *Segmentum apicoposterius* (SI + SII), *Segmentum anterius* (SIII), *Segmentum lingulare superius* (SIV), dan *Segmentum lingulare inferius* (SV). Lobus inferior terdiri dari

Segmentum superius (SVI), *Segmentum basale anterius* (SVIII), *Segmentum basale laterale* (SIX), dan *Segmentum basale posterius* (SX). Pembagian ini penting secara klinis, karena penyakit paru, termasuk kanker paru, sering menyebar mengikuti pola segmental, dan pengetahuan ini membantu dalam interpretasi pencitraan maupun perencanaan pembedahan toraks (Paulsen & Waschke, 2017).



Gambar 2.3 Anatomi Paru Manusia
(Netter, 2018)

Setiap paru memiliki apex pulmonis, yaitu bagian puncak yang menonjol melewati batas atas klavikula, dan basis pulmonis, yaitu bagian bawah paru yang berbentuk cekung mengikuti kontur diafragma. Permukaan paru dibagi menjadi tiga, yaitu:

- A. Permukaan kostalis, menghadap ke tulang rusuk dan mengikuti lengkung dinding toraks.
- B. Permukaan mediastinal, menghadap ke jantung dan mediastinum, berisi hilum pulmonis sebagai pintu masuk/keluar bronkus, pembuluh darah, pembuluh limfe, dan saraf.
- C. Permukaan diafragmatik, beristirahat di atas diafragma dan berbentuk cembung ke bawah (Paulsen & Waschke, 2017).

Hilum pulmonis pada kedua paru berisi struktur yang membentuk akar paru (*root of the lung*), yaitu bronkus utama, arteri pulmonalis, vena pulmonalis, pembuluh limfatik, dan saraf. Pada paru kanan, bronkus utama berada di atas arteri pulmonalis (*eparterial bronchus*), sedangkan pada paru kiri, arteri pulmonalis terletak di atas bronkus utama (*hyperarterial bronchus*) (Moore *et al.*, 2018).

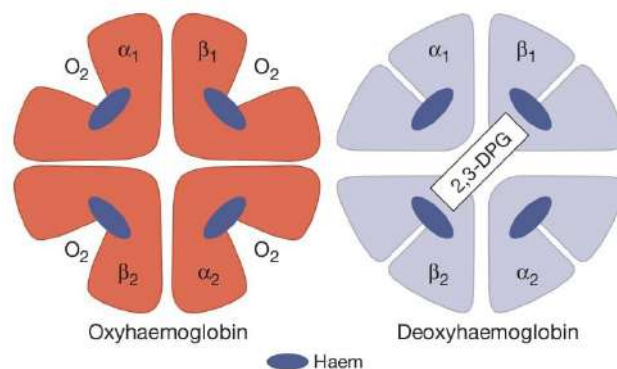
2.1.2 Fisiologi

Pernapasan merupakan proses fisiologis yang bertujuan mempertahankan homeostasis melalui suplai oksigen (O_2) untuk kebutuhan metabolisme dan eliminasi karbon dioksida (CO_2) sebagai produk akhir metabolisme sel. Proses ini mencakup tiga tahapan utama, yaitu ventilasi pulmoner, pertukaran gas di alveoli (difusi), dan transportasi gas dalam sirkulasi sistemik (perfusi) (Guyton & Hall, 2021; Sherwood, 2018).

Ventilasi pulmoner adalah pergerakan udara masuk dan keluar paru yang terjadi akibat perbedaan tekanan antara atmosfer dan alveoli, sesuai dengan prinsip *Boyle's law* yang menyatakan bahwa pada suhu konstan, tekanan gas berbanding terbalik dengan volumenya. Pada fase inspirasi, kontraksi diafragma dan otot interkostalis eksternal menyebabkan peningkatan volume rongga toraks sehingga menurunkan tekanan intraalveolar di bawah tekanan atmosfer, memungkinkan udara masuk ke paru. Fase ekspirasi pada keadaan normal bersifat pasif akibat *recoil* elastik jaringan paru dan dinding toraks, sedangkan pada ekspirasi paksa melibatkan kontraksi otot interkostalis internal dan otot-otot dinding abdomen (Sherwood, 2018).

Pertukaran gas alveolar berlangsung melalui proses difusi pasif melintasi membran respirasi sesuai *Fick's law*, di mana laju difusi sebanding dengan luas permukaan dan gradien tekanan parsial, serta

berbanding terbalik dengan ketebalan membran. Gradien tekanan parsial O_2 antara alveoli ($PO_2 \approx 100$ mmHg) dan darah vena pulmonalis ($PO_2 \approx 40$ mmHg) memfasilitasi difusi O_2 ke kapiler paru. Sebaliknya, gradien tekanan parsial CO_2 antara darah vena pulmonalis ($PCO_2 \approx 45$ mmHg) dan alveoli ($PCO_2 \approx 40$ mmHg) memungkinkan difusi CO_2 ke udara alveolar untuk diekskresikan. Efektivitas pertukaran gas ditentukan oleh keseimbangan ventilasi-perfusi (V/Q ratio) serta integritas permukaan alveolar (Guyton & Hall, 2021).



Gambar 2.4 Molekul oksihemoglobin dan deoksihemoglobin
(Hoffbrand *et al.*, 2020)

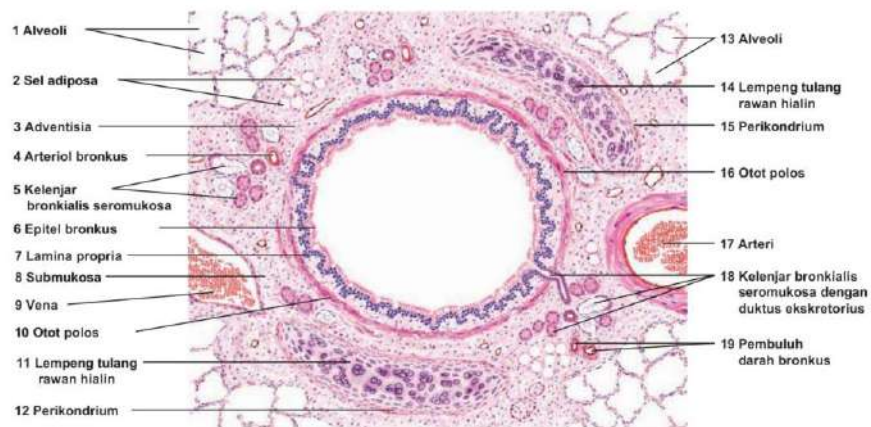
Transportasi gas dalam darah terutama dilakukan oleh hemoglobin (Hb) di dalam eritrosit. Sekitar 98% O_2 diangkut dalam bentuk oksihemoglobin, sedangkan sisanya terlarut dalam plasma. Karbon dioksida diangkut dalam bentuk terlarut, sebagai bikarbonat (HCO_3^-), atau terikat pada Hb sebagai karbaminohemoglobin. Hubungan antara tekanan parsial oksigen (PO_2) dan saturasi Hb digambarkan oleh kurva disosiasi oksigen-Hb, yang sifatnya sigmoid. Posisi kurva ini dapat bergeser ke kanan atau kiri dipengaruhi oleh perubahan pH (efek Bohr), suhu, tekanan parsial CO_2 , serta konsentrasi 2,3-bifosfoglisarat (2,3-BPG) (Sherwood, 2018).

Regulasi pernapasan diatur oleh pusat pernapasan di medula oblongata dan pons yang menerima input dari kemoreseptor pusat, yang sensitif terhadap perubahan PCO_2 dan pH cairan serebrospinal,

serta kemoreseptor perifer pada badan karotis dan badan aorta, yang responsif terhadap perubahan PO_2 , PCO_2 , dan pH darah arteri. Mekanisme ini memungkinkan penyesuaian ventilasi paru secara dinamis sesuai kebutuhan metabolik tubuh, baik dalam keadaan istirahat maupun aktivitas fisik (Guyton & Hall, 2021).

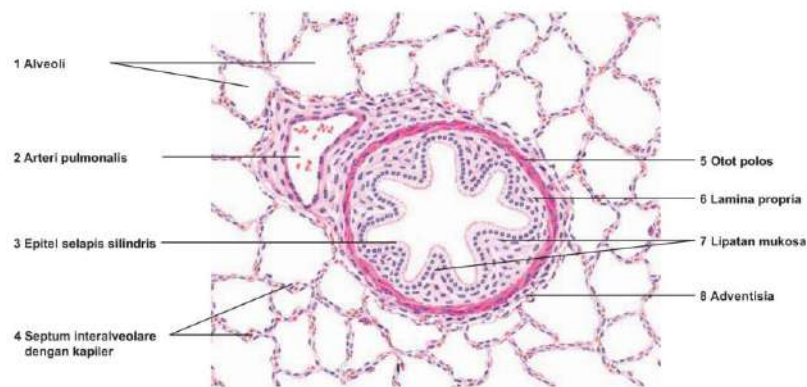
2.1.3 Histologi

Paru sebagai organ utama dalam sistem respirasi tersusun atas jaringan yang menunjukkan spesialisasi struktural pada setiap tingkat percabangan saluran napasnya. Struktur histologis paru tidak hanya mendukung fungsi konduksi dan pertukaran gas, tetapi juga mempertahankan integritas mukosa terhadap partikel asing, mikroorganisme, dan variasi tekanan selama siklus pernapasan. Trakea bercabang diluar paru dan membentuk bronkus primer atau bronkus ekstrapulmoner. Bronkus ekstrapulmonal memasuki hilus paru dan bercabang lebih lanjut menjadi bronkus intrapulmonal, yang secara bertahap menurun diameternya hingga membentuk bronkiolus, bronkiolus terminalis, dan akhirnya alveolus sebagai unit pertukaran gas utama (Eroschenko, 2018).



Gambar 2.5 Bronkus Intrapulmonal
(Eroschenko, 2018)

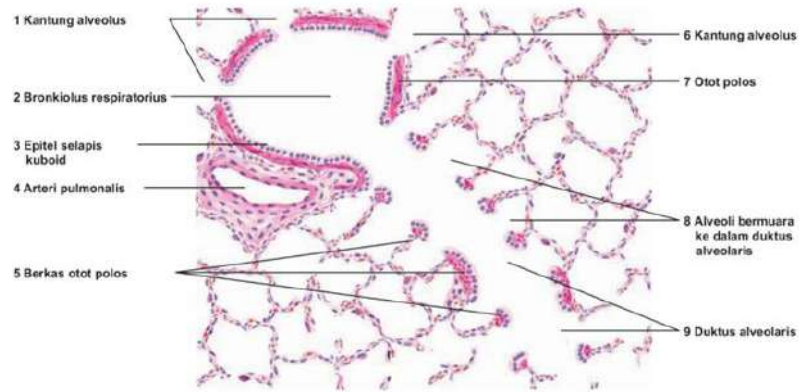
Pada tingkat histologis, saluran konduktif besar seperti bronkus dilapisi oleh epitel kolumnar bersilia pseudostratifikasi dengan sel goblet yang mensekresikan mukus. Mukosa bronkus ini disokong oleh lamina propria yang mengandung jaringan ikat longgar dan infiltrasi limfoid. Di bawahnya, terdapat lapisan submukosa dengan kelenjar seromukosa serta lempeng kartilago hialin yang mempertahankan struktur lumen agar tetap terbuka. Keberadaan jaringan kartilago yang tidak teratur merupakan ciri khas histologis bronkus besar, dan akan berkurang seiring dengan semakin distalnya cabang saluran napas. Epitel bronkus besar juga menunjukkan aktivitas pembersihan mukosilier yang aktif, mempertahankan sterilitas relatif udara yang masuk ke dalam paru (Eroschenko, 2018; Mescher, 2018).



Gambar 2.6 Bronkiolus Terminalis
(Eroschenko, 2018)

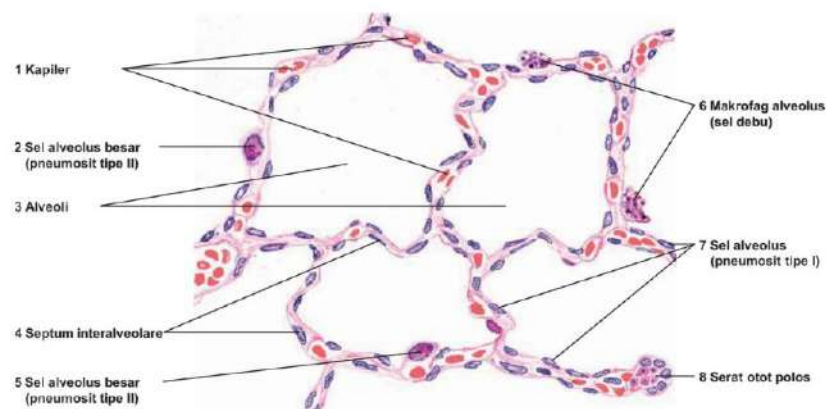
Setelah bronkus segmentalis, saluran udara berkembang menjadi bronkiolus, saluran dengan diameter kurang dari 1 mm dan tanpa kartilago. Di sini, terjadi transisi epitel menjadi kolumnar sederhana bersilia, kemudian kuboid bersilia pada bronkiolus terminalis. Sel goblet menghilang dan digantikan oleh sel Clara (*club cells*), yang memiliki fungsi protektif melalui sekresi komponen surfaktan, enzim detoksifikasi, serta protein antimikroba. Dinding bronkiolus didukung oleh lapisan otot polos sirkular yang memainkan peran penting dalam

mengatur aliran udara dan merupakan target utama pada reaksi bronkospastik seperti asma (Mescher, 2018).



Gambar 2.7 Bronkiolus respiratorius, duktus alveolaris, dan alveoli paru (Eroschenko, 2018)

Zona respiratori diawali oleh bronkiolus respiratorius, yang ditandai oleh dinding yang mulai ditembus oleh muara alveolus. Struktur ini kemudian berlanjut ke duktus alveolaris, yaitu saluran yang hampir seluruh permukaannya terdiri atas rangkaian mulut alveolus. Di antara alveolus terdapat jaringan elastik dan serabut otot polos tipis yang berperan sebagai sfingter alveolar. Perubahan histologis dari bronkiolus respiratorius menuju duktus alveolaris menggambarkan transisi dari fungsi konduktif ke fungsi pertukaran gas yang dominan (Eroschenko, 2018; Mescher, 2018).



Gambar 2.8 Dinding alveolus (Eroschenko, 2018)

Alveolus merupakan struktur terminal dan fungsional utama paru yang menjadi tempat berlangsungnya difusi oksigen dan karbon dioksida. Dinding alveolus dilapisi oleh dua jenis sel epitel utama, yaitu pneumosit tipe I dan tipe II. Pneumosit tipe I merupakan sel epitel pipih yang sangat tipis, memungkinkan difusi gas secara efisien karena membentuk sebagian besar permukaan alveolus. Sedangkan pneumosit tipe II berbentuk kuboid dan berfungsi dalam produksi surfaktan atau zat lipoprotein yang berperan menurunkan tegangan permukaan alveolus, menjaga stabilitas volume alveolus, dan mencegah kolaps saat ekspirasi. Di dalam sitoplasma pneumosit tipe II, terdapat badan lamelar yang menyimpan surfaktan sebelum disekresikan ke permukaan alveolus (Eroschenko, 2018; Mescher, 2018).

