# BAB II

# TINJAUAN PUSTAKA

## Paru-Paru

## Anatomi Paru-Paru

Paru manusia terbentuk setelah embrio panjang 3 mm. Pembentukan paru-paru dimulai dari sebuah *groove* yang berasal dari *foregut*. Selanjutnya *groove* ini terbentuk dua kantung yang dilapisi oleh suatu jaringan yang disebut *primary lung bud*. Bagian proksimal *foregut* membagi diri menjadi dua, yaitu esophagus dan trakea. Pada perkembangan selanjutnya trakea akan bergabung dengan *primary lung bud. pimary lung bud* merupakan cikal bakal bronkus dan cabang-cabangnya. Paru-paru merupakan organ dalam tubuh yang sebagian besar terdiri dari gelembung-gelembung (gelembung hawa = alveoli). Gelembung-gelembung alveoli ini terdiri dari sel epitel dan endotel. Ketika luas permukaan bertambah menjadi kurang lebih 90 m2, terjadi pertukaran udara pada lapisan ini, sehingga memungkinkan O2 masuk ke dalam darah dan CO2 dikeluarkan dari darah. Jumlah alveolus kurang lebih 700 juta (paru-paru kiri dan kanan) (Kurniasih dan Daris, 2017).

Paru-paru merupakan sepasang organ yang terletak di dada. Setiap paru-paru terletak di kedua sisi dada. Sepasang paru-paru manusia berasa di dalam rongga dada dan dilindungi oleh tulang rusuk. Paru-paru mempunyai fungsi utama sebagai organ pernapasan. Peran utama paru-paru dalam sistem pernafasan adalah menyimpan udara beroksigen yang dihirup melalui hidung dan mengirimkan oksigen ke pembuluh darah untuk didistribusikan ke seluruh tubuh. Paru-paru

juga merupakan alat eksresi yang fungsinya membuang gas-gas sisa proses pernafasan yaitu CO2 (Karbon dioksida) dan H2O (uap air) (Handayani, 2021).

Dasar setiap paru-paru terletak di atas diafragman. Ujung atas paru-paru terletak setinggi tulang selangka. Permukaan tengah setiap paru mempunyai cekungan yang disebut dengan hilus. Bronkus primer, arteri pulmonalis, dan vena mengalir ke paru-paru. Paru-paru bagian kiri dan kanan terdiri dari saluran-saluran bercabang yang membentuk percabangan bronkial, jutaan alveoli beserta jaringan kapilernya, dan jaringan ikat. Setiap paru-paru dibagi menjadi beberapa kompra-temen kecil. Bagian pertama disebut lobus. Paru-paru kanan terdiri dari tiga lobus dan berukuran lebih besar dibandingkan paru-paru kiri yang hanya terdiri dari dua lobus. Lapisan yang memisahkan lobus disebut fisura. Setiap lobus disuplai oleh cabang utama percabangan bronkial dan ditutupi oleh jaringan ikat. Lobus kemudian terbagi menjadi bagian-bagian kecil yang disebut segmen. Setiap segmen terdiri dari banyak labulus, masing-masing berisi bronkiolus, arteriol, venula, dan pembuluh limfatik. Setiap paru-paru dikelilingi oleh dua lapisan serosa, yang disebut pleura (Sumastri, 2022).

## Pembagian paru-paru

1. Paru-paru kanan terdiri dari tiga lobus (bagian paru-paru): lobus pulmo dekstra superior (kanan), lobus media (tengah), dan lobus inferior (bawah). Setiap lobus tersusun oleh lobules. Paru-paru kanan mempunyai 10 segment yaitu: 5 segmen lobus inferior, 2 segmen lobus medialis, dan 3 segmen lobus inferior.
2. Paru-paru kiri terdiri dari pulmo sinister lobus superior dan lobus inferior. Tiap-tiap lobus terdiri dari belahan-belahan yang lebih kecil bernama segment. Paru-paru kiri mempunyai 10 segment yaitu diantaranya: 5 segmen lobus superior dan 5 segmen lobus inferior. Setiap segmen dibagi menjadi beberapa bagian yang disebut lobules. Batas antara satu lobus dengan lobus lainnya adalah jaringan ikat yang berisi pembuluh darah, getah bening, dan saraf. Setiap lobus mempunyai bronkiolus. Di dalam lobules, bronkiolus terbagi menjadi banyak cabang, yang disebut saluran alveolar. Setiap saluran aveolar berakhir di alveolus yang menampungnya (Kurniasih dan Daris, 2017).

## Struktur organ paru-paru

Paru-paru terletak di rongga dada manusia. Struktur organ ini terbagi menjadi beberapa bagian yaitu bronkus, bronkiolus, alveolus dan pleura.



**Gambar 2.1** Organ paru-paru

Berikut masing-masing penjelasannya:

1. Bronkus

Kedua bronkus tersebut terbentuk dari pemisahan kedua trakea kira-kira setinggi vertebra toraks kelima, memiliki struktur yang mirip dengan trakea, dan dilapisi dengan jenis sel yang sama. Bronkus kanan lebih pendek dan lebar dibandingkan bronkus kiri. Letaknya sedikit lebih tinggi dari arteri pulmonalis dan memilki cabang yang disebut bronkus lobus atas. Cabang kedua muncul setelah cabang utama timbul di bawah arteri, yaitu lobus bawah bronkus. Bronkus lobus tengah berasal dari bronkus lobus bawah. Bronkus kiri lebih panjang dan sempit dari pada kanan, dan setelah lewat di bawah arteri pulmonalis, ia terbagi menjadi beberapa cabang ke lobus atas dan bawah (Safrida, 2018).

1. Bronkiolus

Bronkiolus adalah cabang dari bronkus, dan perannya adalah mengarahkan udara dari bronkus ke alveoli. Selain itu, bronkiolus juga mengontrol jumlah udara yang masuk dan keluar selama proses pernafasan (Handayani, 2021).

1. Alveolus

 Unit fungsional paru-paru adalah kantung udara yang disebut alveolus. Dinding alveolus terdiri dari lapisan epitel datar. Ruang antara alveolus mengandung jaringan ikat elastis, berfungsi untuk udara yang dihembuskan. Setiap paru mempunyai jutaan alveolus, dan setiap alveolus dikelilingi oleh jaringan kapiler paru. Kapiler terbuat dari satu lapisan epitel skuamosa, sehingga hanya ada dua lapisan sel anatar udara di alveoli dan darah di kapiler paru, sehingga memungkinkan difusi gas yang efesien. Setiap alveolus ditutupi dengan lapisan tipis cairan jaringan. Hal ini penting untuk difusi gas, karena gas harus dilarutkan dalam cairan jaringan untuk masuk dan keluar sel (Safrida, 2018).

1. Pleura

Pleura adalah membran atau lapisan tipis terluar dari paru-paru. Pleura terbagi menjadi dua bagian: Pleura parietal, yang melapisi rongga dada (bagian dalam rongga dada). Pleura visceral terletak di permukaan paru-paru (bagian luar paru-paru). Terdapat cairan serosa di antara pleura yang mencegah gesekan antara paru-paru dan dada saat bernapas (Safrida, 2018). Cairan pleura melumasi permukaan kedua membran pleura, mengurangi gesekan saat paru-paru mengembang dan berkontraksi saat bernafas. Ketika cairan yang diproduksi berkurang atau pleura membengkak, terjadi kondisi yang disebut radang selaput dada, yang menyebabkan pleura bergesekan saat bernafas, yang bisa sangat menyakitkan (Sumastri, 2022).

## Fungsi paru-paru

Berikut merupakan fungsi paru-paru:

1. Mendukung sistem pernapasan : fungsi paru-paru yang pertama adalah sebagai pendukung sistem pernapasan. Proses pernapasan dimulai dari masuknya udara melalui hidung atau mulut, kemudian menuju tenggorokan hingga paru-paru untuk dilakukan pertukaran gas.
2. Sebagai tempat pertukaran gas : fungsi paru-paru dalam sistem pernapasan berikutnya adalah menjadi tempat pertukaran gas oksigen dan karbon dioksida. Proses ini terjadi pada salah satu bagian paru-paru, yaitu alveolus. Oksigen yang masuk bersama udara akan diangkut oleh aliran darah dan diedarkan ke seluruh tubuh. Sebaliknya, karbon dioksida akan dikeluarkan dari tubuh ketika mengembuskan napas. Proses keluarnya karbon dioksida dari tubuh juga bisa dikatakan sebagai fungsi paru-paru dalam sistem ekskresi. Pasalnya, karbon dioksida adalah produk limbah yang dihasilkan dari respirasi seluler seluruh sel-sel tubuh.
3. Menjaga keseimbangan pH : fungsi paru-paru yang ketiga adalah dapat membantu menyeimbangkan pH darah dalam tubuh. Pasalnya, gas karbon dioksida bersifat asam, sehingga dapat menurunkan pH darah dan membantu fungsi organ tubuh berjalan normal. Namun, pabila kadar karbon dioksida dalam darah berlebihan, maka paru-paru akan membuat ritme pernapasan menjadi lebih cepat untuk mengeluarkan lebih banyak CO2 dari tubuh melalui napas. Dengan begitu, tubuh dapat mempertahankan keseimbangan asam dan basa darah.
4. Melindungi tubuh dari benda asing : fungsi paru-paru yang terakhir adalah melindungi tubuh dari serangan mikroorganisme asing, seperti bakteri, virus, atau kuman lainnya. Pasalnya, paru-paru bisa menghasilkan lendir yang dapat menangkap mikroorganisme asing yang nantinya akan dikeluarkan melalui reaksi batuk atau bersin.
5. Fungsi paru-paru lainnya

Selain beberapa fungsi utama di atas, paru-paru juga berperan dalam: Melindungi organ dari infeksi di mana membran paru-paru mengeluarkan imunoglobulin A untuk melawan serangan kuman patogen. Melindungi jantung. Paru-paru berperan sebagai peredam kejut bagi jantung apabila tubuh mengalami benturan. Menyaring gumpalan darah kecil dan gelembung udara kecil (emboli udara). Paru-paru dapat mengatur seberapa banyak oksigen yang diperlukan oleh tubuh. Fungsi ini berguna salah satunya ketika seseorang sedang olahraga. Membantu dalam memproduksi suara dengan memastikan tubuh mendapatkan aliran udara yang cukup. Pasalnya, tanpa aliran udara yang cukup, manusia dapat kehilangan suaranya (Safrida, 2018).

## Kanker

## Definisi Kanker

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal. Sel kanker tumbuh dan membelah dengan begitu cepat dan tidak terkendali. Sel-sel ini menyusup ke jaringan sekitar dan terus menyebar melalui jaringan ikat, darah dan menyerang organ-organ utama serta sumsum tulang belakang. Dalam keadaan normal, sel membelah hanya untuk menggantikan sel yang mati atau rusak, namun sel kanker terus membelah meski tubuh tidak membutuhkannya. hal ini menyebabkan penumpukan sel-sel baru yang disebut keganasan. akumulasi sel-sel ini menyebabkan perpindahan dan kerusakan jaringan normal, sehingga menghancurkan organ dimana ia berada (Maharani, 2012).

