# **BAB II**

# **TINJAUAN PUSTAKA**

# **2.1 Rumah Sakit**

### **2.1.1 Defenisi Rumah Sakit**

### Rumah sakit merupakan suatu fasilitas yang terorganisir dan teratur, tempat pencegahan dan penyembuhan suatu penyakit, peningkatan dan pemulihan kesehatan. Rumah sakit melakukan beberapa jenis pelayanan diantaranya pelayanan medik, pelayanan penunjang medik, pelayanan perawatan medik, pelayanan rehabilitasi, pencegahan dan peningkatan kesehatan, sebagai tempat pendidikan atau pelatihan kedokteran dan tenaga medis lainnya, sebagai tempat penelitian dan pengembangan ilmu dan teknologi bidang kesehatan serta untuk pencegahan risiko dan gangguan kesehatan (Kartikasari, 2019).

Rumah Sakit menurut Peraturan Mentri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 4 Tahun 2018 adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat. Supartiningsih (2017) juga menjelaskan bahwa rumah sakit adalah suatu organisasi yang dilakukan oleh tenaga medis professional yang terorganisir baik dari sarana prasarana kedokteran, asuhan keperawatan yang berkesinambungan, diagnosis serta pengobatan penyakit yang diderita oleh pasien. Bramantoro (2017) juga menjelaskan bahwa rumah sakit merupakan suatu fasilitas pelayanan kesehatan yang melaksanakan upaya kesehatan secara berdayaguna dan berhasil guna pada upaya penyembuhan dan pemulihan yang terpadu dengan upaya peningkatan dan pencegahan serta melaksanakan upaya rujukan (Pratiwi *et all.,* 2022).

Beberapa pengertian rumah sakit antara lain: (Kartikasari, 2019).

a. Rumah sakit merupakan suatu institusi yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan rawat inap, rawat jalan dan gawat darurat (UU RI Indonesia. 44, 2009).

b. Rumah sakit merupakan sarana pelayanan kesehatan tempat berkumpul orang-orang yang sakit maupun orang sehat atau dapat menjadi tempat penyebaran penyakit serta kemungkinan terjadinya pencemaran lingkungan dan gangguan kesehatan (Pemenkes RI Indonesia. 1204, 2004).

Fungsi rumah sakit merupakan suatu tempat untuk menyelenggarakan pelayanan medik, pelayanan penunjang medik, pelayanan keperawatan, pelayanan rehabilitasi dan pelayanan pencegahan penyakit (Khatimah Ismatullah *et al.,* 2023).

Asas Rumah Sakit Pasal 2 Undang Undang No 44 tahun 2009 disebutkan bahwa Rumah Sakit diselenggarakan berasaskan Pancasila dan didasarkan kepada nilai kemanusiaan, etika dan profesionalitas, manfaat, keadilan, persamaan hak dan anti diskriminasi, pemerataan, perlindungan dan keselamatan pasien, serta mempunyai fungsi social (Pratiwi *et all.,* 2022).

**2.1.2 Perizinan dan Persyaratan Rumah Sakit**

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 3 tahun 2020 menjelaskan tentang persyaratan pendirian rumah sakit bahwa setiap Rumah Sakit wajib memiliki izin setelah memenuhi persyaratan lokasi, bangunan, prasarana, sumber daya manusia, kefarmasian, dan peralatan (Pratiwi *et all.,* 2022).

1. Lokasi harus berada pada lahan yang sesuai dengan rencana tata ruang wilayah dan/atau rencana tata bangunan lingkungan kabupaten/kota setempat, dan peruntukan lahan untuk fungsi Rumah Sakit. Lahan harus memiliki batas yang jelas dan dilengkapi akses/pintu yang terpisah dengan bangunan fungsi lain sesuai dengan ketentuan peraturan perundang- undangan (Pratiwi *et all.,* 2022).

2. Bangunan dan prasarana sebagaimana harus memenuhi prinsip keselamatan, kesehatan, kenyamanan, dan keamanan serta kemudahan. Rencana blok bangunan Rumah Sakit harus berada dalam satu area yang terintegrasi dan saling terhubung. Bangunan dan prasarana harus memenuhi peryaratan teknis sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan (Pratiwi *et all.,* 2022).