Makrofag alveolar atau *dust cells* berada di dalam lumen alveolus dan berperan dalam pertahanan imun non-spesifik dengan cara melakukan fagositosis terhadap partikel debu, mikroorganisme, serta eritrosit yang keluar dari kapiler. Alveolus satu dan lainnya dipisahkan oleh septum interalveolar berupa jaringan ikat tipis yang berisi serat elastik dan kapiler kontinu. Struktur ini merupakan lokasi terbentuknya *blood-air barrier*, yaitu pertemuan antara udara dan darah yang tersusun atas pneumosit tipe I, lamina basal, dan endotel kapiler. Sawar tersebut memiliki ketebalan sangat minimal ($\pm 0,1-1,5 \mu\text{m}$), sehingga proses pertukaran gas dapat berlangsung optimal. Pada dinding antar alveolus juga terdapat pori Kohn yang berfungsi memfasilitasi ventilasi kolateral dan distribusi surfaktan, terutama ketika saluran udara utama mengalami obstruksi (Eroschenko, 2018; Mescher, 2018).

2.2 Kanker Paru

2.2.1 Definisi

Kanker paru adalah keganasan yang berasal dari jaringan epitel saluran napas dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di dunia. Kanker paru mencakup semua penyakit keganasan di paru yang berasal dari paru (primer). Dalam pengertian klinis, yang dimaksud dengan kanker paru primer adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus (karsinoma bronkus/bronchogenic carcinoma) (Kemenkes RI, 2023).

2.2.2 Epidemiologi

Menurut data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) 2022, kanker paru menempati urutan pertama sebagai penyebab kematian akibat kanker pada pria dan urutan kedua pada wanita, dengan estimasi 2,48 juta kasus baru dan 1,81 juta kematian secara global (Sung *et al.*, 2024).

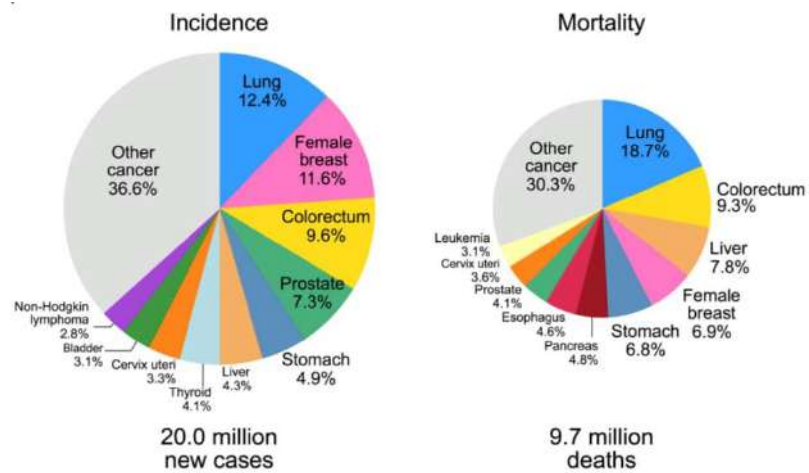
Tabel 2.1 Jumlah kasus & kematian kanker

Jenis Kanker	Insidensi			Mortalitas		
	Peringkat	Kasus Baru	%	Peringkat	Kasus Baru	%
Paru	1	2.480.301	12,4	1	1.817.172	18,7
Payudara	2	2.308.897	11,6	4	665.684	6,9
Kolorektal	3	1.926.118	9,6	2	903.859	9,3
Prostat	4	1.466.680	7,3	8	396.792	4,1
Lambung	5	968.350	4,9	5	659.853	6,8

Sumber : (GLOBOCAN, 2022)

Pada tahun 2022, kanker paru adalah kanker yang paling sering didiagnosis di seluruh dunia (12,4% dari total kasus), diikuti oleh kanker payudara wanita (11,6%), kolorektum (9,6%), prostat (7,3%), dan lambung (4,9%). Kanker paru juga merupakan penyebab utama kematian akibat kanker (18,7% dari total kematian akibat kanker),

diikuti oleh kanker kolorektal (9,3%), hati (7,8%), payudara wanita 8 (6,9%), dan lambung (6,8%). Pada wanita, kanker payudara adalah kanker yang paling sering didiagnosis dan penyebab utama kematian akibat kanker, diikuti oleh kanker paru dan kolorektal untuk kasus kanker dan kematian; sedangkan kanker paru adalah kanker yang paling sering terjadi pada pria baik kasus maupun kematian (*Sung et al.*, 2024).



Gambar 2.9 Data Sebaran Kanker
(GLOBOCAN, 2022)

Dengan hampir 2,5 juta kasus baru dan lebih dari 1,8 juta kematian di seluruh dunia, kanker paru adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas kanker pada tahun 2022, yang bertanggung jawab atas hampir satu dari delapan (12,4%) kanker yang didiagnosis secara global dan satu dari lima (18,7%) kematian akibat kanker (*Sung et al.*, 2024).

Tabel 2.2 Data 10 kanker terbesar di Indonesia

Kanker	Kasus Baru				Kematian			
	Total	Rank	(%)	Risiko kumulatif	Total	Rank	(%)	Risiko kumulatif
Payudara	66 271	1	16.2	4.4	22 598	3	9.3	1.6
Paru	38 904	2	9.5	1.6	34 339	1	14.1	1.5
Serviks Uteri	36 964	3	9.0	2.4	20 708	4	8.5	1.5
Kolorektal	35 676	4	8.7	1.4	19 255	5	7.9	0.71
Hati	23 805	5	5.8	0.92	23 383	2	9.6	0.91
Nasofaring	18 835	6	4.6	0.70	12 949	6	5.3	0.53
NHL	16 175	7	4.0	0.61	9 440	9	3.9	0.36
Leukemia	15 130	8	3.7	1.0	9 673	8	4.0	0.71
Tiroid	13 959	9	3.4	0.43	10 370	7	4.3	0.34
Prostate	13 761	10	3.4	0.45	2 141	19	0.88	0.07

Sumber : (GLOBOCAN, 2022)

Kanker paru menjadi salah satu beban penyakit terbesar di Indonesia, terutama akibat tingginya prevalensi merokok di kalangan laki-laki. Menurut data *Global Cancer Observatory 2022*, terdapat sekitar 38.904 kasus baru kanker paru di Indonesia yang menjadi nomor 2 tertinggi setelah kanker payudara yaitu sekitar 9,5% dari seluruh kasus kanker. Selain itu, kanker paru juga menjadi penyebab kematian kanker tertinggi, dengan 34.339 kematian atau 14,1% dari total kematian akibat kanker (Ferlay *et al.*, 2024).

Angka kasus baru dan kematian kanker paru di Indonesia diperkirakan belum sepenuhnya mencerminkan jumlah kasus yang sebenarnya. Hal ini disebabkan oleh keterbatasan sistem registrasi kanker di Indonesia, yang saat ini hanya mencakup sekitar 14% dari populasi, sehingga kasus-kasus kanker paru yang tidak tercatat kemungkinan jauh lebih banyak. Ditambah lagi, infrastruktur dan akses layanan kesehatan untuk diagnosis dan terapi kanker paru belum merata, terutama di luar Pulau Jawa. Kondisi ini menyebabkan keterlambatan diagnosis dan pengobatan, serta memperburuk outcome klinis pada pasien kanker paru (Asmara *et al.*, 2023).

2.2.3 Faktor Risiko

2.2.3.1 Merokok

Kebiasaan merokok merupakan faktor risiko utama terjadinya kanker paru, dengan kontribusi terhadap sekitar 85% dari seluruh kasus secara global (WHO, 2023). Data dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) menunjukkan bahwa 80% hingga 90% kematian akibat kanker paru di Amerika Serikat secara langsung berkaitan dengan paparan asap rokok. Hal ini menegaskan bahwa asap rokok memainkan peran penting dalam memicu terjadinya mutasi genetik pada jaringan paru. CDC mencatat bahwa asap rokok mengandung lebih dari 70 senyawa bersifat karsinogenik, termasuk benzena, hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH), formaldehida, dan nitrosamin. Zat-zat karsinogenik dalam asap tembakau diketahui dapat menyebabkan kerusakan DNA dan mendorong proses transformasi sel normal menjadi sel ganas. Individu yang aktif merokok memiliki risiko mengalami atau meninggal akibat kanker paru hingga 15 hingga 30 kali lebih besar dibandingkan dengan individu yang tidak pernah merokok. Risiko ini meningkat seiring lamanya durasi merokok dan jumlah konsumsi harian, menunjukkan adanya efek kumulatif yang signifikan (CDC, 2025).

Di tingkat regional, khususnya di Indonesia dan negara-negara ASEAN lainnya, merokok menjadi penyebab dominan kejadian kanker paru. Lebih dari 60% kematian akibat kanker paru dikaitkan secara langsung dengan konsumsi tembakau (Kristina *et al.*, 2016). Selain itu, berbagai bentuk konsumsi tembakau seperti cerutu, pipa, serta rokok mentol memiliki tingkat risiko yang setara dengan rokok konvensional dalam memicu kanker paru. Bahkan, penggunaan rokok rendah tar atau yang diklaim “ringan” tetap mengandung zat

karsinogenik dalam jumlah yang berbahaya (American Cancer Society, 2024).

2.2.3.2 Perokok Pasif atau *Environmental Tobacco Smoke* (ETS)

Perokok pasif atau *environmental tobacco smoke* (ETS) adalah kombinasi asap utama dan asap sampingan yang dihirup oleh orang yang tidak merokok, mengandung ribuan senyawa kimia termasuk karsinogen seperti *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH) dan *tobacco-specific nitrosamines* (TSNA). Paparan kronis terhadap ETS dapat memicu stres oksidatif, kerusakan DNA, dan mutasi gen supresor tumor seperti *TP53*, yang semuanya berkontribusi pada proses karsinogenesis paru (Wang *et al.*, 2022).

CDC menyatakan bahwa paparan asap rokok secara pasif juga berkontribusi signifikan terhadap terjadinya kanker paru, bahkan pada orang yang tidak pernah merokok. Hal ini membuktikan bahwa bahaya merokok tidak hanya terbatas pada pelaku aktif, tetapi juga berdampak pada lingkungan sekitar melalui asap yang terhirup secara tidak langsung. Perokok pasif menyumbang hingga 17% kematian kanker paru pada wanita Indonesia. Paparan terjadi di lingkungan rumah dan tempat umum seperti restoran, transportasi, dan rumah sakit (Permitasari *et al.*, 2018)

Bukti epidemiologis terbaru menunjukkan bahwa risiko kanker paru meningkat sekitar 20–30% pada bukan perokok yang terpapar ETS, dengan pola hubungan dosis-respons yang jelas, terutama untuk adenokarsinoma paru. Risiko ini lebih tinggi pada individu yang terpapar di rumah atau di tempat kerja tanpa kebijakan bebas asap rokok, sehingga intervensi

berbasis regulasi dan edukasi publik menjadi kunci dalam pencegahan (Park *et al.*, 2023).

2.2.3.3 Riwayat Penyakit Paru Kronis

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan faktor risiko independen yang signifikan terhadap kejadian kanker paru, dengan peningkatan risiko sebesar 2 hingga 7 kali lipat, terlepas dari riwayat merokok. Mekanisme yang mendasarinya melibatkan proses inflamasi kronik pada saluran napas yang dipicu oleh paparan berkepanjangan terhadap partikel berbahaya, seperti asap rokok. Inflamasi ini menyebabkan aktivasi berkelanjutan dari sel-sel imun seperti neutrofil, makrofag, dan limfosit, yang melepaskan berbagai mediator pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-8, dan leucotrien B4 (LTB4). Pelepasan mediator ini tidak hanya memperparah kerusakan jaringan tetapi juga memicu peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menyebabkan kerusakan oksidatif pada DNA, menghambat mekanisme perbaikan DNA, dan memicu mutasi genetik. Selain itu, stres oksidatif dan inflamasi kronik mengaktifasi faktor transkripsi seperti NF- κ B dan HIF-1 α , yang berperan dalam proliferasi sel, inhibisi apoptosis, dan induksi *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT). EMT merupakan proses kunci dimana sel epitel kehilangan polaritas dan adhesinya, berubah menjadi sel mesenkimal yang memiliki kemampuan migrasi dan invasif—langkah kritis dalam metastasis kanker. Perubahan struktural pada saluran napas, fibrosis, dan *airway remodeling* pada PPOK juga menciptakan lingkungan mikro yang mendukung karsinogenesis. Faktor genetik, seperti polimorfisme pada gen reseptor nikotinik (*CHRNA3*, *CHRNA4*, *CHRNA5*), turut meningkatkan kerentanan terhadap kedua penyakit tersebut. PPOK tidak hanya sekadar komorbiditas, tetapi secara aktif

berkontribusi pada inisiasi dan progresi kanker paru melalui jalur inflamasi, oksidatif, dan remodeling jaringan (Perrotta *et al.*, 2022; Qi *et al.*, 2022; Forder *et al.*, 2023).

Defisiensi alfa-1 antitripsin (AATD) juga menjadi faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan kanker paru, terutama pada tipe histologis karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma. Individu yang terdampak sering mengalami emfisema, yaitu penyakit paru yang disebabkan oleh kerusakan pada alveoli. Ciri-ciri khas emfisema meliputi kesulitan bernapas, batuk berdahak, dan dada terasa seperti tong. Ketidakseimbangan protease/antiprotease yang terkait dengan AATD menyebabkan peningkatan aktivitas proteolitik dari protease neutrofil, menciptakan mikroenvironment seluler yang mendukung karsinogenesis dan progresi tumor (Tubio-perez *et al.*, 2021).

2.2.3.4 Riwayat Infeksi Paru

Tuberkulosis paru (TB) telah diakui sebagai faktor risiko signifikan bagi perkembangan kanker paru, dengan berbagai studi epidemiologis menunjukkan bahwa individu dengan riwayat TB konsisten memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Meta-analisis dari sejumlah jurnal melaporkan nilai *Risk Ratio* (RR) atau *Hazard Ratio* (HR) yang berkisar antara 1,37 hingga 6,1 dengan risiko tertinggi, bahkan mencapai 11 kali lipat dalam lima tahun pertama pasca diagnosis TB. Mekanisme yang mendasari hubungan ini melibatkan peradangan kronis, stres oksidatif, dan respons imun yang menetap akibat infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, yang bersama-sama dapat menginduksi kerusakan DNA, fibrosis, dan perubahan genomik prakanker. Temuan ini didukung oleh data populasi skala besar dari

wilayah endemik TB seperti Taiwan, Korea Selatan, dan Tiongkok (Ramadhaniah & Syarif, 2020).

Selain TB, infeksi bakteri *Chlamydia pneumoniae* (Cpn) juga diduga berperan dalam karsinogenesis paru, meskipun buktinya masih tidak konsisten. Sebanyak 24 dari 27 studi yang dianalisis mendukung hipotesis ini, termasuk studi pada model tikus yang menunjukkan peningkatan insidensi kanker paru hingga 44,2% ketika infeksi Cpn dikombinasikan dengan paparan karsinogen benzopiren. Mekanisme yang diusulkan meliputi induksi peradangan kronis, produksi spesies oksigen reaktif (ROS), dan pelepasan sitokin pro-inflamasi (seperti IL-8 dan TNF- α) yang merusak DNA serta mendorong transformasi sel. Protein *heat shock* Cpn (CHSP-60) juga dikaitkan dengan peningkatan risiko dalam beberapa studi serologis, walau hubungan ini tidak selalu konsisten, khususnya pada populasi non-perokok (Premachandra & Jayaweera, 2022).