Kanker merupakan suatu penyakit atau kelainan pada tubuh yang disebabkan oleh sel-sel tubuh yang tumbuh dan berkembang secara tidak normal, melebihi normal, dan sangat agresif. Kanker terjadi ketika sel-sel normal berubah akibat pertumbuhan yang sangat cepat sehingga tubuh tidak dapat lagi mengendalikannya dan menjadi cacat. Kanker bisa menyerang di bagian tubuh manapun. Jika kanker terjadi di permukaan tubuh, maka akan lebih mudah untuk dideteksi dan diobati. Namun jika terjadi di dalam tubuh, sulit dideteksi dan mungkin tidak menimbulkan gejala. Apabila timbul gejala, biasanya sudah lanjut sehingga sulit untuk diobati (Junaidi, 2014).

Kanker adalah penyakit sel. Sel adalah blok dasar tubuh – sel membentuk jaringan dan organ. Tubuh secara konstan membuat sel-sel baru untuk membantu kita tumbuh, mengganti jaringan yang sudah using, dan menyembuhkan cedera. Secara normal, sel berkembang biak dan mati secara teratur, sehingga setiap sel baru menggantikan sel yang hilang. Namun, terkadang sel menjadi tidak normal dan terus tumbuh. Sel-sel abnormal ini dapat berubah menjadi kanker. Pada kanker padat, seperti kanker paru-paru, sel-sel abdormal membentuk massa atau benjolan yang disebut tumor. Pada beberapa jenis kanker, seperti leukemia. sel-sel abnormal menumpuk di dalam darah. (Kiling dkk, 2019)

## Sifat – Sifat Kanker

Kanker memiliki 3 ciri utama, yaitu :

1. Tumbuh Progresif

Progresif artinya kanker memiliki kecepatan tumbuh yang lebih cepat dibandingkan dengan sel normal. Semakin cepat pertumbuhan kanker, berarti sel-sel pada kanker tersebut semakin cepat membelah. Kanker jenis ini biasanya memiliki respons yang lebih tinggi karena kemoterapi bekerja lebih banyak pada sel – sel yang aktif membelah. Tiap kanker memiliki kecepatan tumbuh yang berbeda. Hal tersebut dipengaruhi beberapa faktor yaitu, umur, jenis kelamin, penyakit penyerta (komorbid), jenis tumor, derajat keganasan (Ardiansyah, 2021).

1. Bersifat Infiltratif

Infiltratif artinya kanker memiliki sifat menyebar ke jaringan atau organ di sekitarnya dan mengakibatkan kerusakan. Sifat ini dapat dilihat dari gejala penekanan jaringan terhadap di sekitarnya atau bila menimbulkan komplikasi karena menyumbat saluran tubuh. Bila kanker telah memperlihatkan gejala infiltratif maka dapat dikatakan kanker telah memasuki stadium lokal lanjut yang pada umumnya digolongkan stadium III dan memerlukan terapi tambahan di samping operasi (Ardiansyah, 2021).

1. Metastasis

Kanker dapat melakukan metastasis atau tumbuh di tempat yang jauh dari lokasi awalnya. Gejala–gejala metastasis pada organ yang jauh seperti nyeri atau muntah berlangsung progresif dan tidak bisa diobati dengan obat simtomatis biasa. Kanker yang sudah metastasis digolongkan dalam stadium IV atau stadium terminal. Prinsip pengobatan utama pada stadium ini adalah menggunakan terapi sistemik seperti kemoterapi atau terapi hormon. Organ yang sering menjadi tempat metastasis adalah paru–paru, hati, otak, dan tulang termasuk tulang belakang. Gejala yang ditimbulkan oleh metastasis tumor seringkali termasuk kondisi gawat darurat yang memerlukan penanganan segera (Ardiansyah, 2021).

## Bentuk Kanker

Kanker dapat bermanifestasi dalam lima bentuk :

1. Benjolan atau bintil
2. Benjolan padat: benjolan ganas biasanya rapuh dan mudah berdarah
3. Kista atau kantung berisi cairan
4. Campuran keduanya
5. Plak-plak adalah lesi pada kulit atau mukosa yang permukaannya sama atau hampir sama dengan permukaan jaringan di sekitarnya.
6. Bisul atau ulkus, penyebab ulkus dikarenakan:
7. Tumor
8. Infeksi
9. Paparan asam dalam jumlah besar seperti ulkus pada lambung
10. Campuran
11. Tidak ada bentuk tertentu. Contoh kanker yang tak berbentuk adalah kanker darah leukemia (Ardiansyah, 2021).

## Kanker Paru-Paru

## Definisi Kanker Paru-Paru

Kanker paru-paru dimulai ketika sel-sel abnormal tumbuh dan berkembang biak dengan cara yang tidak terkendali di dalam paru. Kanker yang dimulai di paru-paru disebut kanker paru primer. Kanker ini dapat menyebar ke seluruh paru-paru dan ke kelenjar getah bening, pleura, otak, kelenjar adrenal, hati, dan tulang. Ketika kanker dimuai di bagian lain dari tubuh dan menyebar ke paru-paru, maka kanker tersebut dinamai sesuai dengan nama kanker primernya (misalnya, kanker yang dimulai di payudara dan menyebar ke paru-paru disebut kanker payudara metastatik) (Kiling *et al.*, 2019).

Kanker paru-paru memiliki kecenderungan untuk bermetastasis. Kanker ini sangat mengancam jiwa sejak awal dan merupakan salah satu kanker yang paling sulit diobati. Kanker paru-paru dapat bermula di bagian mana pun dari paru-paru, dan diperkirakan 90 hingga 95% kanker paru-paru berasal dari lapisan sel saluran napas besar dan kecil. Hal ini dikenal sengan istilah *bronchi* dan *bronchioles*. Oleh karena itu, kanker paru kadang disebut *bronchogenic cancers* atau *bronchogenic carcinomas*. Kanker juga bisa dimulai pada lapisan tipis jaringan yang mengelilingi paru-paru (Maharani, 2012).

Kanker paru-paru adalah kanker pembunuh utama pria dan wanita di seluruh dunia. Sebagian besar kanker ini diturunkan dari orang tua, dan hampir 70% orang yang didiagnosis mengidap penyakit ini berusia di atas 65 tahun. Kurang dari 3% kasus terjadi pada orang di bawah usia 45 tahun (Maharani, 2012).

## Gejala-Gejala Kanker Paru-Paru

Gejala kanker paru-paru berbeda-beda tergantung lokasi dan penyebaran tumor. Tanda-tanda peringatan kanker paru-paru tidak selalu ada atau mudah dikenali. Orang dengan kanker paru-paru mungkin mengalami gejala berikut:

1. Tidak adanya gejala, yaitu seseorang tidak akan merasakan gejala apapun sampai akhirnya dilakukan rontgen dada dan CT scan secara rutin.
2. Pertumbuhan kanker dan penyerangan pada jaringan-jaringan paru akan menyebabkan terganggunya pernapasan, lebih jelasnya seperti gejala batuk, sesak nafas, nyeri dada, dan batuk berdarah.
3. Jika kanker telah menyerang saraf-saraf, kemungkinan akan menyebabkan nyeri pundak yang bergerak ke bawah ke bagian luar lengan atau kelumpuhan pita-pita suara yang mengakibatkan suara serak atau parau. Selain itu, ada pula penyerangan ke daerah kerongkongan, hal ini akan mengakibatkan penderita kesulitan menelan.
4. Kanker paru-paru yang sudah menyebar ke tulang menyebabkan rasa sakit yang luar biasa pada tulang yang terinfeksi. Kanker yang sudah menyebar ke otak dapat menimbulkan berbagai gejala neurologis, termasuk berbagai gejala stroke seperti penglihatan kabur, sakit kepala, kejang, dan kelemahan atau mati rasa pada beberapa bagian tubuh.
5. Kanker paru-paru sering dikaitkan dengan *sindrom paraneoplastik*, yang menyebabkan produksi unsur mirip hormon oleh sel tumor.
6. Hormon adrenokortikotropik (ACTH), yaitu sel kanker yang meyebabkan kelenjar adrenal melepaskan terlalu banyak hormon kortisol. Hal ini meningkatkan kalsium dalam aliran darah.
7. Terjadi penurunan berat badan, lemas, dan kelelahan.
8. gejala kejiwaan seperti depresi dan perubahan suasana hati (Maharani, 2012).

## Jenis dan Tipe Kanker Paru – Paru

Kanker paru secara garis besar dibagi menjadi dua jenis: Kanker paru-paru sel kecil (SCLC) dan kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC). Klasifikasi ini didasarkan pada penampakan sel kanker paru-paru. Penting untuk membedakan kedua jenis kanker ini karena keduanya tumbuh dan menyebar dengan cara yang berbeda (Maharani, 2012).

1. SCLC meliputi sekitar 20% dari seluruh kanker paru-paru dan merupakan kanker paru-paru yang paling agresif dan berkembang pesat. SCLC berhubungan erat dengan merokok, dan hanya 1% dari tumor ini terjadi pada bukan perokok, SCLC menyebar dengan cepat ke banyak lokasi di tubuh dan paling sering ditemukan setelah menyebar dengan cepat. *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) gambaran histologi khas adalah dominasi sel kecil yang hampir semuanya diisi oleh mukus dengan sebaran kromatin dan sedikit nukleoli. Jenis ini disebut juga *oat cell carcinoma* karena bentuknya mirip dengan bentuk biji gandum. Karsinoma sel kecil cenderung berkumpul di sekeliling pembuluh darah halus menyerupai pseudoroset.
2. NSCLC adalah jenis kanker paru-paru yang paling umum, mencakup 80% dari seluruh kanker paru-paru. Ada tiga jenis utama NSCLC, yang diberi nama berdasarkan jenis sel yang ditemukan di dalam tumor.
3. Adenokarsinoma adalah jenis NSCLC yang paling umum di Amerika Serikat, mencakup 50% NSCLC. Seperti jenis kanker paru-paru lainnya, penyakit ini juga berkaitan erat dengan perokok. Sebagian besar jenis ini terjadi di area luar atau sekitar paru-paru.
4. Karsinoma bronkioalveolar merupakan subtipe adenokarsinoma yang sering terjadi di berbagai lokasi di paru. Jenis ini merupakan suatu subtipe dengan gambaran histologis yang dibuat secara ekslusi. Karsinoma bronkioalveolar tidak memberikan gambaran diferensiasi skuamosa atau glandular dengan sel bersifat anaplastik, tidak berdiferensiasi, dan biasanya disertai infiltrasi sel neutrofil.
5. Karsinoma sel skuamosa lebih umum terjadi dibandingkan adenokarsinoma, dan jenis ini sering terjadi di daerah toraks tengah bronkus.
6. mixtures atau campuran dari tipe NSCLC

Tipe-tipe kanker lain dapat timbul pada paru-paru; tipe-tipe berikut ini jauh lebih tidak umum dibandingkan NSCLC dan SCLC:

1. Karsinoid bronkial mencakup hingga 5% dari kanker paru-paru. Tumor ini umumnya berukuran kecil (3 sampai 4 cm atau kurang) dan paling sering didiagnosis pada orang berusia kurang dari 40 tahun. Tumor dapat menyebar meski tidak merokok dan sebagian kecil dari tumor ini mengeluarkan zat mirip hormone. Tipe ini biasanya tumbuh dan menyebar dengan lambar dibandingkan tipe lainnya.
2. Kanker pada jaringan pendukung paru-paru, seperti: otot polos, pembuluh darah, atau sel yang terlibat dalam respon imun (Maharani, 2012).