3. Sumber daya manusia merupakan tenaga tetap yang bekerja secara purna waktu. Tenaga tetap yang bekerja secara purna waktu diangkat dan ditetapkan oleh pimpinan Rumah Sakit. Selain tenaga tetap, Rumah Sakit dapat mempekerjakan tenaga tidak tetap dan/atau konsultan berdasarkan kebutuhan dan kemampuan Rumah Sakit sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan (Pratiwi *et all.,* 2022).

4. Kefarmasian merupakan pelayanan kefarmasian yang menjamin ketersediaan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai yang aman, bermutu, bermanfaat, dan terjangkau. Pelayanan kefarmasian dilaksanakan di instalasi farmasi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan (Pratiwi *et all.,* 2022).

5. Peralatan meliputi peralatan medis dan peralatan nonmedis yang memenuhi standar pelayanan, persyaratan mutu, keamanan, keselamatan, dan laik pakai. Peralatan medis berupa peralatan medis yang sesuai dengan kebutuhan pelayanan Rumah Sakit (Pratiwi *et all.,* 2022).

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 3 tahun 2020 menjelaskan tentang jenis izin rumah sakit yang meliputi:

1. Izin Mendirikan. Merupakan izin yang diajukan oleh pemilik Rumah Sakit untuk mendirikan bangunan atau mengubah fungsi bangunan yang telah ada menjadi Rumah Sakit. Izin Mendirikan berlaku selama Rumah Sakit memberikan pelayanan kesehatan (Pratiwi *et all.,* 2022).

2. Izin Operasional. Merupakan izin yang diajukan oleh pimpinan Rumah Sakit untuk melakukan kegiatan pelayanan kesehatan termasuk penetapan kelas Rumah Sakit dengan memenuhi persyaratan dan/atau komitmen. Izin Operasional berlaku untuk jangka waktu 5 (lima) tahun dan dapat diperpanjang selama memenuhi persyaratan dan klasifikasi Rumah Sakit (Pratiwi *et all.,* 2022).

### **2.1.3 Klasifikasi Rumah Sakit**

Rumah sakit dapat diklasifikasikan menjadi beberapa golongan berdasarkan jenis pelayanan, kepemilikan, kepemimpinan, jangka waktu pelayanan, kapasitas tempat tidur dan fasilitas pelayanan dan afiliasi pendidikan (Permenkes RI Indonesia. 340, 2010) (Kartikasari, 2019).

a. Berdasarkan jenis pelayanan rumah sakit dibedakan menjadi 2 yaitu:

1) Rumah Sakit Umum

Rumah Sakit Umum adalah rumah sakit yang memberikan pelayanan kesehatan pada semua bidang dan jenis penyakit. Pelayanan kesehatan yang diberikan oleh Rumah Sakit umum paling sedikit terdiri atas pelayanan medik dan penunjang medik, pelayanan keperawatan dan kebidanan (meliputi asuhan keperawatan generalis dan/atau asuhan keperawatan spesialis, dan asuhan kebidanan), dan pelayanan nonmedik (pelayanan farmasi, pelayanan laundry/binatu, pengolahan makanan/gizi, pemeliharaan sarana prasarana dan alat kesehatan, informasi dan komunikasi, pemulasaran jenazah, dan pelayanan nonmedik lainnya) (Pratiwi *et all.,* 2022).

Pelayanan medik dan penunjang medik terdiri atas pelayanan medik umum, pelayanan medik spesialis, pelayanan medik subspesialis. Pelayanan medik umum berupa pelayanan medik dasar. Pelayanan medik spesialis berupa pelayanan medik spesialis dasar dan pelayanan medik spesialis lain. Pelayanan medik spesialis dasar meliputi pelayanan penyakit dalam, anak, bedah, dan obstetri dan ginekologi. Pelayanan medik subspesialis berupa pelayanan medik subspesialis dasar dan pelayanan medik subspesialis lain (Pratiwi *et all.,* 2022).