Di sisi viral, *Human Papillomavirus* (HPV), khususnya tipe onkogenik tinggi seperti HPV-16 dan HPV-18, terdeteksi pada sekitar 20% kasus kanker paru—lebih sering pada non-perokok dan perempuan. Onkoprotein E6 dan E7 virus ini menginaktivasi supresor tumor p53 dan pRb, mengaktifkan jalur mitogenik, serta memicu proliferasi sel, angiogenesis, dan transisi epitel–mesenkim (EMT). Infeksi HPV juga menginduksi peradangan kronis dan produksi spesies oksigen nitrogen reaktif (RONS) yang merusak DNA. Virus lain seperti *Epstein-Barr virus* (EBV) dikaitkan dengan karsinoma limfoepitelioid paru yang langka, *Cytomegalovirus* (CMV) diduga menghambat respons imun sel NK dan T serta meningkatkan invasivitas sel, sementara untuk virus influenza dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru

(*Risk Ratio*~1,09) pada infeksi berulang, meski vaksinasinya justru dapat memicu respons protektif TH1. SARS-CoV-2 juga dapat memperburuk lingkungan paru melalui badai sitokin dan inflamasi sistemik yang berpotensi memicu karsinogenesis pada individu rentan (Budisan *et al.*, 2021).

2.2.3.5 *Radon Exposure*

Radon dikenal sebagai salah satu faktor risiko utama kanker paru setelah merokok. Sejak akhir 1980-an, WHO dan *International Agency for Research on Cancer* (IARC) telah menetapkan radon sebagai karsinogen pada manusia. Secara global, diperkirakan 3–14% kasus kanker paru disebabkan oleh paparan radon, menjadikannya faktor risiko kedua terbesar setelah tembakau, sekaligus penyebab paling penting pada pasien non-perokok. Radon bersifat karsinogenik karena memancarkan radiasi alfa yang dapat merusak DNA sel paru, memicu mutasi genetik, dan menciptakan ketidakstabilan genom yang pada akhirnya meningkatkan risiko transformasi sel menjadi kanker (Riudavets *et al.*, 2022).

Bukti dari berbagai penelitian sebelumnya turut memperkuat peran radon dalam kanker paru. Studi epidemiologi di Eropa, Amerika, hingga Asia menunjukkan adanya hubungan linear antara kadar radon di rumah tangga dengan peningkatan risiko kanker paru. Penelitian berskala nasional di Slovenia yang mengikuti data selama empat dekade menemukan bahwa sekitar 5,5% kasus kanker paru di negara tersebut berkaitan dengan paparan radon di dalam rumah. Risiko kanker paru juga tercatat lebih tinggi pada masyarakat yang tinggal di daerah dengan konsentrasi radon sedang hingga tinggi. Hasil ini menegaskan bahwa meskipun merokok tetap menjadi penyumbang terbesar, radon memiliki kontribusi yang

signifikan terhadap beban kanker paru, khususnya di wilayah dengan paparan alami yang tinggi (Birk *et al.*, 2024).

2.2.3.6 Paparan Zat Karsinogenik Industri

Pajanan industri merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian kanker paru. Asbes telah teridentifikasi sebagai karsinogen kuat yang meningkatkan risiko kanker paru dan mesothelioma melalui inhalasi serat yang memicu inflamasi kronis dan kerusakan DNA. Arsenik, sebagai kontaminan logam berat, juga berkontribusi terhadap peningkatan risiko kanker paru melalui pencemaran air, tanah, dan udara. Polusi udara ambient yang mengandung partikulat halus (PM_{2,5}) memperburuk risiko melalui penetrasi ke dalam saluran pernapasan dan induksi stres oksidatif. Radon, sebagai gas radioaktif alami yang terakumulasi di area tertutup, merupakan faktor risiko yang signifikan (Silva *et al.*, 2025)

Sebagai tambahan, gas buang diesel (*diesel engine exhaust*) dan silika kristalin meningkatkan risiko kanker paru bahkan pada tingkat paparan kumulatif rendah, terutama pada sub tipe karsinoma sel skuamosa dan sel kecil. Interaksi antara pajanan industri dengan merokok bersifat sinergis dan multiplikatif, memperkuat karsinogenesis. Populasi pekerja di sektor pertambangan, manufaktur, dan konstruksi merupakan kelompok yang paling rentan akibat paparan kumulatif dan jangka panjang (Christiani, 2020).

2.2.3.7 Faktor Genetik

Kanker paru memiliki landasan genetik yang kompleks, ditandai oleh akumulasi alterasi genomik yang mengganggu mekanisme regulasi seluler normal. Kerentanan terhadap

penyakit ini serta progresivitasnya sangat dipengaruhi oleh variasi genetik, baik yang bersifat somatik maupun germinal. Sejumlah gen telah teridentifikasi memainkan peran kausal yang signifikan, yang dapat dikategorikan berdasarkan fungsi molekulernya. Gen-gen penggerak atau *driver* utama, seperti *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *RET*, dan *ROS1*, mengkodekan protein yang terlibat dalam pensinyalan proliferasi sel, dan mutasi atau *rearrangements* pada gen-gen ini sering menjadi target terapi yang dipersonalisasi (Muruganantham & Veerabathiran, 2024).

Kemajuan dalam metodologi analisis genomik skala besar telah memungkinkan identifikasi gen kerentanan tambahan melalui pendekatan integratif. Teknik *Summary-data-based Mendelian Randomization* (SMR) yang mengkonsolidasi data *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) dan *expression Quantitative Trait Loci* (eQTL) berhasil mengungkap mekanisme kausal dimana varian nukleotida tunggal (SNP) memengaruhi risiko kanker paru melalui regulasi ekspresi gen. Analisis semacam itu mengidentifikasi sejumlah gen kandidat, termasuk *PSMA4* (subunit proteasom), *CLPTMIL* (terkait apoptosis), *RAD52* (perbaikan DNA), dan *IREB2* (homeostasis besi). Signifikannya, varian-varian dalam kompleks gen *HLA* kelas II (*HLA-DQB1*, *HLA-DRB9*, *HLA-DQB2*) juga teridentifikasi, menyoroti peran krusial presentasi antigen dan imunoregulasi dalam kerentanan terhadap kanker paru (Cheng *et al.*, 2021).

2.2.3.8 Paparan Polusi Udara

Polusi udara telah diakui sebagai penyebab kanker paru, tidak hanya melalui partikel debu halus (PM_{2,5}) tetapi juga melalui paparan berbagai senyawa kimia karsinogenik seperti sulfur

dioksida (SO₂), benzena, formaldehida, dan 1,3-butadiena. Polutan ini banyak dihasilkan dari emisi industri, kendaraan bermotor, dan pembakaran bahan bakar fosil yang berperan dalam memicu proses karsinogenesis melalui mekanisme peradangan kronis, stres oksidatif, kerusakan DNA, dan gangguan epigenetik. *International Agency for Research on Cancer* (IARC) telah mengklasifikasikan polusi udara luar ruang sebagai karsinogen Grup 1, yang menunjukkan bahwa terdapat bukti cukup bahwa polusi udara menyebabkan kanker paru pada manusia. Dengan demikian, upaya pengendalian kualitas udara tidak hanya berfokus pada pengurangan partikel, tetapi juga pada pengelolaan emisi senyawa-senyawa berbahaya tersebut untuk menekan risiko kanker paru di tingkat populasi (Turner *et al.*, 2020).

2.2.3.9 Faktor Diet

Beberapa jenis makanan berisiko meningkatkan kanker paru, terutama yang tinggi lemak jenuh. Analisis besar pada 10 kohort internasional menunjukkan bahwa konsumsi lemak jenuh berkaitan dengan peningkatan signifikan risiko kanker paru, terutama pada karsinoma sel skuamosa dan sel kecil, dengan peningkatan risiko hingga 40–61% pada kelompok dengan asupan tertinggi. Makanan sehari-hari yang menjadi sumber utama lemak jenuh antara lain butter, daging berlemak, produk susu penuh lemak, serta makanan cepat saji yang digoreng dalam minyak hewani (Yang *et al.*, 2019).

Selain itu, daging olahan juga terbukti meningkatkan risiko melalui kandungan senyawa *N-nitrosamine*, seperti NDMA dan NDEA, yang terbentuk selama proses pengawetan dengan nitrit. Senyawa ini telah diklasifikasikan sebagai karsinogen oleh IARC, bersifat genotoksik, dan dapat membentuk aduk

DNA yang memicu karsinogenesis. Konsumsi rutin produk seperti sosis, ham, bacon, dan kornet meskipun dalam kadar nitrosamin rendah, tetap berkontribusi terhadap risiko kanker paru melalui paparan kronis (Chen *et al.*, 2023; Xie *et al.*, 2023).

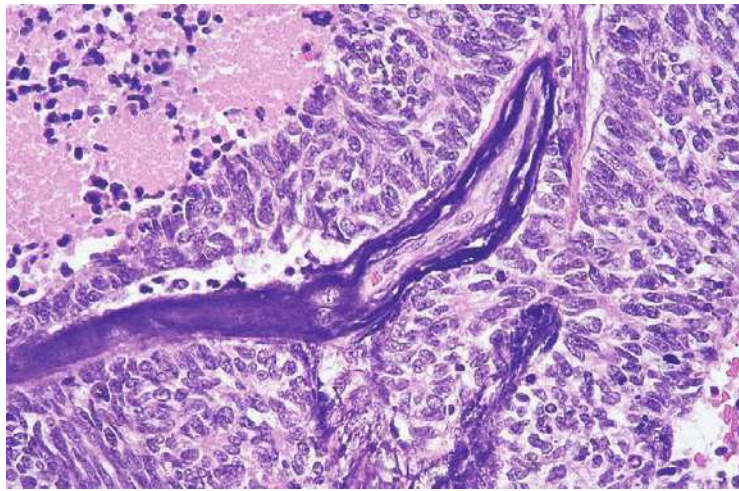
2.2.4 Klasifikasi Histopatologis

Sebagian besar kanker paru (sekitar 95%) merupakan jenis karsinoma, dan sisanya terdiri dari tumor neuroendokrin, limfoma, serta keganasan mesenkimal. Kanker paru dikelompokkan menjadi dua kategori besar, yaitu Kanker Paru Bukan Sel Kecil (KPBSK) yang mencakup adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan sel besar; serta Kanker Paru Sel Kecil (KPSK) yang memiliki karakteristik pertumbuhan cepat dan metastasis luas. KPSK umumnya tidak dapat diatasi dengan pembedahan dan memerlukan kemoterapi dan/atau radioterapi sebagai terapi utama (Kumar *et al.*, 2017).

A. Kanker Paru Sel Kecil (KPSK)

Kanker Paru Sel Kecil merupakan salah satu dari dua kelompok besar kanker paru, yang menyumbang sekitar 15% dari semua kasus kanker paru. Tumor ini memiliki perilaku biologi yang sangat agresif dan hampir selalu telah bermetastasis secara luas pada saat diagnosis ditegakkan, sehingga reseksi bedah jarang menjadi pilihan terapi. Secara makroskopis, KPSK tampak sebagai massa sentral berwarna abu-abu pucat yang dengan cepat menginvasi parenkim paru serta kelenjar getah bening hilus dan mediastinum. Secara histologis, KPSK terdiri atas sel-sel kecil dengan sitoplasma yang sangat sedikit, inti hiperkromatik yang menunjukkan pola kromatin halus, nukleoli yang tidak jelas, dan aktivitas mitosis yang tinggi. Artefak crush pada spesimen biopsi adalah hal yang umum ditemukan. Berbeda dengan namanya, sel neoplastik ini biasanya berukuran sekitar dua kali lipat dari limfosit

istirahat. KPSK sangat erat kaitannya dengan riwayat merokok dan secara genetik ditandai oleh inaktivasi bialelik pada gen supresor tumor TP53 dan RB1 pada lebih dari 90% kasus. Sebagai tumor neuroendokrin derajat tinggi, KPSK sering mengekspresikan penanda neuroendokrin seperti chromogranin, synaptophysin, dan CD56, serta dapat menyebabkan berbagai sindrom paraneoplastik melalui sekresi hormon ektopik seperti hormon adrenokortikotropik (ACTH) dan hormon antidiuretik (ADH) (Kumar *et al.*, 2017; Nicholson *et al.*, 2022).



Gambar 2.10 Kanker Paru Sel Kecil (KPSK)
(Kumar *et al.*, 2017)

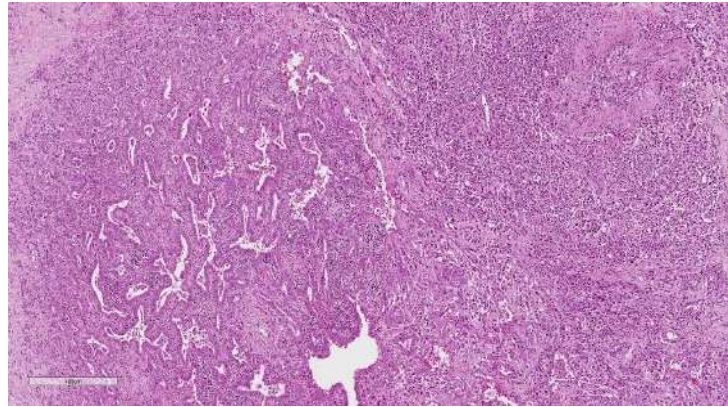
B. Kanker Paru Bukan Sel Kecil (KPBSK)

Kanker Paru Bukan Sel Kecil merupakan kelompok yang lebih heterogen dan menyumbang sekitar 85% dari semua kanker paru primer. Kelompok ini mencakup beberapa sub tipe histologis utama, yaitu adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar, yang secara kolektif memiliki prognosis dan pendekatan terapi yang berbeda dengan KPSK. KPBSK umumnya memiliki laju pertumbuhan yang lebih lambat dan lebih mungkin untuk direseksi pada stadium awal dibandingkan KPSK (Kumar *et al.*, 2017).

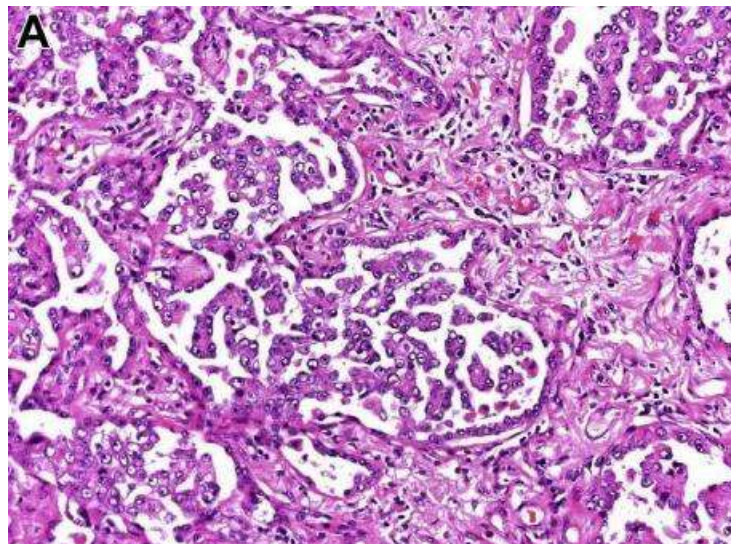
a. Adenokarsinoma

Adenokarsinoma adalah subtype KPBSK yang paling umum dan merupakan tipe yang paling sering ditemukan pada perempuan, orang yang bukan perokok, dan individu di bawah usia 45 tahun. Berbeda dengan karsinoma sel skuamosa yang cenderung sentral, adenokarsinoma sering kali timbul di bagian perifer paru dan dapat dikaitkan dengan jaringan parut (Kumar *et al.*, 2017).