## Faktor – Faktor Penyebab Kanker Paru-Paru

1. Merokok

Merokok merupakan penyebab utama kanker paru-paru. Diperkirakan sekitar 90% dari seluruh kanker paru-paru disebabkan oleh merokok. Resiko kanker paru-paru meningkat seiring dengan jumlah rokok yang dihisap. Orang yang merokok satu bungkus sehari mempunyai risiko 25 kali lebih besar terkena kanker paru-paru. Asap tembakau mengandung lebih dari 4.000 senyawa kimia, banyak darinya telah ditunjukkan sebagai penyebab kanker (Maharani, 2012).

1. Radon Gas

Radon gas adalah gas mulia secara kimia dan alami yang digunakan dalam produk uranium alami. Gas mulia membusuk atau terurai menjadi produk yang memancarkan sejenis radiasi yang mengionisasi. Gas radon merupakan penyebab kanker paru-paru yang berbahaya. Diperkirakan 12% kematian akibat kanker paru-paru disebabkan oleh gas radon, yang setara dengan 15.000 hingga 22.000 kematian akibat kanker paru-paru per tahun di Amerika Serikat (Maharani, 2012).

1. Kecenderungan Keluarga

Meskipun sebagian besar kanker paru-paru disebabkan oleh kebiasaan merokok, fakta bahwa tidak semua perokok pada akhirnya terserang kanker paru-paru meningkatkan kemungkinan bahwa faktor-faktor lain, seperti kerentanan genetik seseorang mungkin terlibat dalam perkembangan kanker paru-paru. Banyak penelitian menunjukkan bahwa kanker paru-paru lebih mungkin terjadi pada kerabat perokok maupun tidak perokok yang telah mempunyai sejarah kanker paru-paru (Maharani, 2012).

1. Penyakit Paru-paru

Adanya penyakit paru-paru tertentu, khususnya penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), dikaitkan dengan peningkatan risiko terkena kanker paru-paru secara signifikan, bahkan setelah efek dari merokok secara bersamaan (Maharani, 2012).

1. Polusi Udara

Polusi udara dari kendaraan, industri, dan pembangkitan listrik dapat meningkatkan kemungkinan terkena kanker paru-paru pada orang yang terpapar. Hingga 1% kematian akibat kanker paru-paru disebabkan oleh menghirup udara yang tercemar. Para ahli percaya bahwa paparan jangka panjang terhadap udara yang sangat tercemar dapat menimbulkan risiko serupa dengan perokok pasif bagi pasien kanker paru-paru (Maharani, 2012).

## Pemeriksaan Kanker Paru-Paru

Untuk mendiagnosis kanker paru-paru, diantaranya adalah:

1. Pemeriksaan kesehatan fisik, pemeriksaan ini dapat mengungkapkan adanya gejala dan tanda yang mengarah pada kanker paru-paru. Selain menanyakan gejala dan faktor risiko kanker paru-paru, dokter mungkin memperhatikan tanda-tanda kesulitan bernapas, penyumbatan saluran napas, atau infeksi paru-paru.
2. *Cyanosis*, perubahan warna kebiruan pada kulit dan selaput lender akibat kekurangan oksigen dalam darah. Perubahan pada jaringan dasar kuku, yang disebut fenomena clubbing, juga dapat mengindikasi penyakit paru-paru
3. Jika hanya ada gejala kanker paru-paru, rontgen dada adalah langkah diagnostic pertama yang paling umum. Rontgen dada sering kali mencakup tampilan belakang dan samping bagian depan dada.
4. CT scan dapat dilakukan pada dada, perut, dan otak untuk mendeteksi tumor metastatic dan primer.
5. Skrining kanker paru-paru dapat menggunakan teknik yang disebut CT scan heliks dosis rendah. Prosedur ini memerlukan suatu tipe khusus dari CAT *scanner* dan telah ditunjuk sebagai suatu alat yang efektif untuk mendeteksi kanker paru-paru yang kecil pada perokok dan matan perokok.
6. *Magnetic resonance imaging* (MRI) *Scan* yang diusulkan jika detail yang tepat tentang suatu lokasi tumor diperlukan. Teknik MRI menggunakan kemagnetan, gelombang-gelombang radio, dan sebuah computer untuk menghasilkan gambar-gambar dari struktur-struktur tubuh.
7. *Positron emission tomography* (PET) *scanning* merupakan suatu teknik penggambaran khusus yang menggunakan unsur radioaktif berumur pendek untuk membuat gambar berwarna tiga dimensi dari unsur-unsur yang bekerja di dalam tubuh. Pemindaian CT dan MRI memeriksa struktur anatomi, dan pemindaian PET mengukur fungsi jaringan dan aktivitas metabolisme.
8. *Bine scans* digunakan untuk membuat gambar tulang pada layar komputer. Untuk menentukan apakah kanker paru-paru telah menyebar ke tulang.
9. *Sputum cytology*. Diagnosis kanker paru-paru selalu memerlukan konfirmasi sel-sel ganas oleh ahli patologi, bahkan jika gejala atau sinar X menunjukkan adanya kanker paru-paru. Cara termudah untuk menegakkan diagnosis adalah dengan memeriksa dahak dibawah mikroskop. Jika tumor ditemukan terletak di pusat dan menyerang saluran udara, prosedur ini yang disebut tes sitology dahak.
10. *Bronchoscopy*: pemeriksaan saluran pernafasan dengan menggunakan *bronchoscopy* (melalui selang hidung atau mulut) menunjukkan area tumor dimana sampel dapat diambil untuk diagnosis patologi (Maharani, 2012).

## Perawatan Penyakit Kanker Paru-Paru

Pilihan dan rekomendasi pengobatan bergantung pada beberapa faktor, termasuk jenis dan stadium kanker, kemungkinan efek samping, serta preferensi dan kesehatan pasien secara keseluruhan. Jenis-jenis pengobatan yang umum digunakan untuk NSCLC, ialah Operasi, terapi radiasi, kemoterapi, terapi yang ditargetkan, imunoterapi.

1. Operasi

Operasi pengangkatan tumor biasanya dilakukan untuk NSCLC tingkat terbatas (tingkat I atau terkadang tingkat II) dan merupakan pilihan pengobatan untuk kanker yang belum menyebar ke luar paru-paru. Sekitar 10 hingga 35% kanker paru-paru dapat diangkat melalui pembedahan. Namun, pengangkatan belum tentu merupakan obat karena tumor mungkin telah menyebar dan mungkin muncul kembali di kemudian hari. Prosedur pembedahan yang dipilih bergantung pada ukuran dan lokasi tumor.

1. Radiasi

Terapi radiasi dapat digunakan untuk mengobati NSCLC dan SCLC. Terapi radiasi menggunakan sinar X berenergi tinggi atau jenis radiasi lainnya untuk menghancurkan sel kanker yang sedang membelah. Radiasi dapat dilakukan si luar tubuh dengan menggunakan mesin yang menghantarkan radiasi ke kanker, atau secar internal dengan menempatkan unsur radioaktif dalam kotak tertutup di area tubuh tempat tumor berada.

1. Terapi menggunakan obat-obatan

Perawatan obat-obatan ini untuk menghancurkan sel kanker. Obat dapat diberikan melalui aliran darah untuk menjangkau sel kanker di seluruh tubuh. Ketika obat diberikan dengan cara ini, maka disebut terapi sistemik. Obat-obatan sering diberikan melalui selang intravena (IV) yang dimasukkan ke dalam pembuluh darah menggunakan jarum atau dalam bentuk pil atau kapsul yang ditelan (secara oral). Jenis obat yang digunakan meliputi: kemoterapi, terapi yang ditargetkan dan imunoterapi.

1. Kemoterapi

NSCLC dan SCLC dapat diobati dengan kemoterapi. Kemoterapi adalah pemberian obat yang menghentikan pertumbuhan sel kanker dengan menghancurkannya atau mencegahnya membelah. Kemoterapi dapat diberikan sendiri, atau dikombinasikan dengan terapi radiasi. Banyak obat kemoterapi telah dikembangkan. Kemoterapi mungkin diberikan dalam bentuk pil-pil, atau infus melalui urat nadi atau sebagai kombinasi dari keduanya (Maharani, 2012).

Kemoterapi juga dapat merusak sel-sel sehat dalam tubuh, termasuk sel darah, sel kulit, dan sel saraf. Efek samping kemoterapi tergantung pada orang dan dosis yang digunakan, tetapi dapat mencakup kelelahan, jumlah sel darah yang rendah, risiko infeksi, sariawan, mual dan muntah, kehilangan nafsu makan, diare, mati rasa dan kesemutan pada tangan dan kaki, serta rambut rontok. Beberapa perawatan kemoterapi kanker paru tidak menyebabkan kerontokan rambut yang signifikan (Asco, 2022).

1. Terapi yang ditargetkan

Terapi bertarget adalah pengobatan yang menargetkan gen, protein, atau lingkungan jaringan spesifik kanker yang berkontribusi terhadap pertumbuhan dan kelangsungan hidup kanker. Jenis terapi ini memblokir pertumbuhan dan penyebaran sel kanker serta membatasi kerusakan pada sel yang sehat (Asco, 2022).

Tidak semua tumor memiliki target yang sama. Untuk menemukan pengobatan yang paling efektif, akan dilakukan tes untuk mengidentifikasi gen, protein, dan faktor lain dalam tumor. Pada beberapa jenis kanker paru, protein abnormal ditemukan dalam jumlah yang sangat besar dalam sel kanker. Hal ini membantu dokter untuk menyesuaikan setiap pasien dengan pengobatan yang paling efektif bila memungkinkan. Selain itu, studi penelitian terus dilakukan untuk mengetahui lebih lanjut tentang target molekuler spesifik dan pengobatan baru yang ditujukan untuk target tersebut. Pengobatan dengan terapi bertarget untuk NSCLC berubah dengan cepat karena kecepatan penelitian ilmiah. Terapi bertarget baru sedang dipelajari dalam uji klinis sekarang (Asco, 2022).