Sumber daya manusia pada Rumah Sakit umum berupa tenaga tetap meliputi tenaga medis (dokter, dokter gigi, dokter spesialis atau dokter gigi spesialis, dokter gigi spesialis, dan/atau dokter subspesialis meliputi dokter subspesialis dasar dan dokter subspesialis lain), tenaga psikologi klinis, tenaga keperawatan, tenaga kebidanan, tenaga kefarmasian, tenaga kesehatan masyarakat, tenaga kesehatan lingkungan, tenaga gizi, tenaga keterapian fisik, tenaga keteknisian medis, tenaga teknik biomedika, tenaga kesehatan lain, dan tenaga nonkesehatan (Pratiwi *et all.,* 2022).

2) Rumah Sakit Khusus

Rumah Sakit Khusus adalah rumah sakit yang memberikan pelayanan utama pada satu bidang atau satu jenis penyakit tertentu berdasarkan disiplin ilmu, golongan umur, organ, jenis penyakit atau kekhususan lainnya. Rumah Sakit khusus dapat menyelenggarakan pelayanan lain di luar kekhususannya meliputi pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan kegawatdaruratan. Pelayanan rawat inap untuk pelayanan lain di luar kekhususannya paling banyak 40% dari seluruh jumlah tempat tidur (Pratiwi *et all.,* 2022).

Rumah Sakit khusus terdiri atas Rumah Sakit khusus ibu dan anak, mata, gigi dan mulut, ginjal, jiwa, infeksi, telinga-hidung-tenggorok kepala leher, paru, ketergantungan obat, bedah, otak, orthopedi, kanker, serta Rumah Sakit khusus jantung dan pembuluh darah. Pelayanan kesehatan yang diberikan oleh Rumah Sakit khusus paling sedikit terdiri atas pelayanan medik dan penunjang medik (pelayanan medik umum, pelayanan medik spesialis sesuai kekhususan, pelayanan medik subspesialis sesuai kekhususan, pelayanan medik spesialis lain, dan pelayanan medik subspesialis lain), pelayanan keperawatan dan/atau kebidanan (asuhan keperawatan generalis, asuhan keperawatan spesialis, dan/atau asuhan kebidanan, sesuai kekhususannya), dan pelayanan nonmedik (pelayanan farmasi, pelayanan laundry/binatu, pengolahan makanan/gizi, pemeliharaan sarana prasarana dan alat kesehatan, informasi dan komunikasi, pemulasaran jenazah, dan pelayanan nonmedik lainnya) (Pratiwi *et all.,* 2022).

Sumber daya manusia pada Rumah Sakit khusus berupa tenaga tetap meliputi tenaga medis (dokter, dokter gigi, dokter spesialis sesuai kekhususannya, dokter gigi spesialis sesuai kekhususannya, dokter spesialis lain, dokter subspesialis sesuai kekhususan, dokter spesialis dengan kualifikasi tambahan sesuai kekhususannya, dokter subspesialis lain, dan dokter spesialis lain dengan kualifikasi tambahan), tenaga keperawatan dan/atau tenaga kebidanan, tenaga kefarmasian, tenaga kesehatan lain, dan tenaga nonkesehatan, sesuai dengan pelayanan kekhususan dan/atau pelayanan lain di luar kekhususannya. Jumlah dan kualifikasi sumber daya manusia disesuaikan dengan hasil analisis beban kerja, kebutuhan, dan kemampuan pelayanan Rumah Sakit (Pratiwi *et all.,* 2022).

b. Berdasarkan kepemilikan

1) Rumah Sakit Umum Pemerintah

2) Rumah Sakit Umum Swasta

 a) Rumah Sakit Umum Swasta Pratama

 b) Rumah Sakit Umum Swasta Madya

 c) Rumah Sakit Umum Swasta Utama

c. Berdasarkan Fasilitas Pelayanan dan Kapasitas Tempat Tidur

1) Rumah Sakit Kelas A merupakan Rumah Sakit umum yang memiliki jumlah tempat tidur paling sedikit 250 (dua ratus lima puluh) buah.