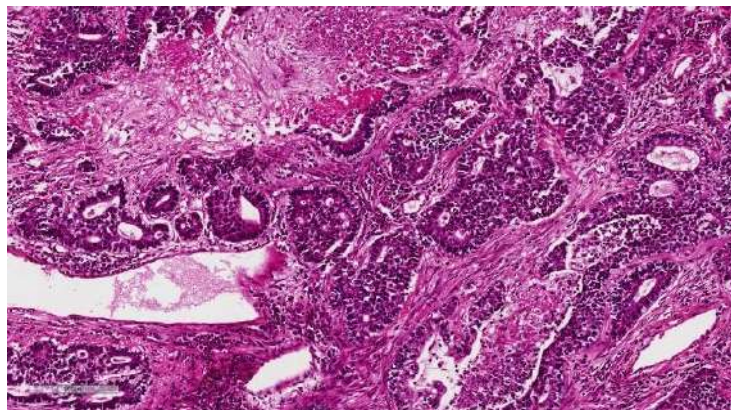
Klasifikasi WHO 2021 mempertahankan kerangka untuk lesi prekursor dan invasif. Hiperplasia Adenomatosa Atipik (*Atypical Adenomatous Hyperplasia*/AAH) dan *Adenocarcinoma In Situ* (AIS), yang sebelumnya dikenal sebagai karsinoma bronkioloalveolar, diakui sebagai lesi preinvasif. AIS ditandai dengan pola pertumbuhan lepidik yang murni, di mana sel-sel tumor tumbuh secara linier di sepanjang dinding alveolar yang sudah ada tanpa adanya invasi stroma. Adenokarsinoma invasif diklasifikasikan berdasarkan pola pertumbuhan predominannya (lepidik, asinar, papiler, mikropapiler, solid). Pembaruan klasifikasi WHO 2021 adalah penerapan sistem grading tiga tingkat yang tidak hanya melihat pola dominan tetapi juga persentase pola derajat tinggi (solid, mikropapiler, kompleks glandular/kribriiform). Secara molekuler, adenokarsinoma sangat heterogen. Mutasi pada *EGFR* lebih sering ditemukan pada perempuan Asia bukan perokok, sedangkan mutasi *KRAS* umumnya terkait dengan riwayat merokok. Perubahan yang dapat ditargetkan terapi lainnya termasuk fusi *ALK*, *ROS1*, *RET*, dan *NTRK* (Nicholson *et al.*, 2021).



Gambar 2.11 Adenokarsinoma pola solid
(Nicholson *et al.*, 2021)



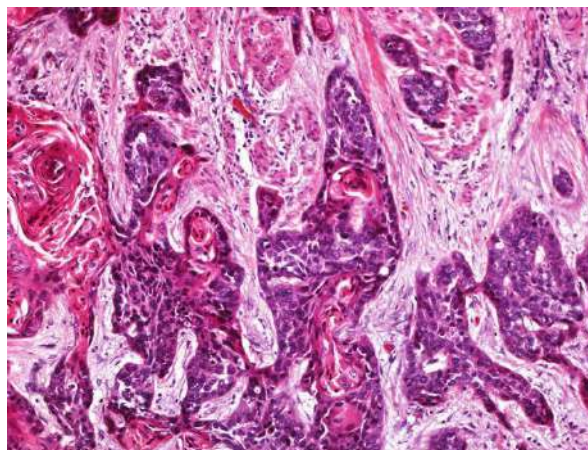
Gambar 2.12 Adenokarsinoma pola mikropapilar
(Nicholson *et al.*, 2021)



Gambar 2.13 Adenokarsinoma pola kribriform
(Nicholson *et al.*, 2021)

b. Karsinoma Sel Skuamosa

Karsinoma sel skuamosa menunjukkan hubungan yang sangat kuat dengan riwayat merokok dan lebih sering terjadi pada laki-laki. Tumor ini biasanya berasal dari bronkus utama dan bersifat sentral. Perkembangannya sering didahului oleh rangkaian perubahan epitel prekursor yang dapat diamati, dimulai dari metaplasia skuamosa, berkembang menjadi displasia skuamosa (ringan, sedang, dan berat), lalu menjadi karsinoma in situ, dan akhirnya menjadi karsinoma invasif. Secara histologis, tumor ini menunjukkan derajat diferensiasi yang bervariasi, mulai dari tumor berdiferensiasi baik dengan mutiara keratin dan jembatan interselular, hingga tumor berdiferensiasi buruk yang hanya menunjukkan sisa-sisa skuamosa (Kumar *et al.*, 2017).



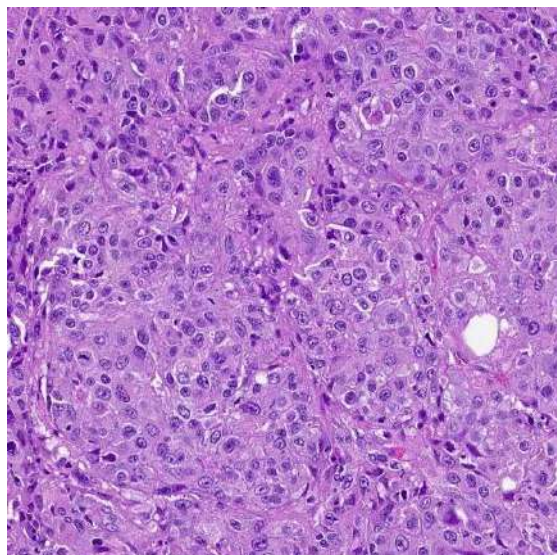
Gambar 2.14 Karsinoma Sel Skuamosa
(Kumar *et al.*, 2017)

Pembaruan dari WHO 2021 adalah integrasi karsinoma limfoepitel ke dalam kategori karsinoma sel skuamosa. Tumor ini ditandai dengan pola pertumbuhan sinsitial, infiltrat limfoplasmatik yang banyak, dan sering dikaitkan dengan *Epstein-Barr Virus* (EBV), terutama pada populasi Asia. Secara molekuler, target terapi pada karsinoma sel skuamosa lebih terbatas dibandingkan adenokarsinoma, tetapi pengujian untuk alterasi pada *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, atau *MET* dapat

dipertimbangkan pada pasien muda dan bukan perokok (Nicholson *et al.*, 2021).

c. Karsinoma sel besar

Karsinoma sel besar didefinisikan sebagai karsinoma yang tidak berdiferensiasi, di mana sel-sel tumor tidak menunjukkan karakteristik sitologis KPSK maupun diferensiasi kelenjar atau skuamosa yang cukup untuk diklasifikasikan sebagai adenokarsinoma atau karsinoma sel skuamosa. Sel-sel tumor biasanya memiliki inti besar, nukleolus yang menonjol, dan sitoplasma dalam jumlah sedang (Kumar *et al.*, 2017).



Gambar 2.15 Karsinoma sel besar
(Travis, 2019)

Dalam praktik diagnostik modern, penggunaan imunohistokimia seperti TTF-1 untuk adenokarsinoma dan p40 untuk karsinoma sel skuamosa telah secara signifikan mengurangi frekuensi diagnosis karsinoma sel besar, karena sebagian besar tumor yang sebelumnya dikategorikan sebagai karsinoma sel besar sekarang dapat diklasifikasikan ulang sebagai adenokarsinoma atau karsinoma sel skuamosa yang

tidak berdiferensiasi. Karsinoma Neuroendokrin Sel Besar sebelumnya dimasukkan dalam kelompok ini, namun sekarang diklasifikasikan terpisah di bawah payung tumor neuroendokrin (Nicholson *et al.*, 2021).

2.2.5 Stadium Kanker Paru

Penentuan stage penyakit berdasarkan sistem TNM dari *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) versi 9 tahun 2024 untuk kanker paru (ICD-10 C33-34) adalah sebagai berikut:

Tabel 2.3 Tumor Primer (T)

Tumor Primer (T)	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis	Karsinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor terbatas pada paru atau pleura visceralis, atau berada di bronkus lobaris maupun bronkus perifer
T1mi	Adenokarsinoma invasif minimal
T1a	Ukuran tumor ≤ 1 cm pada dimensi terbesar
T1b	Ukuran tumor > 1 cm tetapi ≤ 2 cm pada dimensi terbesar
T1c	Ukuran tumor > 2 cm tetapi ≤ 3 cm pada dimensi terbesar
T2	Tumor dengan salah satu dari kriteria berikut:
T2a	Ukuran tumor > 3 cm tetapi ≤ 4 cm pada dimensi terbesar; Menginvasi pleura visceralis; Menginvasi lobus yang berdekatan; Melibatkan bronkus utama (hingga tapi tidak termasuk karina) atau berhubungan dengan atelektasis/pneumonitis obstruktif yang meluas ke hilus, melibatkan sebagian atau seluruh paru
T2b	Ukuran tumor > 4 cm tetapi ≤ 5 cm pada dimensi terbesar
T3	Tumor dengan salah satu dari kriteria berikut: - Tumor > 5 cm tetapi ≤ 7 cm pada dimensi terbesar; - Menginvasi pleura parietalis atau dinding thoraks; - Menginvasi perikardium, nervus frenikus, atau vena azigos; - Menginvasi radiks nervus torakalis atau ganglion stellatum; - Nodul tumor terpisah pada lobus yang sama dengan tumor primer
T4	Tumor dengan salah satu dari kriteria berikut: - Tumor > 7 cm pada dimensi terbesar; - Menginvasi mediastinum, timus, trakea, karina, nervus laringeus rekuren, nervus vagus, esofagus, atau diafragma; - Menginvasi jantung, pembuluh darah besar (aorta, vena kava superior/inferior, arteri/vena pulmonalis intrapericardial), arteri supra-aorta, atau vena brakiosefalika; - Menginvasi pembuluh subklavia, korpus vertebra, lamina, kanalis spinalis, radiks nervus servikalis, atau pleksus brakialis (<i>trunks, divisions, cords</i> , atau <i>terminal nerve</i>) - Nodul tumor terpisah pada lobus ipsilateral yang berbeda dari lobus primer

Sumber : (IASLC, 2024)

Tabel 2.4 Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)

Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)	
Nx	Metastasis ke KGB regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ditemukan metastasis ke KGB regional
N1	Metastasis ke KGB peribronkial ipsilateral dan/atau KGB hilus ipsilateral dan/atau intrapulmoner, termasuk keterlibatan melalui ekstensi langsung
N2	Metastasis ke KGB mediastinum ipsilateral dan/atau subkarina
N2a	Keterlibatan tunggal pada satu lokasi N2
N2b	Keterlibatan multipel pada lokasi N2
N3	Metastasis KGB mediastinum kontralateral, hilus kontralateral, atau skalenus ipsilateral/kontralateral/supraklavikula

Sumber : (IASLC, 2024)

Tabel 2.5 Metastasis (M)

Metastasis (M)	
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh
M1a	Tumor dengan nodul pleura atau perikardial, atau terdapat efusi pleura/perikardial ganas, atau nodul tumor terpisah pada lobus kontralateral
M1b	Metastasis ekstrasporaks tunggal pada satu sistem organ
M1c	Metastasis ekstrasporaks multipel
M1c1	Metastasis ekstrasporaks multipel pada satu sistem organ
M1c2	Metastasis ekstrasporaks multipel pada berbagai sistem organ

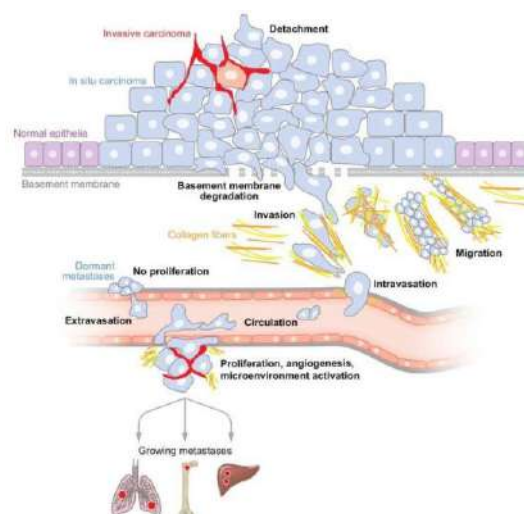
Sumber : (IASLC, 2024)

9th Edition TNM Descriptors and Stages						
T/M	Categories and Descriptors	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1 to ≤2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2 to ≤3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Visceral pleura / central invasion	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a >3 to ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b >4 to ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 >5 to ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Same lobe separate tumor nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilateral separate tumor nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Contralateral tumor nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pleural / pericardial effusion, nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single extrathoracic metastasis	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple metastases in 1 organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiple metastases in >1 organ systems	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

Gambar 2.16 Pengelompokan Stadium Kanker Paru (IASLC, 2024)

2.2.6 Mekanisme Patogenesis dan Metastasis

Proses terjadinya kanker paru berhubungan erat dengan paparan karsinogen, terutama dari asap rokok. Sekitar 90% pasien kanker paru memiliki riwayat merokok aktif atau baru saja berhenti merokok. Terdapat hubungan linear antara durasi dan jumlah rokok yang dikonsumsi dengan risiko kanker paru, bahkan mencapai 60 kali lipat lebih tinggi pada perokok berat dibandingkan non-perokok. Proses karsinogenesis diawali oleh akumulasi mutasi genetik progresif, dimulai dari inaktivasi gen supresor tumor seperti gen di kromosom 3p, diikuti mutasi *TP53*, *KRAS*, atau aktivasi *EGFR*. Proses ini mencerminkan fenomena “*field effect*”, di mana sel epitel saluran napas yang luas mengalami perubahan akibat paparan karsinogen (Kumar *et al.*, 2017).



Gambar 2.17 Metastasis Kanker Paru
(Febriani & Furqon, 2018)

Proses metastasis kanker paru dapat terjadi melalui beberapa jalur, seperti hematogen, limfogen, maupun perkontinuitatum, dengan predileksi organ yang paling sering terkena adalah otak, tulang, hepar, dan kelenjar adrenal. Metastasis ke otak terjadi pada sekitar 30%–60% pasien kanker paru, terutama melalui jalur hematogen, dan umumnya menetap di area *gray-white matter junction* akibat jebakan mekanik

dalam kapiler otak. Metastasis ke tulang terjadi pada 30%–40% kasus kanker paru stadium lanjut, dengan lokasi tersering pada tulang vertebra, kosta, dan pelvis. Metastasis ke hepar terjadi secara hematogen dan ditemukan pada 4% kasus KPBSK serta 17% kasus KPSK. Adapun metastasis ke kelenjar adrenal ditemukan pada sekitar 40% pasien kanker paru dan dapat terjadi melalui jalur limfogen atau hematogen (Febriani & Furqon, 2018).