1. Imunoterapi

 Imunoterapi menggunakan pertahanan alami tubuh untuk melawan kanker dengan meningkatkan kemampuan sistem kekebalan tubuh Anda untuk menyerang sel kanker. Orang yang menerima pengobatan menggunakan imunoterapi untuk NSCLC mungkin hanya menerima satu obat, kombinasi obat imunoterapi, atau mungkin dikombinasikan dengan kemoterapi. Ada berbagai cara imunoterapi dapat menggunakan sistem kekebalan tubuh untuk mengobati kanker (Asco, 2022).

Berbagai jenis imunoterapi dapat menyebabkan efek samping yang berbeda, tetapi secara umum efek samping yang parah lebih jarang terjadi dibandingkan dengan kemoterapi. Efek samping terkait kekebalan mungkin terjadi pada imunoterapi dan termasuk reaksi kulit, gejala mirip flu, diare, sesak napas

akibat radang paru, dan perubahan berat badan. Risiko efek samping terkait kekebalan tubuh lebih tinggi jika penghambat PD-1/PD-L1 dikombinasikan dengan penghambat CTLA-4 (Asco, 2022).

## Obat Kanker Paru-paru

Dalam penanganan kanker umumnya dilakukan melalui imunoterapi, kemoterapi, dan pembedahan, begitu pula pada terapi kanker paru (Siddiqui *et al*., 2020). Berikut merupakan obat yang digunakan dalam pengobatan kanker paru-paru.

1. Obat terapi untuk jenis NSCLC (*non-small cell lung cancer)*

**Tabel 2.1** **Obat kemoterapi NSCLC (Asco, 2023)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Klasifikasi | Obat | Dosis |
| Alkylating agents | Karboplatin | 4-7 mg/mL  |
| Cisplatin | Intravena powder 50 mg, intravena solution 1 mg/mL |
| Antimetabolites | Gemcitabin (Gemzar)  | Intravena powder 1 g; 2 g; 200 mg. Intravena solution 10 mg/mL-NaCl 0,9; 100 mg/mL; 38 mg/mL |
| Pemetrexed (Alimta) | 500 mg/m2 IV pada hari ke-1 dari setiap siklus 21 hari |
| Mitotic inhibitors | Paclitaxel (Taxol) | 260 mg/mL IV selama 30 menit setiap 3 minggu sekali |
| Nab-paclitaxel (Abraxane) | 100 mg/m2 IV selama 30 menit pada Hari ke-1, 8, dan 15 dari setiap siklus 21 hari  |
| Vinorelbine (Navelbine) | 25 mg/m2 IV selama 6-10 menit sekali seminggu, kombinasi dengan cisplatin 120 mg/m2 IV pada hari ke-1 dan ke-29, kemudian setiap 6 minggu |
| Docetaxel (Taxotere) | Intravena solution 10 mg/mL; 20 mg/mL |

1. Karboplatin

Karboplatin adalah salah satu kelompok obat yang disebut agen alkilasi, yang merupakan salah satu jenis kemoterapi. Karboplatin bekerja dengan cara menempel pada salah satu sel kanker DNA. DNA adalah kode genetik yang ada dalam inti semua sel hewan dan tumbuhan. Ia mengontrol semua yang dilakukan sel. Sel tersebut kemudian tidak dapat tumbuh dan membelah menjadi 2 sel baru (*Cancer Research* UK,2023).

Karboplatin merupakan analog platinum generasi kedua dengan toksisitas lebih rendah dibandingkan cisplatin. Karboplatin memiliki lebih sedikit efek samping gastrointestinal, terutama mual dan muntah dan juga mengurangi efek ginjal, neurologis, dan ototoksik. Oleh karena itu, karboplatin telah menjadi kemoterapi lini pertama untuk kanker paru-paru di Amerika Serikat. Namun karboplatin memiliki efek myelosupresif yang lebih kuat dibandingkan dengan cisplatin.

Dosis standar karboplatin sebagai agen tunggal dalam uji coba tahap II adalah 400 mg/m2. Metode pemberian yang optimal adalah dengan menggunakan area di bawah kurva (AUC) dan laju filtrasi glomerulus menggunakan persamaan Calvert. Target AUC yang digunakan adalah 5 sampai 7 untuk pasien yang belum pernah menjalani kemoterapi (Rahestyningtyas,2018).

1. Cisplatin

Mekanisme kerja cisplatin dimediasi oleh interaksi obat dengan DNA dalam sel. Obat ini menghentikan pertumbuhan tumor dengan cara membentuk ikatan silang dengan basa guanin pada rantai double helix DNA sehingga mengganggu proses transkripsi dan replikasi DNA. Hal ini mengakibatkan gangguan pembelahan sel dan memicu terjadinya kematian sel. Cisplatin juga menyebabkan toksisitas pada sel dengan cara menginduksi terjadinya stres oksidatif. Mitokondria merupakan target utama stres oksidatif yang diinduksi oleh cisplatin yang menyebabkan hilangnya gugus sulfhidril pada protein mitokondria, penghambatan ambilan kalsium, dan berkurangnya potensial membran mitokondria (Widyasuti,2023).

Cisplatin dapat diberikan secara intravena atau intraperitoneal. Cisplatin hanya boleh dicampur dengan cairan yang mengandung 0,9% atau lebih sodium chlorida, sebab stabilitas obat berhubungan langsung dengan konsentrasi dari garam. Bila obat ini dicampurkan ke dalam cairan dextrose, dari analisis kromatografi didapatkan obat ini relatif tidak stabil dan akan terjadi dekomposisi dalam waktu 2 jam. Pemberian obat ini tidak boleh memakai jarum atau infus set yang mengandung bahan aluminium karena obat ini akan cepat bereaksi dengan aluminium. Hal ini yang akan menyebabkan potensinya berkurang dan terbentuknya presipitat hitam.

Untuk melindungi dari efek nefrotoksik, output urin harus tetap dimonitor selama pemberian obat ini. Beberapa cara yang digunakan adalah pemberian rehidrasi 1-2 liter sebelumnya atau pernberian diuresis. Obat ini diberikan secara infus selama 6-8 jam, dan produksi urin harus dipantau sampai 24 jam pasca pemberiannya (Kouwagam, 2013).

1. Gemcitabin

Gemcitabin adalah peringkat antimetabolit di antara obat antikanker yang paling banyak diresepkan di seluruh dunia. Analog nukleosida ini memberikan tindakan antiproliferatifnya setelah konversi tumor menjadi nukleotida trifosforilasi aktif yang mengganggu sintesis DNA dan menargetkan reduktase ribonukleotida. Gemcitabin merupakan obat andalan untuk mengobati kanker pankreas dan paru-paru atau dalam kombinasi dengan beberapa obat sitotoksik (nab-paclitaxel, cisplatin dan oxaliplatin) dan merupakan pilihan dalam berbagai kanker padat atau hematologi lainnya. Beberapa faktor penentu respons telah diidentifikasi dengan gemcitabin yaitu transporter membran, pengaktifan dan penonaktifan enzim pada tingkat tumor atau jalur pensinyalan Hedgehog (Ciccollini, 2016).

Gemcitabine adalah penghambat metabolisme nukleosida yang digunakan sebagai terapi tambahan dalam pengobatan beberapa jenis kanker ovarium, karsinoma paru non-sel kecil, kanker payudara metastatik, dan sebagai agen tunggal untuk kanker pankreas. Gemcitabine dipasarkan sebagai Gemzar dan tersedia dalam bentuk injeksi intravena. Disetujui oleh FDA untuk mengobati kanker ovarium stadium lanjut yang dikombinasikan dengan carboplatin, kanker payudara metastatik yang dikombinasikan dengan paclitaxel, kanker paru-paru non-sel kecil yang dikombinasikan dengan cisplatin dan kanker pankreas sebagai monoterapi.

Dalam kombinasi dengan cisplatin, gemcitabine diindikasikan untuk pengobatan lini pertama pasien dengan kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) yang tidak dapat dioperasi, stadium lanjut lokal (Stadium IIIA atau IIIB) atau metastasis (Stadium IV). Konsentrasi puncak gemcitabine plasma berkisar antara 10 hingga 40 mg/L setelah infus intravena 30 menit, dan dicapai pada 15 hingga 30 menit. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi gemcitabine dalam kondisi stabil menunjukkan hubungan linier terhadap dosis pada rentang dosis 53 hingga 1000 mg/m 2 (Drugbank, 2024).

1. Pemetrexed

Obat ini diindikasikan untuk digunakan dalam kombinasi dengan cisplatin untuk pengobatan pasien dengan mesothelioma pleura ganas yang penyakitnya tidak dapat dioperasi atau yang bukan merupakan kandidat untuk operasi kuratif.

Pemetrexed adalah antifolat yang mengandung inti berbasis pyrrolopyrimidine yang menggunakan aktivitas antineoplastik dengan mengganggu proses metabolisme yang bergantung pada folat yang penting untuk replikasi sel. Studi in vitro telah menunjukkan bahwa pemetrexed menghambat timidin sintase (TS), dihidrofolat reduktase (DHFR), dan glisinamida ribonukleotida formiltransferase (GARFT), semua enzim yang bergantung pada folat yang terlibat dalam biosintesis de novo nukleotida timidin dan purin (Drugbank, 2024).

Pemetrexed yang dikombinasikan dengan cisplatin diindikasikanuntuk pengobatan lini pertama pada pasien dengan kanker paru non-sel kecil stadium lanjut atau metastasis lokal selain histologi sel skuamosa. Pemetrexed diindikasikan sebagai monoterapi untuk pengobatan pemeliharaan kanker paru non-sel kecil stadium lanjut atau metastasis lokal selain histologi sel skuamosa pada pasien yang penyakitnya tidak berkembang segera setelah kemoterapi berbasis platinum. Pemetrexed diindikasikan sebagai monoterapi untuk pengobatan lini kedua pada pasien dengan kanker paru non-sel kecil stadium lanjut atau metastasis lokal selain histologi sel skuamosa (EMA, 2018).

1. Paclitaxel

Paclitaxel adalah agen kemoterapi taksoid yang digunakan sebagai terapi lini pertama dan terapi lanjutan untuk pengobatan karsinoma ovarium stadium lanjut, serta berbagai jenis kanker lainnya termasuk kanker payudara dan paru-paru (Drugbank, 2024).