2) Rumah Sakit Kelas B merupakan Rumah Sakit umum yang memiliki jumlah tempat tidur paling sedikit 200 (dua ratus) buah.

3) Rumah Sakit Kelas C merupakan Rumah Sakit umum yang memiliki jumlah tempat tidur paling sedikit 100 (seratus) buah

4) Rumah Sakit Kelas D Rumah Sakit umum kelas D terdiri atas Rumah Sakit umum kelas D dan Rumah Sakit kelas D pratama. Rumah Sakit kelas D pratama diselenggarakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. Merupakan Rumah Sakit umum yang memiliki jumlah tempat tidur paling sedikit 50 (lima puluh) buah. (Kartikasari, 2019).

## **2.2 Pasien**

### **2.2.1 Pengertian Pasien**

Undang-undang Republik Indonesia Nomor 29 Tahun 2004 menyebutkan bahwa pasien adalah setiap orang yang melakukan konsultasi tentang masalah kesehatannya untuk memperoleh pelayanan yang diperlukan baik secara langsung maupun tidak langsung kepada dokter atau tenaga kesehatan lainnya. Pasien adalah penerima jasa pelayanan kesehatan di rumah sakit baik dalam keadaan sakit maupun sehat (Yunita, 2023).

 Peraturan Pemerintahan Republik Indonesia Nomor 47 Tahun 2021 menyebutkan bahwa pasien adalah setiap orang yang melakukan konsultasi masalah kesehatan untuk memperoleh pelayanan kesehatan yang diperlukan, baik secara langsung maupun tidak langsung di Rumah Sakit (Yunita, 2023).

### **2.2.2 Alur Proses Pasien**

 Menurut Pemenkes Indonesia. 1045/MENKES/PER/XI/2006 Rumah Sakit adalah suatu fasilitas yang menyediakan rawat inap dan rawat jalan yang memberikan pelayanan jangka pendek maupun jangka panjang yang terdiri dari observasi, diagnostik, teraupetik dan rehabilitatif untuk orang-orang yang menderita sakit, cidera dan melahirkan sebagai sarana yang mengupayakan kesehatan dengan menyelenggarakan kegiatan pelayanan kesehatan serta dapat dimanfaatkan untuk tenaga kesehatan dan penelitian (Pemko, 2023).

**a. Alur Pendaftaran Pasien**

1) Alur pendaftaran pasien

 Pasien yang datang berobat ke rumah sakit dikategorikan menjadi 2 menurut penerimaan dan dari segi pelayanan rumah sakit yaitu:

 a) Pasien yang dapat menunggu

 b) Pasien yang gawat darurat

2) Menurut jenis kedatangan pasien dibedakan menjadi 2 diantaranya:

 a) Pasien baru adalah pasien yang baru pertama kali datang untuk berobat ke rumah sakit

 b) Pasien lama adalah pasien yang pernah datang untuk keperluan berobat ke rumah sakit

3) Kedatangan pasien dapat terjadi karena:

 a) Disuruh oleh dokter praktek di luar

 b) Dikirim oleh rumah sakit lain, puskesmas atau jenis pelayanan kesehatan lainnya

 c) Datang atas kemauan sendiri (Pemko, 2023).

 **1. Pasien Baru**

 Prosedur penerimaan pasien baru dilakukan dengan mengisi identitas pasien terlebih dahulu dilakukan wawancara dengan keluarga atau pasien dengan menanyakan seputar informasi berikut:

Nama Jenis kelamin

Tempat tanggal lahir Pendidikan

Agama Pekerjaan

Alamat Telepon

 Ketika proses wawancara dan pengisian data pasien baru selesai, pasien akan diarahkan ke polikklinik sesuai, lalu setelah mendapatkan pelayanan kemungkinan yang akan terjadi pada pasien:

 a. Pasien boleh pulang

b. Pasien diberikan surat perjanjian oleh petugas untuk datang kembali pada hari dan tanggal yang ditetapkan

 c. Pasien dirujuk kerumah sakit lain

 d. Pasien harus masuk keruangan perawatan (dirawat) (Pemko, 2023).