2.2.7 Manifestasi Klinis

Kanker paru pada tahap awal umumnya tidak menimbulkan gejala khas, sehingga sering terdiagnosis pada stadium lanjut. Pada kelompok berisiko tinggi, keluhan respirasi seperti batuk kronis, hemoptisis, sesak napas, atau nyeri dada yang tidak membaik setelah pengobatan standar selama dua minggu perlu dicurigai sebagai tanda kanker paru. Selain itu, gejala akibat pertumbuhan tumor lokal meliputi batuk persisten (60–70% kasus), suara serak karena kelumpuhan nervus laringeus rekuren, atau sesak napas/stridor. Pertumbuhan regional dapat menimbulkan komplikasi seperti efusi pleura, efusi perikardium, sindrom vena kava superior (SVKS), disfagia, tumor Pancoast yang menyebabkan nyeri lengan dan sindrom Horner, serta paralisis diafragma (Kemenkes RI, 2023).

Manifestasi sistemik yang kerap menyertai meliputi penurunan berat badan, penurunan nafsu makan, serta demam intermiten. Jika telah terjadi metastasis, gejala neurologis seperti sakit kepala, kelemahan hingga paralisis dapat muncul akibat penyebaran ke otak atau medula spinalis, sedangkan nyeri tulang atau fraktur patologis merupakan tanda metastasis ke tulang. Pada pemeriksaan fisik, dapat ditemukan pembesaran kelenjar getah bening supraklavikula, servikal, maupun aksila, serta tanda-tanda obstruksi vena seperti edema wajah dan venektasi dinding dada akibat SVKS. Gejala paraneoplastik, misalnya keluhan muskuloskeletal, hematologi, vaskular, atau neurologis, juga

dapat muncul sebagai bagian dari sindrom kanker paru (Kemenkes RI, 2023).

2.2.8 Prognosis dan Kelangsungan Hidup

Prognosis kanker paru bergantung pada stadium penyakit saat diagnosis, tipe histologis, dan status kesehatan umum pasien. Tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk KPBSK stadium awal dapat mencapai 60–80%, namun menurun drastis pada stadium lanjut. KPSK memiliki prognosis yang lebih buruk karena sifatnya yang agresif dan kecenderungan untuk metastasis dini (Kumar *et al.*, 2017). Kelangsungan hidup lima tahun dari kanker paru cenderung di bawah 20% di sebagian besar negara 36, dengan sedikit perbedaan menurut perkembangan manusia. 37 Sebuah studi tentang perbedaan kelangsungan hidup menurut stadium, sub tipe histologis, dan jenis kelamin di negara-negara berpenghasilan tinggi menunjukkan bahwa faktor-faktor yang terkait dengan pengobatan, sistem perawatan kesehatan, dan tingkat komorbiditas kemungkinan memainkan peran penting (Sung *et al.*, 2024).

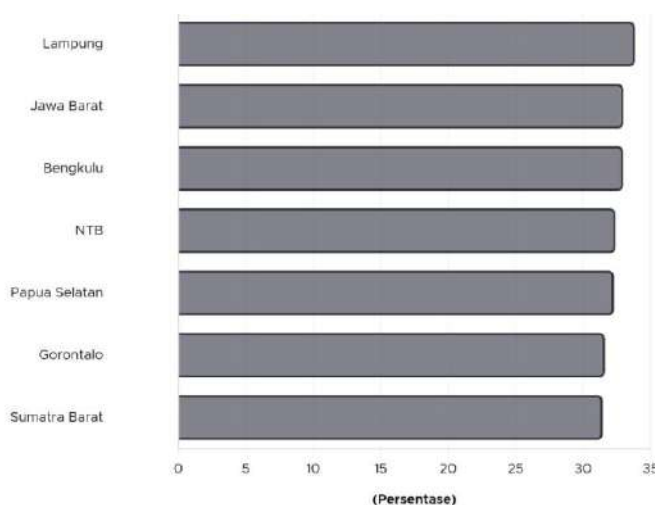
2.3 Merokok sebagai Faktor Risiko Kanker Paru

2.3.1 Prevalensi Merokok

Merokok masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia. WHO melaporkan bahwa pada tahun 2022 terdapat sekitar 1,25 miliar orang dewasa perokok aktif, meskipun prevalensinya menurun dari 26,4% pada 2010 menjadi 22,3% pada 2020, dan diprediksi akan terus turun menjadi 18,1% pada 2030. Namun, karena jumlah penduduk dunia terus bertambah, angka absolut perokok tetap tinggi, sehingga beban penyakit akibat tembakau masih signifikan (WHO, 2024).

Indonesia saat ini menempati peringkat ketiga jumlah perokok terbesar di dunia, setelah Tiongkok dan India, sekaligus termasuk

dalam lima besar negara dengan prevalensi merokok tertinggi secara global. Hasil Global Adult Tobacco Survey (GATS) 2021 yang dirilis oleh Kemenkes RI dan WHO menunjukkan bahwa 34,5% penduduk dewasa Indonesia atau setara dengan 70,2 juta orang masih menggunakan produk tembakau, dengan prevalensi 65,5% pada pria dan 3,3% pada wanita (WHO, 2023). Indonesia adalah salah satu dari enam negara di dunia yang diproyeksikan mengalami peningkatan, dari 33,2% pada tahun 2010 menjadi 38,7% pada tahun 2030 (WHO, 2024).



Gambar 2.18 Prevalensi perokok aktif di Indonesia
(BPS Lampung, 2024)

Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2024, tercatat Provinsi Lampung menempati urutan pertama sebagai provinsi dengan perokok terbanyak, dengan 33,84% penduduk usia 15 tahun ke atas yang merokok selama sebulan terakhir. Peringkat berikutnya diisi oleh Jawa Barat dengan 32,98%, serta Bengkulu di posisi ketiga sebesar 32,96% (BPS Lampung, 2024).

2.3.2 Kandungan Karsinogenik dan Mekanisme Karsinogenesis

Produk tembakau mengandung lebih dari 7.000 bahan kimia, di mana sedikitnya 70 di antaranya telah terbukti bersifat karsinogenik.

Beberapa di antaranya termasuk benzopiren, formaldehida, dan *Tobacco-specific nitrosamines* (TSNAs) yang dikenal sangat poten dalam memicu kanker. Selain itu, rokok juga mengandung logam berat seperti arsenik, kadmium, dan timbal yang dapat menyebabkan kerusakan DNA dan mengganggu sistem detoksifikasi sel. Zat berbahaya lainnya seperti amonia meningkatkan daya serap nikotin, sedangkan karbon monoksida (CO) berikatan dengan hemoglobin membentuk karboksihemoglobin, yang mengurangi kapasitas darah dalam mengangkut oksigen dan menyebabkan hipoksia jaringan. Kombinasi bahan-bahan ini menyebabkan kerusakan seluler, mutasi genetik, dan akhirnya memicu proses karsinogenesis, terutama di jaringan paru (CDC, 2025).

Paparan kronis terhadap asap rokok memicu proses karsinogenesis melalui serangkaian mekanisme biologis yang kompleks. Asap rokok mengandung berbagai senyawa karsinogen seperti *Polycyclic Aromatic hydrocarbons* (PAHs), TSNAs, dan benzena, yang dapat membentuk aduk DNA setelah melalui aktivasi metabolik. Aduk DNA ini berpotensi menyebabkan mutasi genetik, terutama pada gen supresor tumor seperti *TP53* dan *KRAS*. Mutasi tersebut mengganggu regulasi siklus sel, apoptosis, dan proliferasi, sehingga mendorong sel normal berubah menjadi sel kanker. Selain itu, efek inflamasi kronis yang ditimbulkan oleh iritasi berulang dari asap rokok turut menciptakan lingkungan mikro tumor yang mendukung angiogenesis dan pertumbuhan sel ganas. Secara keseluruhan, kerusakan DNA akibat karsinogen rokok dan hilangnya mekanisme perbaikan sel menjadi langkah penting dalam terbentuknya kanker paru (American Cancer Society, 2024).

2.3.3 Konsep *Field Cancerization & Residual Risk*

Konsep *field cancerization* menjelaskan fenomena terjadinya perubahan molekuler dan histologis pada area jaringan yang luas

akibat paparan karsinogen kronis, seperti asap rokok. Pada saluran napas perokok, sel epitel bronkial sering mengalami transformasi preneoplastik seperti metaplasia skuamosa, displasia, hingga karsinoma in situ yang tersebar di berbagai lokasi, bukan hanya pada titik tumor primer. Perubahan ini terjadi akibat akumulasi mutasi genetik dan epigenetik yang seragam di seluruh bidang jaringan, menunjukkan bahwa seluruh area tersebut memiliki potensi berkembang menjadi kanker. *Field cancerization* memperkuat pentingnya pemahaman mengenai dampak jangka panjang merokok, karena perubahan seluler bisa tetap bertahan bahkan setelah penghentian rokok, menciptakan medan yang siap untuk transformasi maligna (Willenbrink *et al.*, 2020).

2.3.4 Indeks Brinkman sebagai Alat Ukur Paparan Merokok

Indeks Brinkman merupakan salah satu metode kuantitatif yang umum digunakan untuk mengukur tingkat paparan merokok seseorang, terutama dalam konteks epidemiologi kanker. Indeks ini dihitung dengan mengalikan jumlah batang rokok yang dihisap per hari dengan lama kebiasaan merokok dalam satuan tahun,

Rumus:

$$\text{Indeks Brinkman (IB)} = \text{jumlah batang rokok/hari} \times \text{lama merokok (tahun)}$$

Nilai yang diperoleh selanjutnya dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kategori, yakni:

Tabel 2.6 Kategori Indeks Brinkman

Indeks Brinkman	Kategori
0-199	Perokok ringan
200-599	Perokok sedang
≥ 600	Perokok berat

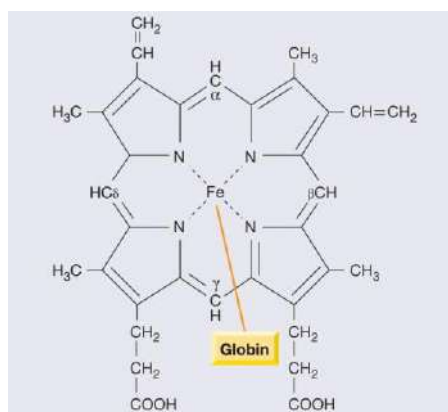
Sumber: (Aktalina, 2019)

Keunggulan utama Indeks Brinkman adalah kemudahannya dalam digunakan, terutama dalam pengumpulan data retrospektif dari rekam medis atau wawancara singkat. Dibandingkan dengan satuan *pack-years*, Indeks Brinkman tidak bergantung pada standar isi rokok per bungkus, sehingga lebih fleksibel pada konteks populasi Indonesia. Namun, meskipun praktis, indeks ini memiliki keterbatasan karena tidak memperhitungkan jenis rokok (filter atau non-filter), perubahan pola merokok sepanjang waktu, atau durasi berhenti merokok (Aktalina, 2019).

2.4 Kadar Hemoglobin dan Sistem Hematologi

2.4.1 Struktur, Fungsi, dan Regulasi Hb

Hemoglobin (Hb) adalah protein kompleks yang terdiri dari empat subunit globin, dengan dua rantai alfa dan dua rantai beta pada individu dewasa, serta empat gugus heme yang mengandung besi (Fe^{2+}). Setiap gugus heme dapat mengikat satu molekul oksigen, sehingga satu molekul hemoglobin dapat mengangkut hingga empat molekul oksigen. Hemoglobin berfungsi untuk mengangkut oksigen dari paru ke seluruh tubuh dan mengembalikan karbon dioksida ke paru untuk dikeluarkan. Selain itu, Hb juga berperan dalam mempertahankan pH darah melalui pengikatan ion hidrogen (H^+), bertindak sebagai *buffer* asam-basa dalam tubuh (Carr, 2022).



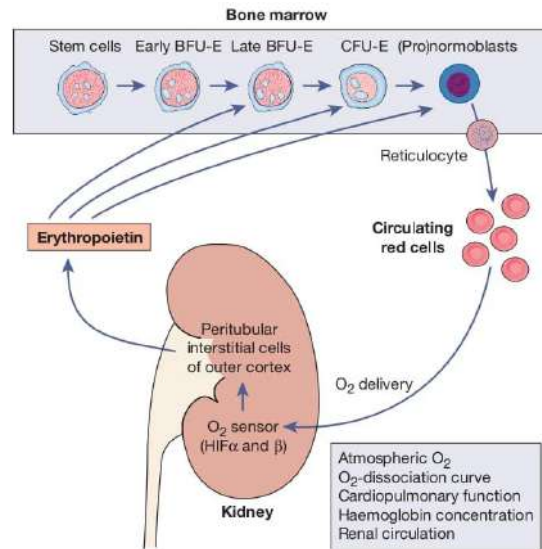
Gambar 2.19 Struktur Hemoglobin
(Hoffbrand *et al.*, 2020)

Pengaturan kadar hemoglobin sangat dipengaruhi oleh kebutuhan oksigen jaringan. Ketika terjadi hipoksia, tubuh merespons dengan meningkatkan produksi eritropoietin (EPO), hormon yang diproduksi oleh ginjal. EPO merangsang sumsum tulang untuk memproduksi lebih banyak eritrosit, yang akan meningkatkan kapasitas pengangkutan oksigen dalam darah. Regulasi kadar Hb dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk kadar oksigen, pH, suhu, dan kadar karbon dioksida, yang semuanya dapat memengaruhi afinitas Hb terhadap oksigen (Kaushansky *et al.*, 2022).

2.4.2 Proses Eritropoiesis dan Peran EPO

Eritropoiesis adalah proses pembentukan sel darah merah yang dimulai dari *stem cell* hematopoietik di sumsum tulang. Proses ini dimulai dengan pembentukan sel progenitor, CFU-E (*colony-forming unit-erythroid*), yang berkembang menjadi eritrosit matang melalui beberapa tahap. Selama proses ini, sel darah merah berkembang dengan kehilangan inti dan organel lainnya, dan dipenuhi dengan hemoglobin. Eritropoiesis yang normal memerlukan zat besi, vitamin B12, dan asam folat. Zat besi diperlukan untuk sintesis gugus heme, sedangkan vitamin B12 dan folat diperlukan untuk sintesis DNA dalam proses pembelahan sel darah merah (Hoffbrand *et al.*, 2020).

Eritropoietin (EPO), hormon yang diproduksi oleh ginjal sebagai respons terhadap hipoksia, berperan sangat penting dalam mengatur proses eritropoiesis. EPO meningkatkan produksi sel darah merah dengan merangsang diferensiasi sel progenitor eritroid dan memperpanjang usia sel-sel ini di sumsum tulang. Peningkatan produksi EPO yang terjadi pada kondisi hipoksia bertujuan untuk memenuhi kebutuhan oksigen tubuh, yang kemudian meningkatkan jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin (Carr, 2022).