Paclitaxel mengganggu fungsi normal pertumbuhan mikrotubulus. Sedangkan obat seperti colchicine menyebabkan depolimerisasi mikrotubulus secara in vivo, paclitaxel menghentikan fungsinya dengan memiliki efek sebaliknya; obat ini menstabilkan strukturnya secara berlebihan. Hal ini menghancurkan kemampuan sel untuk menggunakan sitoskeletonnya secara fleksibel. Secara khusus paclitaxel berikatan dengan subunit β tubulin. Tubulin adalah "blok bangunan" mictotubules dan pengikatan paclitaxel mengunci blok bangunan ini di tempatnya. Kompleks mikrotubulus/paclitaxel yang dihasilkan tidak memiliki kemampuan untuk membongkar. Hal ini berdampak buruk pada fungsi sel karena pemendekan dan pemanjangan mikrotubulus (disebut ketidakstabilan dinamis) diperlukan untuk fungsinya sebagai jalan transportasi untuk sel (Drugbank, 2024).

Paclitaxel yang dikombinasikan dengan carboplatin diindikasikan untuk pengobatan lini pertama kanker paru non-sel kecil pada pasien dewasa yang bukan kandidat untuk pembedahan dan/atau terapi radiasi yang berpotensi kuratif. Paclitaxel diberikan dengan infus intravena selama 3 jam (setiap 3 minggu) dan selama 1 jam (setiap minggu). Paclitaxel dapat diberikan pada pasien usia lanjut, tetapi toksisitas lebih sering dijumpai misalnya mielosupresi berat, neuropati, kejadian kardiovaskuler (EMA, 2018).

1. Vinorelbin

Vinorelbine diindikasikan untuk orang dewasa dalam pengobatan kanker paru non-sel kecil stadium lanjut (NSCLC), sebagai terapi tunggal atau dikombinasikan dengan obat kemoterapi lainnya. Digunakan pada limfoma Hodgkin yang kambuh atau refrakter dalam kombinasi dengan agen kemoterapi lainnya. Untuk pengobatan tumor desmoid atau fibromatosis agresif, dikombinasikan dengan metotreksat. Untuk pengobatan kanker kepala dan leher sel skuamosa yang berulang atau bermetastasis. Untuk pengobatan kanker ovarium rekuren. Untuk pengobatan kanker payudara metastasis, pada pasien yang sebelumnya diobati dengan terapi anthracyline dan/atau terapi taksan. Untuk pengobatan kanker payudara stadium lanjut yang resisten terhadap trastuzumab pada pasien yang sebelumnya diobati dengan taksan, dikombinasikan dengan trastuzumab dan everolimus (Drugbank, 2024).

Vinorelbin adalah alkaloid vinka yang digunakan dalam pengobatan karsinoma paru non-sel kecil metastasis (NSLC) dan bersamaan dengan obat lain pada NSCLC stadium lanjut. Vinorelbin adalah obat kemoterapi anti-mitosis yang digunakan dalam pengobatan beberapa jenis keganasan, termasuk kanker payudara dan kanker paru-paru sel kecil (NSCLC) (Drugbank, 2024).

Alkaloid vinka adalah senyawa yang secara struktural serupa yang terdiri dari dua unit bercincin banyak, vindolin dan katarantin. Vinorelbin adalah alkaloid vina di mana komponen katarantin adalah target modifikasi structural. Modifikasi struktural ini berkontribusi pada sifat farmakologis yang unik, aktivitas antitumor vinorelbin diyakini disebabkan oleh penghambatan mitosis pada metafase melalui interaksinya dengan tubulin. Vinorelbin adalah racun spindel mitosis yang mengganggu pemisahan kromosom selama mitosis, juga dikenal sebagai pembelahan sel. Mikrotubulus yang berasal dari polimer tubulin, adalah target utama vinorelbin (Drugbank, 2024).

1. Docetaxel

Docetaxel adalah agen antineoplastik taksoid yang digunakan dalam pengobatan berbagai jenis kanker, seperti kanker payudara stadium lanjut atau metastasis lokal, kanker prostat metastasis, adenokarsinoma lambung, serta kanker kepala dan leher. Docetaxel disetujui oleh FDA pada tahun 1996 dan tersedia dalam bentuk larutan injeksi untuk injeksi intravena atau parenteral (Drugbank, 2024).

Docetaxel diindikasikan sebagai agen tunggal untuk pengobatan kanker payudara stadium lanjut atau metastasis lokal setelah kegagalan kemoterapi; dan dengan doksorubisin dan siklofosfamid sebagai pengobatan tambahan untuk BC nodal positif yang dapat dioperasi. Obat ini juga diindikasikan sebagai agen tunggal untuk kanker paru non-sel kecil stadium lanjut atau metastasis (NSCLC) setelah kegagalan terapi platinum; dan dengan cisplatin untuk NSCLC yang tidak dapat dioperasi, stadium lanjut atau metastasis yang tidak dapat diobati. Docetaxel juga diindikasikan dengan cisplatin dan fluorourasil untuk adenokarsinoma lambung stadium lanjut yang tidak diobati dan dengan cisplatin dan fluorourasil untuk pengobatan induksi karsinoma sel skuamosa lokal (Drugbank, 2024).

Mekanisme kerja docetaxel dengan cara mengganggu fungsi normal pertumbuhan mikrotubulus. Sementara obat-obatan seperti colchicine menyebabkan depolimerisasi mikrotubulus secara in vivo docetaxel menghentikan fungsinya dengan memiliki efek sebaliknya; docetaxel menstabilkan strukturnya secara berlebihan. Hal ini menghancurkan kemampuan sel untuk menggunakan sitoskeletonnya secara fleksibel. Secara khusus, docetaxel berikatan dengan subunit β tubulin. Tubulin adalah "blok bangunan" mikrotubulus dan pengikatan docetaxel mengunci blok bangunan ini di tempatnya. Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa docetaxel menginduksi kematian sel terprogram (apoptosis) pada sel kanker dengan mengikat protein penghenti apoptosis yang disebut Bcl-2 (leukemia sel B 2), sehingga menghentikan fungsinya (Drugbank, 2024).

 Pengobatan kanker paru-paru selain dengan obat kemoterapi untuk jenis NSCLC ialah terapi yang ditargetkan. Berikut disajikan pada tabel 2.2.

**Tabel 2.2** **Obat terapi yang ditargetkan NSCLC (Asco, 2023)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mekanisme** | **Obat** | **Dosis** |
| *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) *Inhibitors* | Afatinib (Gilotrif) | 40 mg secara oral sekali sehari |
| Dacomitinib (Vizimpro) | Oral : 45 mg sehari sekali  |
| Erlotinib (Tarceva) | 150 mg sekali sehari secara oral |
| Gefitinib (Iressa) | 250 mg secara oral sekali sehari |
| Osimertinib (Tagrisso) | 80 mg secara oral sekali sehari |
| *Drugs targeting the EGFR exon*  20 *insertion* | Amivantamab (Rybrevant) | Minggu 1 sampai 4:-Kurang dari 80 kg: 1050 mg IV seminggu sekali untuk 4 dosis-Lebih 80 kg: 1400 mg IV seminggu sekali untuk 4 dosisMinggu ke-5 dan seterusnya:-Kurang dari 80 kg: 1050 mg IV setiap 2 minggu-Lebih 80 kg: 1400 mg IV setiap 2 minggu |
| *Drugs targeting* HER2 *mutations* | Fam-trastuzumab deruxteca (Enhertu) | 5,4 mg/kg IV setiap 3 minggu (21 siklus hari) |
| *Anaplastic lymphoma kinase* (ALK) *inhibitors* | Alectinib (Alecensa) | 600 mg secara oral 2 kali sehari |
| Brigatinib (Alunbrig) | -Dosis Awal: 90 mg per oral sekali sehari selama 7 hari pertama-Dosis Pemeliharaan: Jika dosis awal dapat ditoleransi selama 7 hari pertama, tingkatkan menjadi 180 mg secara oral sekali sehari. |
| Crizotinib (Xalkori) | 250 mh secara oral dua kali sehari |
| Lorlatinib (Lorbrena) | 100 mg secara oral sehari sekali |
| *Drugs targeting* ROS1 *fusion* | Ceritinib (Zykadia) | 750 mg secara oral sekali sehari dengan perut kosong |
| Entrectinib (Rozlytrek) | 600 mg secara oral sehari sekali |
| *Drugs targeting* KRAS G12C *mutations* | Adagrasib (Krazati) | 600 mg secara oral dua kali sehari |
| Sotorasib (Lumakras) | 960 mg secara oral sehari sekali |
| *Drugs targeting* NTRK *fusion.* | Entrectinib (Rozlytrek) | 600 mg secara oral sehari sekali |

**Tabel 2.2 (Lanjutan)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Drugs tergeting* *BRAF V600E mutations* | Kombinasi dabrafenib (Tafinlar) dan trametinib (Mekinist) | dabrafenib : secara oral0,5 mg; 2mgtrametinib : 150 mg sehari 2 kali |
| Kombinasi ecorafenib (Braftovi) dan binimetinib (Mektovi) | 450 mg secara oral sekali sehari dengan kombinasi binimetinib, jika binimetinib kurangi hingg max 300 mg  |
| *Drugs targeting MET* exon 14 *skipping* | Capmatinib (Tabrecta) | 300 mg secara oral sehari sekali |
| Tepotinib (Tepmetko) | 450 mg secara oral sehari sekali |
| *Drugs targeting* RET *fusion* | Pralsetinib (Gavreto) | Dosis yang dianjurkan untuk orang dewasa dan anak-anak berusia 12 tahun ke atas adalah 400 mg secara oral sekali sehari. |
| Selpercatinib (Retevmo) | Kurang dari 50 kg: 120 mg secara oral 2 kali sehari 50 kg atau lebih besar: 160 mg secara oral 2 kali sehari  |
| anti-angiogenesis  | Bevacizumab (Avastin, Mvasi) yang dikombinasikan dengan kemoterapi dan atezolizumab (Tecentriq) | Bevacizumab : Diberikan 2-3 minggu sekali. Dosisi berganti sesuai dengan BB. Dosis sediaan : 100 mg/4 mL, 400 mg/16 mL |
| Ramucirumab (Cyramza) dikombinasikan dengan obat kemoterapi docetaxel | Ramucirumab : infus setiap2 minggu sekali Dosis sediaan : 10 mg/mL  |

1. *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) *Inhibitors*

Mekanisme kerja EGFR *inhibitors* yaitu dengan cara menghambat reseptor faktor pertumbuhan epidermal. Mutasi pada gen EGFR dapat membuatnya tumbuh terlalu banyak sehingga menyebabkan kanker (ASCO, 2024).

1. *Drugs targeting the EGFR exon*  20 *insertion*

Mutasi EGFR Exon20ins ditentukan oleh perubahan situs aktif yang secara sterik menghambat pengikatan tirosin kinase inhibitor (TKI), sehingga menghasilkan tingkat respons yang rendah (0%-9%) dengan EGFR yang disetujui TKI (ASCO,2024).