 **2. Pasien Lama**

 Pada pasien adalah pasien yang sudah sering berobat. Ketika ingin berobat pasien akan datang ke tempat penerimaan pasien bagian pendaftaran yang telah ditentukan atau poliklinik yang dituju, pasien lama tidak menulis kartu indek utama pasien (KIUP) karena sudah mempunyai kartu berobat yang sudah diberi nomor (Pemko, 2023).

 Setelah proses pemeriksaan selesai maka pengambilan data atau status diserahkan ke bagian pengolahan data untuk dibuat laporan harian database, setelah selesai data diserahkan ke petugas pengarsipan untuk disimpan secara berurutan sesuai nomor yang ada di kartu berobat (Pemko, 2023).

**2.2.3 Kepuasan Pasien**

 Kepuasan merupakan perbandingan antara kualitas jasa pelayanan yang didapat dengan keinginan kebutuhan dan harapan. Kepuasan pasien didefinisikan sebagai tingkat perasaan seseorang yang telah membandingkan kinerja (hasil) yang dirasakan dengan harapannya kepuasan pelanggan merupakan tujuan utama pelayanan prima sehingga setiap aparatur pelayanan berkewajiban untuk berupaya memuaskan pelanggannya (Yunita *et all.,* 2023).

 Menurut Oliver (2019) kepuasan adalah tingkat perasaan seseorang setelah membandingkan kinerja/hasil yang dirasakanya dengan harapan, jadi tingkat kepuasan merupakan fungsi dari perbedaan antara kinerja yang dirasakan dengan harapan, apabila harapan maka pelanggan akan kecewa. Bila kinerja sesuai dengan harapan, konsumen akan sangat puas. sedangkan bila kinerja melebihi harapan, pelanggan akan sanagat puas. Harapan konsumen dapat dibentuk oleh pengalaman masa lampau, komentar dari kerabatnya jadi dan informasi pemasar dan sampai (Yunita *et all.,* 2023).

 Kepuasan pasien merupakan salah satu faktor penentu keberhasilan suatu pelayanan kesehatan, melalui pengalaman pasien seseorang dapat menilai sejauh mana mereka menerima pelayanan atau pelayanan kesehatan, kebutuhan dan keinginan, serta nilai-nilai yang dapat menggambarkan kualitas pelayanan kesehatan. Sedangkan Pohan (2018) menyebutkan bahwa kepuasan pasien adalah tingkat perasaan pasien yang timbul sebagai akibat dari kinerja layanan kesehatan yang diperolehnya, setelah pasien membandingkan dengan apa yang diharapkannya (Yunita *et all.,* 2023)

 Kepuasan pasien adalah hasil dari pelayanan kesehatan yang diterima oleh setiap pasien dan sngat berpengaruh pada status kesehatan. Kepuasan pasien selalu digunakan sebagai dasar untuk mendukung suatu perubahan sistem layanan kesehatan dari setiap fasilitas kesehatan yang ada untuk menjadi lebih baik lagi (Nusa, Maramis, & Korompis, 2018). Berdasarkan pada beberapa definisi di atas maka dapat disimpulkan bahwa yang dimaksud dengan kepuasan adalah perasaan seseorang terhadap hasil diterima serta memenuhi harapan dan keinginannya (Yunita *et all.,* 2023).

 Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Kepuasan Pasien

 Menurut Muninjaya (2004), faktor-faktor yang mempengaruhi kepuasan pasien meliputi dimensi kepuasan itu sendiri yang diantaranya adalah bukti fisik (tangibles), kehandalan (reliability), ketanggapan (responsiveness), jaminan (assurance), serta empati (emphaty) (Yunita *et all.,* 2023).

1. Kehandalan (Reliability)

 Ketika seorang tenaga kesehatan memberikan pelayanan, pengobatan, dan perawatan dengan cepat, tepat, dan handal (reliability), pelayanan dijalankan sesuai jadwal, serta prosedur pelayanan yang tidak berbelit-belit tentu akan membuat pasien merasa mendapat pelayanan yang optimal sehingga nantinya akan menimbulkan perasaan puas pada pasien tersebut (Yunita *et all.,* 2023).