Gambar 2.20 Produksi Eritropoietin (EPO)
(Hoffbrand *et al.*, 2020)

2.4.3 Faktor yang Mempengaruhi Produksi Hb

Beberapa faktor mempengaruhi produksi hemoglobin, termasuk kecukupan zat besi, vitamin B12, dan asam folat. Zat besi adalah komponen utama dalam pembentukan gugus heme, yang memungkinkan hemoglobin untuk mengikat oksigen. Kekurangan zat besi dapat menyebabkan anemia mikrositik dengan eritrosit yang lebih kecil dan lebih sedikit mengandung hemoglobin. Vitamin B12 dan asam folat, yang terlibat dalam sintesis DNA, diperlukan untuk pembelahan sel yang efektif, dan defisiensinya dapat menyebabkan anemia makrositik dengan eritrosit yang lebih besar dan kurang efektif (Carr, 2022).

Selain faktor nutrisi, produksi hemoglobin juga dipengaruhi oleh hormon eritropoietin (EPO), yang diproduksi sebagai respons terhadap hipoksia. EPO merangsang sumsum tulang untuk meningkatkan produksi eritrosit dan, pada gilirannya, meningkatkan kadar hemoglobin. Penyakit seperti penyakit ginjal kronis atau gangguan inflamasi dapat mengurangi kemampuan ginjal untuk memproduksi EPO atau mengganggu respons sumsum tulang

terhadap EPO, yang dapat menyebabkan penurunan produksi sel darah merah dan hemoglobin (Kaushansky *et al.*, 2022).

2.4.4 Efek Merokok terhadap Kadar Hb

Merokok dapat meningkatkan kadar hemoglobin dalam darah. Hal ini disebabkan oleh efek karbon monoksida (CO) yang terkandung dalam asap rokok. CO mengikat hemoglobin lebih kuat daripada oksigen, membentuk karboksihemoglobin, yang mengurangi kemampuan hemoglobin untuk mengangkut oksigen. Meskipun kadar hemoglobin lebih tinggi pada perokok, hal ini tidak menunjukkan peningkatan kapasitas pengangkutan oksigen, melainkan respons terhadap pengurangan oksigenasi jaringan akibat pembentukan karboksihemoglobin (Hoffbrand *et al.*, 2020).

Sebagai respons terhadap hipoksia jaringan yang disebabkan oleh karbon monoksida, tubuh meningkatkan produksi eritropoietin (EPO) untuk merangsang eritropoiesis. Meskipun kadar hemoglobin pada perokok cenderung lebih tinggi, hal ini berhubungan dengan mekanisme kompensasi terhadap hipoksia yang disebabkan oleh merokok, bukan dengan peningkatan kapasitas oksigenasi yang sesungguhnya (Carr, 2022).

Paparan benzena dan senyawa hidrokarbon aromatik lainnya telah diketahui secara luas memiliki efek mielotoksik, yaitu toksisitas terhadap sumsum tulang sebagai tempat pembentukan sel darah. Paparan kronis, baik melalui inhalasi, kulit, atau ingesti, dapat mengganggu proses hematopoiesis, yang pada akhirnya berdampak pada penurunan kadar hemoglobin (Hb). Gangguan ini terjadi karena benzena dan metabolitnya bersifat toksik terhadap sel progenitor di sumsum tulang, menghambat diferensiasi dan proliferasi sel darah merah, serta dapat menyebabkan apoptosis (Ahmed *et al.*, 2024).

Nikotin secara signifikan memengaruhi parameter hematologis melalui mekanisme yang berbeda. Nikotin, sebagai stimulan sistem saraf, diduga memengaruhi hematologi melalui dua mekanisme utama. Pertama, nikotin diduga merangsang sekresi hormon (seperti kortisol dan katekolamin) yang pada akhirnya dapat menyebabkan peningkatan jumlah sel darah putih (leukosit). Kedua, sebagai iritan pada saluran pernapasan, nikotin memicu respons inflamasi. Peradangan kronis ini mendorong sintesis sitokin, yang kemudian dapat merangsang sumsum tulang untuk memproduksi lebih banyak leukosit (Ahmed *et al.*, 2024).

2.4.5 Perbedaan Kadar Hb pada Perokok Aktif, Pasif, dan Non-perokok

Kadar hemoglobin pada perokok aktif cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan non-perokok. Ini disebabkan oleh pengaruh karbon monoksida (CO) yang mengurangi kapasitas pengikatan oksigen oleh hemoglobin, memicu tubuh untuk meningkatkan produksi eritrosit sebagai kompensasi terhadap hipoksia. Peningkatan kadar hemoglobin pada perokok aktif dapat mencapai 1–2 g/dL lebih tinggi dibandingkan dengan non-perokok. Namun, hal ini tidak mencerminkan peningkatan kapasitas oksigenasi tubuh, melainkan hanya respons terhadap efek hipoksia yang disebabkan oleh karbon monoksida (Kaushansky *et al.*, 2022).

Perokok pasif yang terpapar asap rokok juga dapat mengalami peningkatan kadar hemoglobin, meskipun peningkatannya biasanya lebih rendah daripada pada perokok aktif. Kadar hemoglobin pada non-perokok umumnya berada dalam kisaran normal, dengan kapasitas pengangkutan oksigen yang optimal karena tidak terpapar karbon monoksida dalam jumlah besar (Carr, 2022; Hoffbrand *et al.*, 2020).

2.5 Mekanisme Anemia pada Kanker Paru

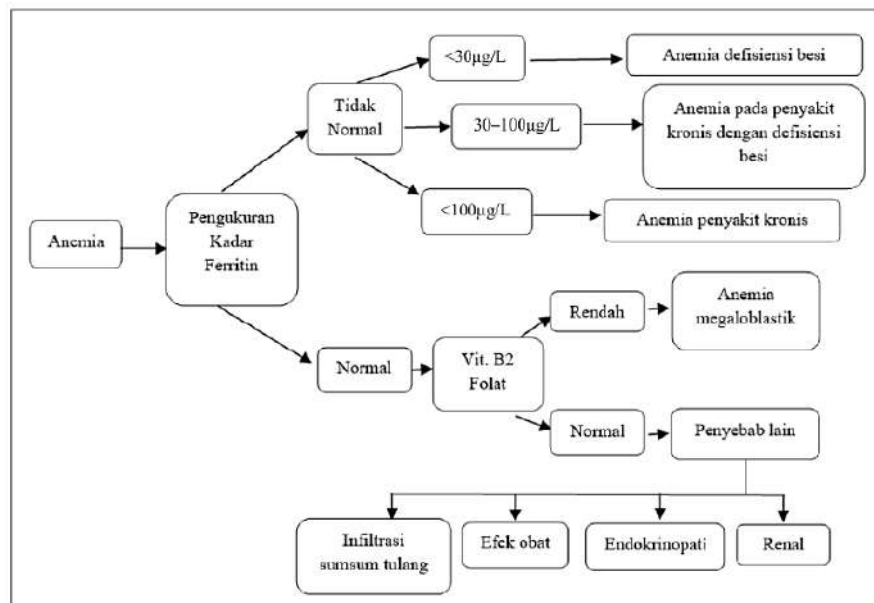
2.5.1 Definisi dan Klasifikasi Anemia

Anemia adalah kondisi ketika kadar hemoglobin (Hb) dalam darah berada di bawah nilai normal. Anemia dapat diklasifikasikan berdasarkan ukuran dan warna sel darah merah (mikrositik, normositik, atau makrositik) serta berdasarkan etiologinya, seperti anemia defisiensi besi (IDA), anemia penyakit kronis (ACD), anemia aplastik, dan anemia hemolitik. Pada pasien kanker paru, jenis anemia yang paling sering ditemukan adalah ACD dan anemia akibat terapi kanker, keduanya umumnya bersifat normositik normokromik (Weiss and Ganz, 2019).

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

- 1) efek langsung dari kanker seperti perdarahan pada tumor atau invasi sel kanker pada sumsum tulang;
- 2) faktor kimiawi dari sel kanker seperti auto-antibodi atau sitokin pro-inflamasi yang dapat memengaruhi produksi eritropoietin dan menghambat metabolisme besi; dan
- 3) efek dari terapi kanker, seperti kemoterapi, radioterapi, penghambat tirosin kinase, dan antibodi monoklonal.

Klasifikasi anemia tidak hanya didasarkan pada derajat keparahan atau morfologi sel darah merah, tetapi juga dapat dilakukan berdasarkan etiologi atau penyebab yang mendasarinya. Salah satu metode diagnostik yang umum digunakan adalah pemeriksaan kadar feritin serum sebagai langkah awal, yang kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan penunjang lainnya seperti vitamin B12 dan folat apabila diperlukan. Algoritma diagnostik anemia berdasarkan kadar feritin dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 2.21 Klasifikasi Anemia

Sumber: Escobar *et al.* (2021)

Berdasarkan algoritma di atas, proses diagnostik anemia dimulai dengan pengukuran kadar ferritin serum yang terbagi menjadi dua kategori utama, yaitu tidak normal dan normal. Pada kondisi kadar ferritin tidak normal, interpretasi hasil bergantung pada tingkat penurunannya: kadar ferritin sangat rendah ($<30 \mu\text{g/L}$) mengindikasikan anemia defisiensi besi murni, rentang $30-100 \mu\text{g/L}$ mengarah pada anemia penyakit kronis dengan komponen defisiensi besi, sedangkan kadar $>100 \mu\text{g/L}$ tanpa defisiensi besi signifikan menunjukkan anemia penyakit kronis. Sementara itu, apabila kadar ferritin berada dalam batas normal, evaluasi dilanjutkan dengan pemeriksaan kadar vitamin B12 dan folat. Hasil pemeriksaan yang menunjukkan kadar rendah mengkonfirmasi diagnosis anemia megaloblastik, sedangkan kadar normal mengarahkan pada penyebab lain yang lebih kompleks seperti infiltrasi sumsum tulang, efek samping obat, gangguan endokrin, atau penyakit ginjal kronis (Escobar *et al.*, 2021).

Tabel 2.7 Klasifikasi Derajat Anemia

Derajat Anemia	Kadar Hemoglobin (g/dL)	Populasi
Normal	≥ 13.0 g/dL	Laki-laki dewasa
(Tidak Anemia)	≥ 12.0 g/dL	Perempuan dewasa (tidak hamil)
Anemia Ringan	11.0- 12.9 g/dL	Laki-laki dewasa
	11.0 - 11.9 g/dL	Perempuan dewasa (tidak hamil)
Anemia Sedang	8.0 - 10.9 g/dL	Laki-laki dewasa
		Perempuan dewasa
Anemia Berat	<8.0 g/dL	Laki-laki dewasa
		Perempuan dewasa

Sumber: (Escobar *et al.*, 2021)

Menurut World Health Organization (WHO), anemia pada dewasa didefinisikan sebagai kondisi kadar hemoglobin di bawah nilai normal, yaitu kurang dari 13.0 g/dL untuk laki-laki dan kurang dari 12.0 g/dL untuk perempuan dewasa yang tidak hamil. Klasifikasi derajat keparahan anemia dibagi menjadi tiga kategori berdasarkan kadar hemoglobin. Anemia ringan pada laki-laki dewasa ditandai dengan kadar hemoglobin 11.0-12.9 g/dL, sedangkan pada perempuan dewasa 11.0-11.9 g/dL. Anemia sedang ditandai dengan kadar hemoglobin 8.0-10.9 g/dL untuk kedua jenis kelamin. Sementara itu, anemia berat didefinisikan sebagai kondisi dengan kadar hemoglobin kurang dari 8.0 g/dL baik pada laki-laki maupun perempuan dewasa. Klasifikasi ini telah digunakan sejak tahun 1989 dan tetap dipertahankan dalam pedoman WHO terbaru tahun 2024.

2.5.2 Patofisiologi Anemia pada Kanker Paru

Anemia pada kanker paru sangat dipengaruhi oleh peradangan sistemik kronik yang terjadi akibat respons imun terhadap keberadaan tumor. Sitokin seperti IL-6, TNF- α , dan interferon- γ dilepaskan dalam jumlah besar dan memengaruhi proses hematopoiesis. IL-6,

khususnya, merangsang hati memproduksi hepsidin, hormon utama dalam regulasi zat besi. Hepsidin menghambat absorpsi besi di usus dan mencegah pelepasan besi dari makrofag, sehingga zat besi tidak tersedia untuk eritropoiesis, meskipun kadar total besi tubuh normal atau meningkat. Selain itu, sitokin proinflamasi juga menurunkan produksi eritropoietin dan menghambat respons sumsum tulang terhadap eritropoietin (Girelli *et al.*, 2021).

2.5.3 Pengaruh Terapi Kanker terhadap Hematopoiesis

Kemoterapi dan radioterapi adalah dua terapi utama dalam pengelolaan kanker paru yang dapat berdampak langsung pada penurunan produksi sel darah merah. Agen kemoterapi seperti *platinum-based agents* seperti cisplatin diketahui bersifat mielotoksik dan dapat merusak progenitor eritroid di sumsum tulang. Radioterapi pada area toraks juga dapat menyebabkan penurunan produksi eritrosit, terutama jika melibatkan sumsum tulang belakang atau bila terapi dilakukan dalam jangka waktu lama. Hal ini memperburuk anemia yang telah disebabkan oleh efek penyakit itu sendiri, sehingga memperberat kondisi pasien dan menurunkan kualitas hidup (Gafer-Gvili *et al.*, 2021).

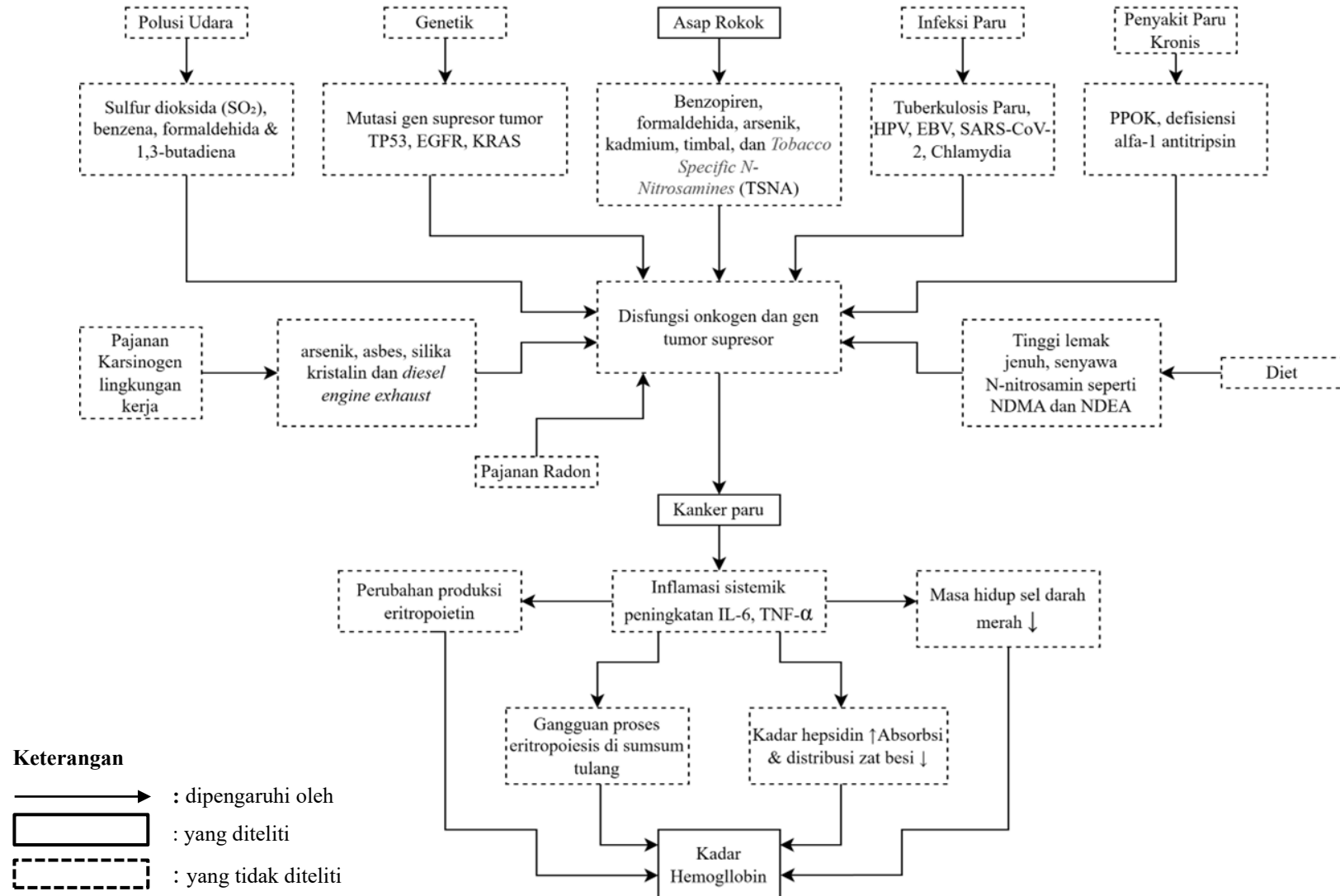
2.5.4 Kaitan Antara Anemia dan Prognosis Kanker Paru

Anemia pada pasien kanker paru bukan hanya merupakan masalah simptomatik, tetapi juga memiliki nilai prognostik. Penelitian menunjukkan bahwa kadar hemoglobin rendah berhubungan dengan peningkatan mortalitas, penurunan respons terhadap terapi, dan durasi kelangsungan hidup yang lebih pendek. Anemia juga menyebabkan hipoksia jaringan, yang dapat meningkatkan resistensi terhadap terapi seperti radioterapi dan kemoterapi, karena kondisi hipoksia mengurangi efek sitotoksik terhadap sel kanker (Zhou *et al.*, 2022).