1. *Drugs targeting* HER2 *mutations*

HER2 (juga dikenal sebagai ERBB2) adalah reseptor sinyal di dalam sel. Artinya membantu sel menerima pesan tertentu dari sel lain. Ia termasuk dalam keluarga reseptor sinyal yang juga mencakup EGFR. Mekanisme kerja dengan cara memblokir atau menghambat HER2 sehingga menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali (ASCO, 2024).

1. *Anaplastic lymphoma kinase* (ALK) *inhibitors*

Mekanisme kerja dengan cara menghambat singkatan dari limfoma kinase anaplastik. Perubahan gen ini disebut fusi ALK atau pengaturan ulang ALK dan dapat menyebabkan kanker (ASCO, 2024).

1. *Drugs targeting* ROS1 *fusion*

Mekanisme kerja dengan cara menargetkan obat pada gen ROS1. Gen ROS1 dapat berfusi dengan banyak sehingga menyebabkan kanker (ASCO, 2024).

1. *Drugs targeting* KRAS G12C *mutations*

Pada beberapa NSCLC, sel kanker mengalami perubahan pada gen KRAS yang menyebabkan sel tersebut membuat bentuk protein KRAS yang tidak normal. Protein abnormal ini membantu sel kanker tumbuh dan menyebar. Sekitar 1 dari 8 orang dengan NSCLC memiliki tipe perubahan gen KRAS spesifik yang disebut mutasi KRAS G12C . Inhibitor KRAS menempel pada protein KRAS G12C, yang membantu mencegah pertumbuhan sel kanker (ASCO, 2024)

1. *Drugs tergeting* BRAF V600E *mutations*

Pada beberapa NSCLC, sel mengalami perubahan pada gen BRAF . Sel dengan perubahan ini membuat protein BRAF yang diubah yang membantu mereka tumbuh. Beberapa obat menargetkan protein ini dan protein terkait. (ASCO, 2024).

1. *Drugs targeting MET* exon 14 *skipping*

Pada beberapa NSCLC, sel kanker mengalami perubahan pada gen MET , yang disebut mutasi skipping MET exon 14, yang menyebabkan sel kanker membuat bentuk protein MET yang tidak normal. Protein abnormal ini membantu sel kanker tumbuh dan menyebar. Obat yang disebut penghambat MET dapat digunakan untuk mengobati NSCLC metastatik jika sel kanker mengalami perubahan gen MET jenis tertentu , dengan menyerang protein MET (ASCO, 2024).

1. *Drugs targeting* RET *fusion*

Pada sebagian kecil NSCLC, sel tumor mengalami penataan ulang pada gen RET yang menyebabkan sel tersebut membuat bentuk protein RET yang tidak normal. Protein abnormal ini membantu sel tumor tumbuh. Obat yang dikenal sebagai penghambat RET dapat digunakan untuk mengobati NSCLC lanjut dengan penataan ulang RET (ASCO, 2024).

1. Anti-angiogenesis

Mekanisme kerja dengan cara menghentikan angiogenesis yaitu proses pembuatan pembuluh darah baru (ASCO, 2024).

Obat imunoterapi untuk pasien kanker paru-paru jenis NSCLC disajikan pada tabel 2.3.

**Tabel 2.3 Obat imunoterapi NSCLC (Asco, 2023)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| memblokir jalur PD-1 dan PD-L1 | Atezolizumab (Tecentriq) | 840 mg setiap 2 minggu, 1200 mg setiap 3 minggu, atau 1680 mg setiap 4 minggu hingga 1 tahun. Pada kondisi metastasis, berikan sebanyak 840 mg setiap 2 minggu, 1200 mg setiap 3 minggu, 1680 mg setiap 4 minggu.  |
| Durvalumab (Imfinzi) | 10 mg/kg IV selama 60 menit setiap 2 minggu sampai perkembangan penyakit, toksisitas yang tidak dapat diterima, atau maksimal 12 bulan |
| Cemiplimab-rwlc (Libtayo) | 350 mg IV selama 30 menit setiap 3 minggu  |
| Nivolumab (Opdivo) | Diberikan 2-4 minggu sekali |
| Pembrolizumab (Keytruda) | Intravena 25 mg/mL |
| memblokir jalur CTLA-4 | Tremelimumab (Imjudo) | Berat badan 30 kg dan lebih: 300 mg pada Siklus 1/Hari ke-1Berat badan kurang dari 30 kg:Imjudo 4 mg/kg |

1. memblokir jalur PD-1 dan PD-L1

Mekanisme kerja dengan cara memblokir jalur PD-1 untuk membantu mencegah sel kanker bersembunyi. Golongan ini membantu sistem kekebalan melakukan apa yang seharusnya dilakukan yaitu mendeteksi dan melawan sel kanker. Memblokit jalur PD-1 mengembalikan aktivitas sel T anti tumor yang menjadi tidak aktif (ASCO, 2024).

1. memblokir jalur CTLA-4

Antigen limfosit T sitotoksik 4 (CTLA-4)Ig adalah protein fusi dari domain ekstraseluler CTLA-4 dan IgG1 yang berikatan dengan CD80 dan CD86 dan mencegah interaksi protein B7 dengan pasangannya CD28 dan CTLA-4 yang diekspresikan pada sel T. Mekanisme kerja dengan cara memblokir jalur CTLA-4. Memblokir CTLA-4 mengaktivasi dan proliferasi lebih banyak klon sel T dan mengurangi imunosupresi yang dimediasi Treg (ASCO,2024).

1. Obat terapi untuk SCLC (*small cell lung cancer)*

**Tabel 2.4** **Obat terapi SCLC (Asco, 2023)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Jenis terapi | Klasifikasi | Obat | Dosis |
| Kemoterapi | Alkylating agets | Lurbinectedin (Zepzelca) | 3,2 mg/m2 IV selama 60 menit setiap 21 hari sampai perkembangan penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima. |
| Cyploposphamide | IV powder : 1 g; 2 g; 500 mgIV solution : 200 mg/mLOral kapsul : 25 mg; 50 mg |
| Antimetabolites | Methotrexate | Kadang-kadang hanya diminum sekali seminggu atau 2-4 kali seminggu. |
| Miscellaneous antineoplastics | Topotecan (Hycamtin) | IV: 1,5 mg/m2 selama 30 menit sekali sehari selama 5 hari berturut-turut, dimulai pada hari ke-1 dari program 21 hariOral: 2,3 mg/m2 secara oral sekali sehari selama 5 hari berturut-turut, dimulai pada hari pertama dari 21 hari  |
| Mitotic inhiboitors | Etopiside (Toposar) | IV : 35 mg/m2 selama 30-60 menit sekali sehari selama 4 hari hingga 50 mg/m2 selama 30-60 menit sekali sehari selama 5 hari setiap 3 hingga 4 mingguOral : 70-100 mg/m2 sekali sehari selama 4-5 hari |
| Etopophos | Biasanya diberikan selama 4 atau 5 hari berturut-turut |

**Tabel 2.4 (Lanjutan)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Imunoterapi | Antitheumatics danImmunosuppressants | Methotrexate | Kadang-kadang hanya diminum sekali seminggu atau 2-4 kali seminggu. |
| Anti-pd-1 dan pd-L1 monoclonal antibodies | Atezolizumab (Tecentriq) | Oral : 840 mg setiap 2 minggu, 1200 mg setiap 3 minggu, atau 1680 mg setiap 4 minggu. Bila diberikan bersama karboplatin dan etoposide, berikan atezolizumab sebelum kemoterapi bila diberikan pada hari yang sama. |
| Durvalumab (Imfinzi) | BB 30 kg atau kurang:20 mg/kg IV setiap 3-4 minggu sampai berat badan meningkat menjadi lebih dari 30 kgBB lebih dari 30 kg:1500 mg IV setiap 3-4 minggu, diikuti dengan 1500 mg setiap 4 minggu sebagai agen tunggal sampai perkembangan penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima. |

## *Drug Related Problems* (DRPs)

Klasifikasi *Drug Related Problems* (DRPs), diantaranya yaitu:

1. DRPs menurut *American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP)

DRPs Menurut ASHP ialah pelayanan kefarmasian bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan mencapai hasil terapeutik. Ciri-ciri terpenting dari pelayanan kefarmasian adalah mengidentifikasi masalah terkait obat yang potensial dan aktual, menyelesaikan masalah terkait obat yang sebenarnya, dan mencegah potensi masalah terkait obat (Adiana and Maulina, 2022).

1. DRPs menurut *Meyboom ABC*

Sistem ini membedakan penggunaan obat yang tepat dan tidak tepat, masalah efek samping yang terkait pada dosis dan tidak terkait pada dosis. Segala permasalahan yang berkaitan dengan obat dapat digolongkan ke dalam sistem dasar dengan memperhatikan karakteristik dan perbedaannya. Sistem ini menangani penggunaan obat yang tepat dan tidak tepat, masalah terkait dosis dan tidak terkait dosis, dan efek samping tipe A (efek obat), B (respons pasien). dan C (statistik). Klasifikasi ini digunakan untuk memilih metode pengujian dan merancang startegi efektif dalam farmakovigilans (Adiana and Maulina, 2022).

1. DRPs menurut *Cipolle/Morley/Strand*

Klasifikasi menurut *Cipolle/Morley/Strand* paling banyak digunakan. Menurut sistem ini, DRPs didasarkan pada jenis perbedaan yaitu, terapi obat yang tidak diperlukan, terapi obat tambahan yang diperlukan, terapi obat yang tidak efektif, dosis terlalu tinggi, dosis terlalu rendah, reaksi obat yang merugikan, dan ketidakpatuhan. Kebutuhan akan pengobatan tambahan dapat terjadi tanpa gejala apapun pada saat diagnosis, dan ketidakpatuhan dapat mengakibatkan ketidakpatuhan terhadap obat yang diresepkan karena alasan seperti keterjangkauan atau ketersediaan, kurangnya pemahaman terhadap instruksi, atau kesulitan dalam pemberian (Adiana and Maulina, 2022).

1. DRPs menurut *Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE)*

Saat mengklasifikasikan PCNE, penting untuk membedakan antara actual dan potensial. Masalah terkait DRPs seringkali disebabkan oleh kesalahan tertentu, seperti kesalahan peresepan, penggunaan obat, kesalahan administrasi, atau tidak ada kesalahan sama sekali. Kesalahan pengobatan pasti ada penyebabnya. DRPs menurut PCNE memiliki klasifikasi dasar 3 dominan primer untuk masalah, 9 dominan primer untuk penyebab dan 5 untuk intervensi, 3 dominan primer untuk penerimaan intervensi dan 4 dominan primer untuk status DRPs (Adiana and Maulina, 2022).

1. DRPs menurut *Granada consensus*

Konsensus Granda, masalah terapi obat adalah masalah kesehatan yang disebabkan oleh teapi obat. Menurut konsensus ini, DRPs diklasifikasikan berdasarkan yaitu, indikasi pasien tidak minum obat yang diperlukan dan meminum obat yang tidak diperlukan, efektivitas ketika pasien menggunakan pilihan obat yang salah, pengobatan dimana pasien menggunakan dosis, interval atau durasi yang lebih rendah dari yang diperlukan, pengobatan dimana pasien menggunakan dosis, interval atau durasi yang lebih besar dari yang diperlukan, reaksi obat yang merugikan (Adiana and Maulina, 2022).

1. DRPs menurut *Hepler-Strand*

Berdasarkan klasifikasi ini, DRPs diklasifikasikan diantaranya ialah, pemilihan obat yang tidak tepat, dosis subterapeutik, lupa minum obat, overdosis, efek samping, interaksi obat, dan penggunaan obat di luar label (Adiana and Maulina, 2022)

*Drug related problems* dibagi menjadi toksisitas intrinsik dan toksisitas ekstrinsik. Toksisitas intrinsik disebabkan oleh interaksi antara karakteristik farmasi, kimiawi, dan/atau farmakologi obat itu sendiri dengan biosistem manusia. Oleh karena itu toksisitas intrinsik identic dengan *adverse drug reactions* (ADRs). Menurut WHO ADRs didefinisikan sebagai “setiap respons terdapap obat yang berbahaya digunakan pada manusia untuk profilaksis, diagnosis atau terapi penyakit, atau untuk modifikasi fungsi fisiologis”. Interaksi obat yang sebelumnya tidak diketahui dan tidak adanya efek terapeutik termasuk dalam definisi ini. Secara mekanisme ada dua jenis ADRs: tipe A dan tipe B.

1. Reaksi tipe A adalah efek farmakologis seperti halnya tindakan terapeutik, perbedaan utamanya adalah reaksi ini tidak diinginkan. Contohnya adalah sembelit selama penggunaan morfin dan tukak lambung yang disebabkan oleh NSAID. Efek tipe A sejauh ini adalah yang paling sering terjadi. Biasanya, ada hubungan dosis-respons. ADRs tipe A lebih sering terjadi dan lebih parah ketika dosis yang lebih tinggi dikonsumsi.
2. Reaksi tipe B mengacu pada fenomena bahwa obat ditoleransi dengan baik oleh sebagian besar pengguna tetapi menimbulkan reaksi istimewa pada pasien yang memiliki risiko tinggi. Efek tipe B sering kali tidak terduga (yaitu dari farmakologi), jarang terjadi dan parah. Reaksi tibe B secara histori telah menjadi alasan utama penarikan obat-obatan dari pasaran. Secara karakteristik tidak ada hubungan dengan dosis-respons.Efek tibe B adalah bentuk hipersensitivitas imunologis atau non-imunologis dan terjadi pada pasien dengan kondisi predisposisi, yang seringkali tidak diketahui atau tidak dikenali. Sindrom Stevens-Johnson dan syok anafilaksis merupakan contoh dari reaksi tipe B.

Toksisitas ekstrinsik mengacu pada masalah yang disebabkan oleh penanganan obat, baik oelh tenaga kesehatan ataupun pasien. Obat tidak digunakan dengan cara yang benar, kesalaham pengobatan telah terjadi. Kesalahan pengobatan didefinisikan sebagai kejadian yang dapat dicegah yang dapat menyebabkan penggunaan obat yang tidak tepat atau membahayakan pasien ketika obat berada dalam kendali tenaga kesehatan, pasien atau konsumen. Oleh karena itu, kesalahan pengobatan tidak selalu harus mengakibatkan kerugian pasien. Sebaliknya, ADRs selalu melibatkan beberapa bentuk bahaya (Bemt and Egberts, 2007).

# Interaksi Obat

Interaksi obat terjadi ketika dua atau lebih obat, atau obat dengan makanan, berinteraksi satu sama lain, yang dapat mengubah efek terapeutik atau meningkatkan risiko efek samping. Interaksi ini dapat bersifat menguntungkan atau merugikan, tergantung pada konteks dan jenis interaksinya (Ramatillah, 2020).

Didalam tubuh obat terdapat dalam dua bentuk yaitu dalam bentuk bebas dan obat dalam bentuk terikat dengan makromolekul atau protein. Obat dalam bentuk bebas adalah yang aktif secara farmakologi dan dapat berdifusi keluar sirkulasi sistemik sehingga distribusinya lebih luas, tetapi obat yang terikat dengan protein plasma tidak aktif secara farmakologis dan tidak dapat berdifusi sehingga banyak berada disirkulasi sistemik dan distribusinya terbatas. Faktor-farktor yang dapat mempengaruhi besarnya ikatan obat dengan protein diantaranya: afinitas obat pada protein plasma, kadar obat, sifat fisikokimia obat, kadar protein, status penyakit (Ramatillah, 2020).

Berdasarkan perbedaan afinitas obat-obat terhadap protein plasma, obat-obatan dapat saling berinteraksi selama proses distribusi untuk menempati tempat ikatan pada protein plasma (Ramatillah, 2020).

## Mekanisme Interaksi Obat

1. Interaksi Farmasetik

Interaksi Farmasetik yaitu interaksi yang terjadi di luar tubuh, antara obat yang tidak dapat dicampurkan. Pencampuran obat tersebut menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi, yang hasilnya mungkin terlihat sebagai perubahan warna dan lain-lain (Ramatillah, 2020). Interaksi farmasetik terjadi karena dua obat yang diberikan dengan bersamaan mengakibatkan inkompatibilitas. Reaksi umumnya terjadi di luar tubuh Ketika obat dicampurkan. Contohnya pencampuran penisilin dan aminoglikosida sehingga efek farmakologik yang diinginkan dari obat tersebut hilang. Interaksi farmasetik dapat berupa interaksi fisik atau kimiawi. Interaksi farmasetik fisik membuat fisik obat berubah yaitu obat menjadi basah, terjadinya absorbs obat berkhasiat oleh obat lain. Sedangkan interaksi kimiawi menyebabkan terbentuknya zat yang bersifat toksik, terbentuknya garam kompleks yang tidak larut dalam cairan saluran cerna, dan terbentuknya endapan (Murdiana,2021).

1. Interaksi farmakokinetik



**Gambar 2.2** Interaksi Obat Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik yaitu interaksi yang terjadi antara obat-obat atau obat-makanan baik pada proses absorbsi, distribusi, metabolisme ataupun ekskresi dan interaksi ini akan mempengaruhi kadar obat di dalam darah. Contoh interaksi antibiotik dan makanan pada proses absorbsi (Ramatillah,2020).

* 1. Interaksi dalam proses absorpsi terjadi jika absorpsi suatu obat dipengaruhi oleh obat lain. Misalnya, absorpsi tetrasiklin berkurang bila diberikan bersamaan dengan logam berat seperti kalsium, besi, magnesium atau aluminium. Hal tersebut terjadi karena adanya ikatan langsung antara molekul tetrasiklin dan logam-logam tersebut sehingga tidak dapat diabsorpsi. Interaksi yang melibatkan absorbsi gastrointestinal dapat terjadi melalui lima cara, yaitu secara langsung sebelum absorbs, terjadi perubahan pH cairan gastrointestinal, penghambatan transport aktif gastrointestinal, adanya perubahan flora usus; serta efek makanan (Murdiana,2021).
	2. Interaksi dalam proses distribusi terjadi khususnya bila obat-obat dengan ikatan protein yang lebih kuat menggusur obat-obat lain dengan ikatan protein yang lebih lemah dari tempat ikatannya pada protein plasma. Ini menyebabkan kadar obat bebas yang tergusur ini akan lebih tinggi pada darah dengan segala konsekuensinya, terutama terjadinya peningkatan efek toksik. Contohnya peningkatan efek toksik antikoagulan warfarin atau obat hipoglikemik (tolbutamid, klorpropamid) jika obat tersebut diberikan bersama dengan fenilbutason, sulfa, atau asetosal atau aspirin. Aspirin juga memiliki potensi interaksi jika digunakan bersama glyburide, yaitu menyebabkan hipoglikemia transien. Hal ini dapat terjadi pada pasien diabetes yang menerima terapi glyburide. Interaksi dalam proses distribusi terjadi karena pergeseran ikatan protein plasma (Murdiana,2021).
	3. Interaksi dalam proses metabolisme terjadi jika metabolisme suatu obat dipacu atau dihambat oleh obat lain. Hal ini akan mengakibatkan menurunnya atau meningkatnya kadar obat dengan segala akibatnya. Interaksi dalam metabolisme dibedakan menjadi dua yaitu metabolisme yang mempercepat dan memperlambat reaksi. Metabolisme yang mempercepat biasanya terjadi pada obat-obat yang larut dalam lemak, contohnya metabolisme parasetamol akan meningkat jika diberikan bersama fenobarbital. Obat-obat yang dikenal sebagai pemacu metabolisme (enzyme inducer) misalnya rifampisin dan obat-obat antiepilepsi. Interaksi dalam proses metabolisme misalnya kasus kegagalan kontrasepsi khususnya pada pasien-pasien yang menggunakan kontrasepsi steroid bersamaan dengan pengobatan menggunakan rifampisin. Rifampisin akan menurunkan kadar steroid dalam darah. Rifampisin dan obat- obat lain seperti antibiotik antikonvulsan, griseofulvin, serta obat pencahar akan menurunkan konsentrasi kontrasepsi oral. Sedangkan metabolisme yang terhambat dapat meningkatkan risiko efek samping atau efek toksik. Obat-obat yang dapat menghambat metabolisme contohnya kloramfenikol, fenilbutason, serta obat penghambat metabolisme lain (enzyme inhibitor) contohnya simetidin, INH, dan eritromisin. Obat-obat ini akan memengaruhi obat-obat yang mengalami metabolisme di hati (Murdiana,2021).
	4. Interaksi dalam proses ekskresi terjadi jika ekskresi suatu obat (melalui ginjal) dipengaruhi oleh obat lain. Contohnya penghambatan ekskresi penisilin oleh probenesid yang mengakibatkan peningkatan kadar antibiotik dalam darah. Interaksi ini dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan kadar penisilin dalam darah. Interaksi dalam proses ekskresi dibedakan menjadi tiga yaitu, diantaranya ekskresi melalui empedu dan enterohepatik, yakni jika terjadi kompetisi antara obat dan metabolik obat. Gangguan dalam ekskresi melalui empedu terjadi karena kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sistem transport yang sama. Interaksi di tubuli ginjal terjadi karena hambatan sekresi, kompetisi antara obat dan metabolit obat untuk sistem transport yang sama, khususnya sistem transport untuk obat dan metabolit yang sama-sama bersifat asam. Perubahan pH urin yang menyebabkan perubahan bersihan ginjal sehingga terjadi perubahan jumlah reabsorbsi pasif (Murdiana,2021).
1. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi Farmakodinamik yaitu interaksi yang terjadi antara obat-obat atau obat-makanan dalam berkompetisi menduduki reseptor. Interaksi ini tidak mempengaruhi kadar obat dalam darah. Contoh interaksi antara gemfibrozil dan Cerivastatin (Ramatillah,2020).