2.5.5 Diagnosis dan Interpretasi Kadar Hemoglobin

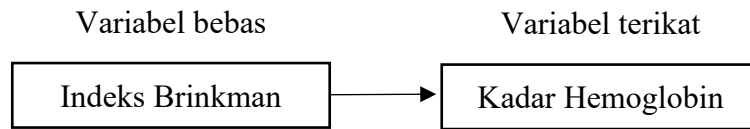
Diagnosis anemia pada pasien kanker paru memerlukan pemeriksaan hemoglobin rutin, bersama dengan pemeriksaan penunjang seperti retikulosit, ferritin, saturasi transferrin, dan kadar hepsidin. Kadar ferritin yang normal atau meningkat disertai dengan saturasi transferrin yang rendah dapat mengindikasikan ACD. Sementara itu, kadar hepsidin yang tinggi mendukung diagnosis ACD, sedangkan kadar hepsidin rendah lebih khas pada anemia defisiensi besi. Interpretasi kadar hemoglobin juga harus mempertimbangkan kondisi pasien seperti status gizi, infeksi, atau perdarahan tersembunyi. Dengan interpretasi yang tepat, terapi anemia dapat ditargetkan dengan lebih efektif, seperti pemberian suplementasi zat besi, *eritropoiesis-stimulating agents* (ESAs), atau transfusi darah bila diperlukan (Ganz and Nemeth, 2019).

2.6 Kerangka Teori



2.7 Kerangka Konsep

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



2.8 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

Ho:

Tidak terdapat hubungan antara Indeks Brinkman dan kadar hemoglobin pada pasien kanker paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

H₁:

Terdapat hubungan antara Indeks Brinkman dan kadar hemoglobin pada pasien kanker paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* dengan pendekatan observasional analitik yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara Indeks Brinkman sebagai indikator tingkat kebiasaan merokok dengan kadar hemoglobin pada pasien kanker paru. Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Desain ini dipilih karena efisien dalam mengevaluasi hubungan antar variabel pada satu titik waktu tanpa melakukan *follow-up*, serta sesuai untuk pengumpulan data secara retrospektif dari rekam medis rumah sakit.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Oktober hingga November 2025 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Pemilihan lokasi ini didasarkan pada ketersediaan data rekam medis pasien yang lengkap terkait riwayat merokok dan kadar hemoglobin.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini seluruh pasien yang telah didiagnosis kanker paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Januari 2024 – Juni 2025 yang terdiri dari 244 pasien.

3.3.2 Sampel Penelitian

Teknik pengambilan sampel untuk penelitian ini yaitu dengan menggunakan teknik *purposive sampling* dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk menentukan banyaknya sampel peneliti menggunakan rumus Cohen untuk *Chi-Square* populasi diketahui yaitu sebagai berikut:

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{w^2}$$

Keterangan :

- n = Besar sampel minimal
- Z_{α} = Deviat baku alpha (tingkat kesalahan tipe I)
- Z_{β} = Deviat baku beta (tingkat kesalahan tipe II)
- w = *Effect size* Cohen's w

Nilai parameter yang ditetapkan:

- $Z_{\alpha} = 1,96$ ($\alpha = 5\%$, *two-tailed*)
- $Z_{\beta} = 0,84$ ($\beta = 20\%$, power = 80%)
- $w = 0,3$ (*effect size* medium menurut Cohen, 1988)

Sehingga untuk dapat mengetahui jumlah sampel, dapat dihitung :

$$\begin{aligned} n &= \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{w^2} \\ n &= \frac{(1.96 + 0.84)^2}{(0.3)^2} \\ n &= \frac{(2,8)^2}{0,09} \\ n &= \frac{7,84}{0,09} \\ n &= 87,11 \\ n &= 88 \end{aligned}$$

Berdasarkan rumus Cohen, jumlah sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 88 pasien.

3.4 Kriteria Sampel

3.4.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pasien yang terdiagnosis kanker paru primer berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi yang tercatat dalam rekam medis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2024-2025.
2. Pasien kanker paru yang memiliki riwayat merokok yang dapat dihitung menggunakan Indeks Brinkman (jumlah rokok/hari x lama merokok dalam tahun).
3. Pasien kanker paru yang memiliki data kadar hemoglobin sebelum menjalani terapi (kemoterapi, radioterapi, atau operasi).

3.4.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pasien kanker paru sekunder yang berasal dari metastasis organ lain.
2. Pasien kanker paru memiliki riwayat penyakit hematologi lain yang mempengaruhi kadar hemoglobin (thalasemia, leukemia, anemia sel sabit, anemia hemolitik, dan anemia aplastik).
3. Data Hb pasien kanker paru setelah menerima transfusi darah.
4. Pasien kanker paru memiliki komorbid berat, infeksi, dan penyakit autoimun yang mempengaruhi kadar hemoglobin (gagal ginjal kronik, sirosis hati, tuberkulosis, dan HIV/AIDS).

3.5 Identifikasi Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas (*independent variable*)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah Indeks Brinkman (IB)

3.5.2 Variabel Terikat (*dependent variable*)

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar hemoglobin (g/dL).

3.6 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Indeks Brinkman	Indeks yang dihitung dari jumlah batang rokok per hari $\times$ lama merokok (dalam tahun)	Perhitungan dari data rekam medis	Ringan : <200 Sedang : 200-599 Berat : ≥ 600	Kategorik (Ordinal)
Kadar Hemoglobin (Hb)	Konsentrasi hemoglobin dalam darah (dalam satuan g/dL) yang diukur dari sampel darah vena.	<i>Hematology analyzer</i>	Laki-laki <8 Anemia berat 8–10,9 Anemia sedang 11–12,9 Anemia ringan ≥ 13 Normal Perempuan <8 Anemia berat 8–10,9 Anemia sedang 11–11,9 Anemia ringan ≥ 12 Normal (WHO, 2024)	Kategorik (Ordinal)

3.7 Instrumen, dan Bahan Penelitian

3.7.1 Instrumen Penelitian

Berikut ini merupakan instrumen yang digunakan dalam proses penelitian yang dapat dilihat pada

1. lembar checklist yang memuat data demografis, riwayat merokok (jumlah batang/hari dan tahun merokok), serta hasil pemeriksaan kadar hemoglobin. Sumber data diperoleh dari Instalasi Rekam Medis, Patologi Anatomi, dan SIMRS secara elektronik maupun fisik.

3.7.2 Bahan Penelitian

Berikut ini merupakan bahan yang digunakan dalam proses penelitian yang dapat dilihat pada:

1. Daftar pasien kanker paru dari instalasi rekam medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek 2024-2025
2. Data rekam medis pasien kanker paru yang memuat informasi jumlah rokok per hari dan lama merokok.
3. Hasil pemeriksaan laboratorium kadar hemoglobin pasien sebelum menjalani terapi (kemoterapi, radioterapi, dan operasi) serta sebelum transfusi.
4. Hasil pemeriksaan biopsi histopatologi kanker paru di Instalasi Patologi Anatomi.

3.8 Prosedur dan Alur Penelitian

3.8.1 Prosedur Penelitian

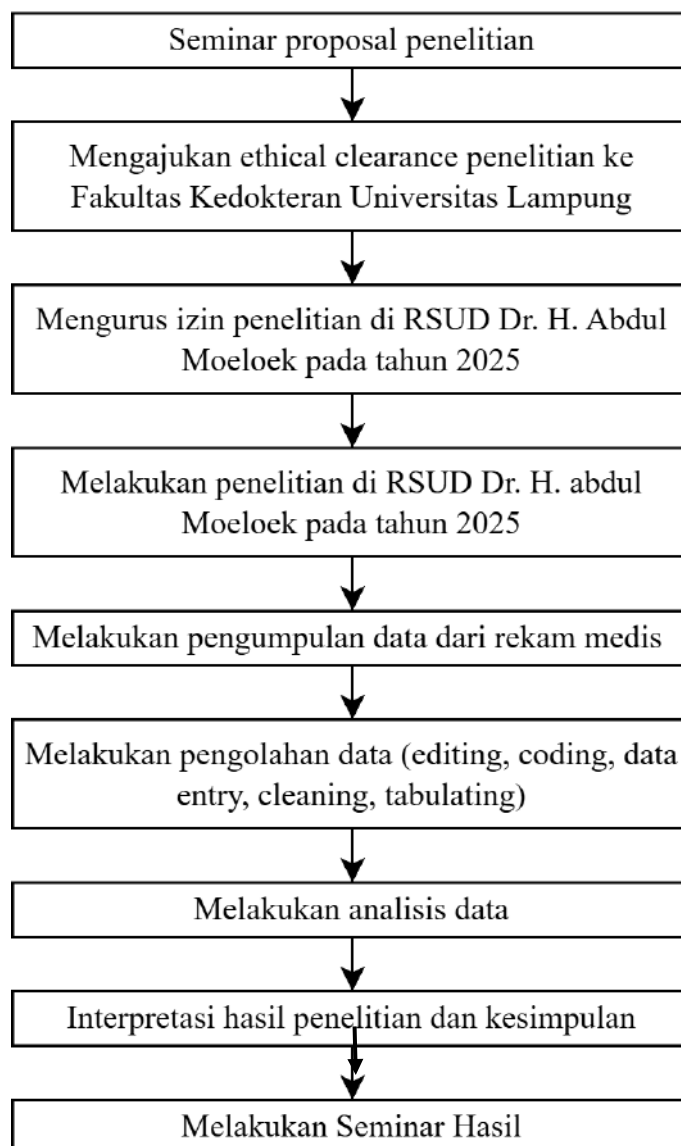
Tahapan-tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Menyusun proposal dan melaksanakan seminar proposal;
- b. Mengajukan surat pengantar dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk melakukan penelitian setelah proposal sudah disetujui oleh pembimbing;
- c. Menyampaikan permohonan kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk mendapatkan surat izin penelitian dan kelayakan etik;
- d. Melakukan pengumpulan data rekam medis pasien kanker paru yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. H Abdul Moeloek Bandar Lampung;
- e. Melakukan pengumpulan data Indeks Irinkman dan kadar hemoglobin berdasarkan data rekam medis;
- f. Melakukan pengolahan dan analisis data menggunakan program SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) dalam komputer

yang terdiri dari beberapa langkah, yaitu *editing, coding, data entry, cleaning, tabulating*;

- g. Menginterpretasikan hasil analisis data dan menyusun pembahasan;
- h. Melakukan seminar hasil penelitian untuk memaparkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan.

3.8.2 Alur Penelitian



3.9 Manajemen Data

3.9.1 Sumber Data

Data pada penelitian ini merupakan data sekunder yang diambil dari rekam medis pasien yang tersedia di Instalasi Rekam Medis, Patologi Anatomi, dan SIMRS RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Periode 2024-2025. Data yang memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi kemudia dicatat ke dalam lembar *checklist*.

3.9.2 Analisis Data

Analisis data dalam penelitian ini terdiri dari:

A. Analisis Univariat

Analisis univariat merupakan proses analisis yang dilakukan untuk menggambarkan distribusi tiap variabel penelitian secara deskriptif. Analisis ini menyajikan frekuensi dan persentase untuk setiap kategori variabel, sehingga diperoleh gambaran karakteristik sampel penelitian.

Dalam penelitian ini, analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik responden berdasarkan usia, jenis kelamin, Indeks Brinkman (ringan, sedang, dan berat), serta kadar hemoglobin (anemia berat, anemia sedang, anemia ringan dan normal).

Perhitungan persentase dilakukan menggunakan rumus:

$$P = \frac{F}{N} \times 100\%$$

Keterangan:

P = Persentase

F = Frekuensi

N = Jumlah Sampel

B. Analisis Bivariat

Analisis bivariat merupakan analisis yang dilakukan terhadap dua variabel yang diduga memiliki korelasi atau hubungan. Pada penelitian ini, analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara Indeks Brinkman (ringan, sedang, berat) dengan kadar hemoglobin (anemia ringan, anemia sedang, ringan/normal) pada pasien kanker paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2024.

Uji statistik yang digunakan adalah *Chi-square* (χ^2) dengan tabel kontingensi 3×4. Apabila syarat uji *Chi-square* tidak terpenuhi, yaitu terdapat sel dengan nilai harapan (expected count) < 5 lebih dari 20% sel, maka analisis akan dilanjutkan menggunakan uji alternatif *Fisher's Exact Test*.

Dasar pengambilan keputusan hipotesis penelitian ditentukan berdasarkan nilai signifikansi (*p-value*), yaitu:

- a. Jika $p \leq 0,05$ maka hipotesis nol (H_0) ditolak, artinya terdapat hubungan bermakna antara Indeks Brinkman dan kadar hemoglobin (hipotesis penelitian/ H_1 diterima).
- b. Jika $p > 0,05$ maka hipotesis nol (H_0) diterima, artinya tidak terdapat hubungan bermakna antara Indeks Brinkman dan kadar hemoglobin.