Efek yang ditimbulkan dari Interaksi obat ialah penurunan efek yaitu konsentrasi obat dalam plasma menurun, obat lebih banyak berikatan dengan albumin (Obat bebas menjadi berkurang sehingga efek juga berkurang). Peningkatan efek yaitu konsentrasi obat dalam plasma meningkat obat lebih sedikit berikatan dengan albumin (Obat bebas menjadi bertambah sehingga efek jugabertambah). Kemudian toksisitas gangguan pada organ atau sistem tubuh yang lainnya dan kerusakan sementara/permanen (Ramatillah,2020).

Interaksi farmakodinamik terjadi di tingkat reseptor atau di tempat kerja/sistem fisiologik yang sama sehingga mengubah efek salah satu obat yang selanjutnya mengakibatkan timbulnya efek (baik aditif, sinergistik, atau antagonistik) tanpa mengubah kadar plasma atau profil farmakokinetik lain. Interaksi farmakodiamik umumnya dapat diekstrapolasikan ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi. Hal ini dapat dilakukan karena klasifikasi obat didasarkan pada efek farmakodinamiknya. Interaksi farmakodinamik umumnya juga dapat diramalkan sehingga dapat dihindari yaitu dengan mengetahui mekanisme kerja obat (Murdiana,2021).

## Jenis Interaksi Obat

1. Interaksi Minor (tidak signifikan)

Interaksi obat minor biasanya memiliki konsekuensi klinis yang terbatas dan tidak memerlukan perubahan dalam terapi. Contoh interaksi minor adalah yang terjadi antara hidralazin dan furosemid. Efek farmakologis dari furosemide dapat ditingkatkan dengan pemberian hidralazin secara bersamaan, tetapi umumnya tidak pada tingkat yang signifikan secara klinis. Sementara interaksi obat minor umumnya dapat diabaikan ketika menilai rejimen obat (Ramatillah,2020).

1. Interaksi Moderat (Perlu monitoring)

Interaksi sedang sering membutuhkan perubahan dalam dosis atau peningkatan pemantauan. Menggabungkan rifampisin dan isoniazid, misalnya, menyebabkan peningkatan kejadian hepatotoksisitas. Meskipun interaksi ini, kedua obat masih digunakan dalam kombinasi bersama dengan pemantauan enzim hati yang sering (Ramatillah,2020).

1. Interaksi Mayor (Tidak boleh diberikan)

Interaksi yang parah harus dihindari sebisa mungkin, karena dapat mengakibatkan toksisitas yang serius. Sebagai contoh, ketoconazole menyebabkan peningkatan yang nyata pada paparan cisapride, yang dapat menyebabkan pengembangan QT yang diperpanjang dan aritmia ventrikel yang mengancam jiwa. Dianjurkan agar obat ini tidak digunakan dalam kombinasi (Ramatillah,2020).

Interaksi farmakodinamik tidak melibatkan perubahan dalam konsentrasi obat dalam plasma atau di tempat aksi yang ditargetkan sedangkan interaksi farmakokinetik terjadi ketika satu obat mengubah penyerapan, distribusi, metabolisme, atau eliminasi obat lain, sehingga mengubah konsentrasinya dalam plasma dan, akibatnya, terjadi perubahan pada tempat tindakan yang ditargetkan. Interaksi obat yang signifikan secara klinis paling sering disebabkan oleh perubahan dalam farmakokinetik sekunder akibat modulasi metabolisme obat.

Dalam beberapa kasus interaksi yang signifikan dapat dihasilkan dari kombinasi mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik. Sebagai contoh, interaksi antara cerivastatin dan gemfibrozil, yang telah mengakibatkan kasus-kasus rhabdomyolysis yang parah, kemungkinan disebabkan oleh penghambatan metabolisme cerivastatin oleh gemfibrozil (yaitu, interaksi farmakokinetik), di samping kecenderungan kedua obat tersebut menyebabkan keracunan otot rangka (yaitu interaksi farmakodinamik) (Ramatillah,2020).

Interaksi obat dengan makanan biasanya bersifat farmakokinetik. Paling umum, makanan dapat mempengaruhi penyerapan obat-obatan. Contoh paling sederhana dari ini adalah ketika makanan menunda pengosongan lambung, memperlambat jalannya obat ke usus kecil, tempat utama untuk penyerapan obat. Namun, ada beberapa interaksi obat farmakodinamik penting yang melibatkan makanan. Salah satu contoh paling penting dari interaksi obat-makanan melibatkan warfarin antikoagulan dan interaksinya dengan sayuran berdaun hijau, yang mengandung vitamin K (Ramatillah,2020).

## ADME

Dalam bidang kesehatan, obat memegang peranan penting dalam pengobatan berbagai penyakit. Pemahaman menyeluruh tentang dasar-dasar pengobatan ADME sangat penting agar dapat memberikan dampak efektif pada penggunaan atau pemulihannya. Proses obat yang penting dalam tubuh manusia, ADME (penyerapan, distribusi, metabolisme dan eliminasi, ADME adalah singkatan dari penyerapan, distribusi, metabolisme dan eliminasi dalam farmakologi dan mengacu pada penyerapan) (Fatmawati,2024).

1. Absorbsi

Absorbsi adalah proses masuk atau penyerapan obat dari situs pemberian ke dalam aliran darah. Adapun faktor-faktor seperti keberadaan makanan dapat memengaruhi tingkat penyerapan dan juga kecepatan penyerapan obat dapat berbeda tergantung pada jenis obatnya. Pada proses ini dapat mengetahui bagaimana proses dan faktor-faktor yang mempengaruhi absorbsi obat yang berhubungan dengan cara pemberian obat dan kecepatan dan efisiensi penyerapan.

Proses penyerapan obat pada waktu pemberiannya berbeda berdasarkan jenis obat dan rute pemberian. Obat dapat diabsorpsi melalui mulut, kulit, usus, atau jaringan lainnya. Setelah obat masuk ke dalam aliran darah akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sistem peredaran darah. Rute pemberian obat yang paling sering digunakan adalah rute oral, dimana obat diberikan melalui mulut. Obat dapat diabsorpsi di lambung, namun duodenum sering merupakan jalan masuk utama sirkulasi sistemik karena penyerapannya lebih besar.

Metabolisme oleh usus atau hati membatasi efikasi banyak obat ketika diminum per oral. Makanan dalam lambung memperlambat waktu pengosongan lambung sehingga obat dihancurkan oleh asam. Pada usus luas permukaan penyerapan memungkinkan penyerapan (absorpsi) dapat lebih cepat dan sempurna, karena dicapai melalui lipatan mukosa, jonjot mukosa, dan kripta mukosa serta mikrovili (Fatmawati,2024).

1. Distribusi

Distribusi obat dalam ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi) adalah tahap yang menunjukkan bagaimana obat tersebar di dalam tubuh setelah diserap. Setelah obat diserap, aliran darah akan membawa obat ke seluruh tubuh, yang disebut juga pendistribusian obat. Faktor yang mempengaruhi distribusi obat antara kompartemen dalam tubuh antara lain volume distribusi, permeabilitas organ dan jaringan, tekanan darah dan peran organ yang memiliki aliran darah tinggi.

Volume distribusi adalah ukuran sejauh mana obat tersebar atau terdistribusi yang digunakan untuk menentukan dosis dan kadar plasma. Jika memiliki target kadar plasma obat yang optimal, maka dosis obat yang tepat dapat dihitung dengan memasukkan nilai volume distribusinya. Organ dan jaringan di tubuh memiliki permeabilitasnya masing-masing dan beberapa organ dan jaringan memiliki pembatas yang ketat sehingga hanya obat yang dapat melewati pembatas tersebut. Misalnya, paru-paru memiliki membran alveolus yang memisahkan rongga alveolus (tempat pertukaran gas) dari pembuluh darah kecil dan hati memiliki aliran darah yang tinggi sehingga obat-obatan cenderung didistribusikan lebih cepat ke organ-organ ini.

Distribusi obat melalui inhanasi mempuyai beberapa keunggulan pada bagian permasalahan pernapasan dan lainnya. Perbedaan pada pemberian rute absorbsi pada rute distribusi yaitu dari kecepatan, efesiensi, dan lokasi penyebaran obat dalam tubuh (Fatmawati,2024).

1. Metabolisme

Metabolisme obat merujuk pada proses biologis di mana obat diubah menjadi bentuk yang lebih mudah dikeluarkan oleh tubuh. Hal ini melibatkan serangkaian reaksi kimia yang terjadi di hati dan mempengaruhi seberapa efektif obat tersebut. Proses Metabolisme Obat dalam Tubuh: penyerapan, obat diserap kedalam aliran darah melalui saluran pencernaan atau suntikan. Metabolisme : dihati, obat diubah menjadi metabolit yang lebih mudah diekskresikan. Ekskresi: Metabolit obat diekskresikan melalui ginjal atau saluran pencernaan. Faktor-faktor yang mempengaruhi metabolisme obat, yaitu kondisi fisiologis : umur, jenis kelamin dan kondisi kesehatan individu. Faktor genetik: Perbedaan dalam genetik individu yang memengaruhi enzim. Interaksi Obat: Obat lain yang dikonsumsi dapat memengaruhi metabolisme obat (Fatmawati,2024).

1. Ekskresi

Ekskresi adalah proses pengeluaran obat didalam tubuh. Ada beberapa contoh dari jalur ekskresi yang panting yaitu pada ginjal: memainkan peran kunci dalam mengeluarkan obat serta metabolit nya ekskresi obat melalui ginjal melibatkan tiga proses yaitu filtrasi glomerulus, sekresi tubular aktif, dan reabsorpsi tubular. Hati: peran hati dalam proses ekskresi obat adalah menghasilkan cairan empedu yang membantu dalam proses pencernaan dan membantu ginjal memproduksi urin. Dan keringat: beberapa obat dapat diekskresikan melalui keringat. Dalam proses ekskresi obat berfungsi untuk mengeluarkan racun dan zat sisa metabolisme dari tubuh manusia. Keringat ini dihasilkan oleh kelenjar keringat yang tersebar di seluruh bagian tubuh dan berfungsi untuk mengontrol suhu tubuh dan melumasi kulit serta rambut. Paru-paru: obat dapat diekskresikan oleh paru-paru melalui gas dan uap (Fatmawati,2024).