Desain penelitian ini adalah cross sectional, sehingga selain memberikan gambaran hubungan antara Indeks Brinkman dan kadar hemoglobin, juga dapat diketahui distribusi prevalensi anemia pada pasien kanker paru. Prevalensi tersebut menggambarkan proporsi pasien dengan kadar hemoglobin tertentu dalam masing-masing kategori Indeks Brinkman, sehingga dapat dipertimbangkan dalam perencanaan pencegahan maupun tatalaksana klinis.

Selain uji signifikansi, penelitian ini juga menghitung prevalence ratio (PR) sebagai ukuran besar risiko. PR digunakan untuk mengetahui seberapa besar kemungkinan pasien dengan paparan merokok tinggi mengalami anemia dibandingkan pasien dengan paparan merokok rendah.

Interpretasi PR adalah sebagai berikut :

$PR = 1$ (Indeks Brinkman bukan faktor risiko)

$PR < 1$ (Indeks Brinkman merupakan faktor protektif dan pencegah terhadap terjadinya anemia)

$PR > 1$ (Indeks Brinkman merupakan faktor risiko terjadinya anemia)

3.10 Etika Penelitian

Penelitian dengan judul Hubungan Antara Indeks Brinkman dengan Kadar Hemoglobin pada Pasien Kanker Paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2024-2025 ini akan dilaksanakan dengan mengikuti pedoman etika dan sudah mendapatkan surat keterangan lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian RSUD Dr.H. Abdul Moeloek dengan nomor surat No.571/KEPK-RSUDAM/X/2025.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

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

1. Penelitian ini menunjukkan bahwa distribusi Indeks Brinkman pada pasien kanker paru didominasi oleh kategori berat.
2. Penelitian ini menunjukkan bahwa distribusi kadar hemoglobin pada pasien kanker paru didominasi oleh kategori anemia sedang.
3. Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara Indeks Brinkman dan kadar hemoglobin pada pasien kanker paru ($p = 0,674$).

5.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan dari hasil penelitian ini maka saran yang dapat diberikan peneliti adalah sebagai berikut:

5.2.1 Bagi Masyarakat

1. Masyarakat diharapkan mengurangi kebiasaan merokok dan menghindari paparan asap rokok di lingkungan rumah maupun tempat kerja.
2. Masyarakat diharapkan meningkatkan pemahaman mengenai risiko paparan rokok dan menjaga pola hidup sehat untuk mencegah penyakit paru.

3. Masyarakat diusahakan melakukan pemeriksaan kesehatan secara berkala terutama bagi individu dengan riwayat merokok agar gangguan paru dapat dideteksi lebih awal.

5.2.2 Bagi Peneliti Selanjutnya

1. Peneliti selanjutnya disarankan mengontrol variabel perancu seperti status nutrisi, komorbiditas kronik, dan stadium kanker karena faktor–faktor tersebut dapat memengaruhi kadar hemoglobin melalui mekanisme berbeda.
2. Penelitian selanjutnya dapat menggunakan sampel yang lebih besar atau melibatkan beberapa rumah sakit untuk memperoleh variasi stadium dan meningkatkan representativitas hasil.

5.2.3 Bagi Tenaga Kesehatan

1. Tenaga kesehatan diharapkan meningkatkan edukasi mengenai bahaya paparan rokok dan manfaat berhenti merokok kepada pasien dan keluarga.
2. Tenaga kesehatan diharapkan memperkuat upaya preventif melalui pemberian konseling berhenti merokok dan dukungan terhadap lingkungan bebas asap rokok.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, I. A., Mohammed, M. A., Hassan, H. M., & Ali, I. A. 2024. Relationship between tobacco smoking and hematological indices among Sudanese smokers. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 16(3): 43-54.
- Aktalina, L. 2019. Hubungan Tingkatan Berat Merokok (Indeks Brinkman) dan Kejadian Kanker Paru. *Jurnal Kedokteran Methodist*. 12(1): 48-50.
- Allehebi, A., Al-Omair, A., Mahboub, B., Koegelenberg, C. F., Mokhtar, M., Madkour, A. M., *et al.* 2024. Recommended approaches for screening and early detection of lung cancer in the Middle East and Africa (MEA) region: a consensus statement. *Journal of Thoracic Disease*. 16(3): 42-58.
- Amelia, R., Nasrul, E., & Basyar, M. 2016. Hubungan Derajat Merokok Berdasarkan Indeks Brinkman dengan Kadar Hemoglobin. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 5(3): 619–624.
- American Cancer Society. 2024. Lung Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention. The American Cancer Society.
- Arumsari, D., Artanti, K., Martini, S., & Widati, S. 2019. Deskripsi Derajat Merokok Berdasarkan Indeks Brinkman Pada Penderita Kanker Paru. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 7(3): 250-255.
- Asmara, O. D., Tenda, E. D., Singh, G., Pitoyo, C. W., Rumende, C. M., Rajabto, W., *et al.* 2023. Lung Cancer in Indonesia. *Journal of Thoracic Oncology*. 18(9): 34–45.
- Birk, M., Žagar, T., Tomšič, S., Mihor, A., Bric, N., & Mlakar, M. 2024. Impact of Indoor Radon Exposure on Lung Cancer Incidence in Slovenia. *Cancers*. 16(8): 1-10.
- Badan Pusat Statistik Provinsi Lampung (2024) Persentase penduduk merokok usia ≥ 5 tahun dan rata-rata konsumsi rokok per minggu, 2022–2023. Bandar Lampung: BPS Provinsi Lampung.
- Budisan, L., Zanoaga, O., Braicu, C., Pirlog, R., Covaliu, B., Esanu, V., *et al.* 2021. Links between Infections, Lung Cancer, and the Immune System. *Int J Mol Sci*. 22(17): 1-16.
- Carr, J. H. 2022. Clinical Hematology Atlas. 6th ed. Indianapolis, Indiana: Elseiver.

- CDC 2025. Lung Cancer: Risk Factors. U.S. Department of Health & Human Services.
- Chen, T., Song, L., Zhong, X., Zhu, Q., Huo, J., & Chen, J. 2023. Science of the Total Environment Dietary polyunsaturated fatty acids intake , air pollution , and the risk of lung cancer : A prospective study in UK biobank. *Science of the Total Environment*. 882(1): 1–8.
- Cheng, N., Cui, X., Chen, C., Li, C., & Huang, J. 2021. Exploration of Lung Cancer-Related Genetic Factors via Mendelian Randomization Method Based on Genomic and Transcriptomic Summarized Data. *Front. Cell Dev. Biol.* 9: 1–8.
- Christiani, D. C. 2020. Occupational Exposures and Lung Cancer. *American Thoracic Society*. 202(3): 87–89.
- Eroschenko, V. P. 2018. DiFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations 13th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer.
- Febriani, A., & Furqon, A. 2018. Metastasis Kanker Paru. 4(3): 94–101.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., *et al.* 2024. Cancer statistics for the year 2022: An overview. *International Journal of Cancer*. 149(4): 778–789.
- Forder, A., Zhuang, R., Souza, V. G. P., Brockley, L. J., Pewarchuk, M. E., Telkar, N., *et al.* 2023. Mechanisms Contributing to the Comorbidity of COPD and Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 24(3): 1–20.
- Ganz, T. & Nemeth, E. 2015. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 19(7): 407–417.
- Gafter-Gvili, A., Lavi, N., Isaacson, R., Dally, N., Levin, D. & Shpilberg, O. 2021. Chemotherapy-induced anemia and erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: Updated systematic review. *Acta Haematologica*. 144(4): 403–414.
- Girelli, D., Marchi, G., Busti, F. & Vianello, A. 2021. Anemia in the elderly and in chronic diseases: A new perspective on the role of inflammation. *Blood Reviews*. 46: 740.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. 2021. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 14th ed. Philadelphia : Elseiver.
- Hoffbrand, A. V., Higgs, D. R., Keeling, D. M., & Mehta, A. B. 2020. Hoffbrand's Essential Haematology. 8th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell.
- IASLC. 2024. Lung Cancer T Classification 9th Edition. 9th ed. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).

- Kaushansky, Kenneth, Lichtman, M. A., Prchal, J. T., Levi, M. M., Burns, L. J., & Linch, D. C. 2022. *Williams Hematology*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Kemenkes RI. 2023. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan Penatalaksanaan Kanker Paru.
- Kemenkes RI. 2024. Rencana kanker nasional 2024-2034. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kristina, S. A., Endarti, D., & Thavorncharoensap, M. 2016. Burden of cancer attributable to tobacco smoking in member countries of the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN), 2012. *Cancer Epidemiology*. 44: 84–90.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. 2017. *Robbins Basic Pathology*. 11th ed. Elsevier.
- Kusumaningrum, Y.D. 2023. Anemia pada penyakit kanker. Mengenal Anemia: Patofisiologi, Klasifikasi, dan Diagnosis. *BRIN*: 115–142.
- Maccio, A., Madeddu, C., Gramignano, G., Mulas, C., Tanca, L., *et al.* 2015. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: Results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*, 100(1): 124–132.
- Martin, L., Senesse, P., Gioulbasanis, I., Antoun, S., Bozzetti, F., *et al.* 2015. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *Journal of Clinical Oncology*, 33(1): 90–99.
- Mescher, A. L. 2018. *Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas*. 15th ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Miglietta, F., Pirozzi, M., Bottosso, M., Pisani, C., Franco, P., *et al.* 2025. Anaemia in cancer patients: Advances and challenges in the era of precision oncology. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 213: 1-12.
- Moore, K. L., Dalley, A. F., Agur, A. M. R., & A, B. 2018. *Clinically Oriented Anatomy* 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Muruganantham, J. K., & Veerabathiran, R. 2024. Genetic variants influencing the emergence and progression of lung cancer: a comprehensive review. *Therapeutic Radiology and Oncology*. 8: 2–6.
- Nicholson, A. G., Tsao, M. S., Beasley, M. B., Borczuk, A. C., Brambilla, E., Cooper, W. A., *et al.* 2021. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. 17(3): 362–387.

- Patel, S.J.A. and Mohiuddin, S.S., 2024. Physiology of oxygen transport and carbon dioxide dissociation. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Paulsen, F., & Waschke, J. 2017. Sobotta Atlas of Human Anatomy (Vol.2) (S. Gunardi, S. Kusumaningtyas, & K. L. Isabella. 24th ed. Jakarta: EGC.
- Permitasari, N. P. A. L., Satibi, S., & Kristina, S. A. 2018. National burden of cancers attributable to secondhand smoking in Indonesia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 19(7): 51–55.
- Perrotta, F., Agnano, V. D., Scialò, F., Komici, K., Allocca, V., Nucera, *et al.* 2022. Evolving concepts in COPD and lung cancer : a narrative review. *Minerva Medica*. 113(3): 436–448.
- Polański, J., Chabowski, M., Świątoniowska-Lonc, N., Dudek, K., Jankowska-Polańska, B., *et al.* 2021. Hubungan Status Gizi dengan Hasil Klinis pada Pasien yang Diobati Kanker Paru. *Nutrisi*, 13.
- Prabhakar, B., Shende, P., & Augustine, S. 2018. Current trends and emerging diagnostic techniques for lung cancer. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 106: 86–99.
- Premachandra, N. M., & Jayaweera, J. A. A. S. 2022. Chlamydia pneumoniae infections and development of lung cancer : systematic review. *Infect Agents Cancer*. 17(11): 2–8.
- Putra, A., Jonathan, S., Winardi, W., & Syahrudin, E., 2023. Sindrom Paraneoplastik Hematologi pada Pasien Baru Terdiagnosis Kanker Paru. *Jurnal Respirasi*. 09(01): 18-27.
- Qi, C., Sun, S., & Xiong, X. 2022. From COPD to Lung Cancer : Mechanisms Linking , Diagnosis , Treatment , and Prognosis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 17: 3–21.
- Ramadhaniah, F., & Syarif, S. 2020. Studi Tinjauan Pustaka: Risiko Kejadian Kanker Paru pada Penderita Tuberkulosis Paru. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*. 4(1): 9.
- Riudavets, M., Herreros, M. G. De, Besse, B., & Mezquita, L. 2022. Radon and Lung Cancer : Current Trends and Future Perspectives. *Cancers*. 14(13): 3142.
- Sharafi, M., Haghjoo, E., Bagheri, P., Rostami Chijan, M., Baeradeh, N., *et al.* (2025). Association between smoking status and complete blood cell parameters in baseline data from the Fasa adults cohort study. *Scientific Reports*, 15, 38340.
- Sherwood, L. 2018. Introduction to Human Physiology. 9th ed. Jakarta: EGC.

- Soo, R., Mery, L., Bardot, A., Kanesvaran, R., Keong, T., & Pongnikorn, D., et al., 2022. Diagnostic work-up and systemic treatment for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer in four Southeast Asian countries. *ESMO Open*. 7(5): 3-7.
- Standring, S. 2021. *Gray's Anatomy : The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 42nd ed. London: Elseiver.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F., & Laversanne, M. 2024. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 74(3): 229–263.
- Sulaeman, S., Fitrie, A., & Sedayu, S., 2024. Demographics and Histopathological Characteristics of Lung Cancer Patients in Cirebon District, Indonesia (2021-2023). *GHMJ (Global Health Management Journal)*. 7(4): 295-298.
- Sutandyo, N., & Suratman, E., 2018. Non-Small Cell Lung Carcinoma in Women: A Retrospective Cohort Study in Indonesia.. *Acta medica Indonesiana*, 50(4): 291-298.
- Travis, W. D. 2019. Lung Cancer Pathology Current Concepts. *Clinics in Chest Medicine*, 6.
- Tubio-perez, R. A., Torres-duran, M., Fernandez-villar, A., & Ruano-ravina, A. 2021. Translational Oncology Alpha-1 antitrypsin deficiency and risk of lung cancer : A systematic. *Translational Oncology*. 14(1): 1-4.
- Turner, M. C., Andersen, Z. J., Baccarelli, A., & Thurston, G. 2020. Outdoor Air Pollution and Cancer : An Overview of the Current Evidence and Public Health Recommendations. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 0(0): 1–20.
- Weiss, G. & Ganz, T. 2019. Anemia of inflammation. *Hematology/Oncology Clinics*. 133(1): 40-47..
- WHO. 2023. Global Adult Tobacco Survey (GATS) Indonesia Report 2021. Jakarta: WHO Country Office for Indonesia.
- WHO. 2023. Lung Cancer : Fact Sheet, World Health Organization.
- WHO. 2024. Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. Geneva: World Health Organization.
- WHO. 2024. Tobacco use declines despite tobacco industry efforts to jeopardize progress. World Health Organization.
- WHO. 2024. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000 – 2030. Geneva: World Health Organization.

- Willenbrink, T.J., Ruetz, C.R., Cooper, J.E. & Brundage, K.M., 2020. The biological and clinical significance of field cancerization in tobacco-related head and neck cancer. *Cancer Medicine*. 9(21): 31–43.
- Xie, Y., Geng, Y., Yao, J., Ji, J., Chen, F., Xiao, J., *et al.* 2023. N-nitrosamines in processed meats : Exposure , formation and mitigation strategies. *Journal of Agriculture and Food Research*. 13: 1–7.
- Yang, J. J., Yu, D., Takata, Y., Smith-warner, S. A., Blot, W., White, E., *et al.* 2019. Dietary Fat Intake and Lung Cancer Risk : A Pooled Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 35(26): 57–60.
- Zhou, Y. 2022. Prognostic value of hemoglobin in non-small cell lung cancer patients: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 22: 378.