2. Ketanggapan (Responsiveness)

Seorang petugas kesehatan harus tanggap dalam menyelesaikan keluhan pasien, informasi yang jelas dan mudah dimengerti, serta tindakan yang dilakukan cepat dan tepat saat pasien membutuhkan karena dengan begitu pasien akan merasa puas terhadap pelayanan yang diberikan.

3. Bukti Fisik (Tangibles)

 penampilan fasilitas fisik, peralatan, personel, dan sarana komunikasi. Pasien akan merasa puas terhadap pelayanan yang diberikan ketika fasilitas fisik yang tersedia di fasilitas kesehatan dapat memenuhi harapan mereka seperti tersedianya ruang tunggu yang nyaman.

4. Jaminan (Assurance)

 Jaminan (assurance) akan menimbulkan kepercayaan dan keyakinan pasien sehingga pasien tidak akan ragu untuk terus memeriksakan kondisinya di fasilitas kesehatan tersebut. Kepuasan pasien ini akan timbul karena pasien percaya dan yakin bahwa petugas kesehatan memberikan pelayanan yang optimal sesuai dengan pengetahuan dan kemampuan yang mereka miliki.

5. Empati (Emphaty) Kemudahan dalam

 melakukan yang baik, perhatian pribadi, dan memahami kebutuhan para pelanggan. Pasien akan hubungan komunikasi merasa puas ketika petugas kesehatan dapat memberikan perhatian secara khusus kepada setiap pasien dan tanpa membedakan statusnya.

## **2.3 Rekam Medis Pasien**

 Rekam medis pasien adalah suatu catatatan atau berkas yang berisi catatan maupun dokumen terkait identitas pasien, pemeriksaan pasien, kegiatan pengobatan dan pelayanan lain yang diberikan kepada pasien. Pengumpulan data riwayat medis berlangsung sejak pasien masuk ke rumah sakit baik dari suatu rumah sakit ke rumah sakit lainnya sehingga dari rumah sakit sendiri sudah melakukan segala tindakan dan pengobatan yang sudah diberikan (Khatimah Ismatullah *et al.,* 2023).

 Isi rekam medis pasien menurut Permenkes No. No. 269 tahun 2008 pada sarana pelayanan kesehatan sekurang kurangnya memuat:

1) Identitas pasien

2) Tanggal dan waktu berobat

3) Hasil anamnesa mencakup sekurang-kurangnya keluhan dan riwayat penyakit

4) Hasil pemeriksaan fisik dan penunjang medik

5) Diagnosa

6) Rencana penatalaksanaan

7) Pengobatan dan alat tindakan

8) Untuk pasien kasus gigi dilengkapi dengan odontogrom klinik

9) Persetujuan tindakan bila diperlukan (Pemko, 2023).

**2.3.1 Manfaat dan Tujuan Rekam Medis**

**A. Manfaat Rekam Medis**

 Manfaat rekam medis berkaitan dengan dasar pemeliharaan kesehatan dan pengobatan pasien. Suatu rekam medis dapat dimanfaatkan sumber informasi medis yang digunakan sebagai keperluan pengobatan dan pemeliharaan kesehatan. Rekam medis bermanfaat dalam peningkatan kualitas pelayanan. Pembuatan rekam medis dalam penyelenggaraan praktik kedokteran dengan jelas lengkap dan tepat akan meningkatkan kualitas pelayananserta sebagai bentuk pencapaian kesehatan masyarakat yang maksimal (Amran *et al.,* 2021).

 Manfaat rekam medis sebagai dasar pembiayaan. Catatan rekam medis yang telah dibuat oleh dokter, dokter gigi, maupun tenaga kesehatan lainnya dapat dijadikan sebagai penetapan besarnya biaya pelayanan kesehatan yang harus dibayar oleh pasien, keluarga pasien maupun lembaga asuransi kesehatan. Data rekam medis digunakan sebagai bahan statistik kesehatan, dimana data dalam rekam medis tersebut dapat diolah dan akan menjadi dasar dalam pembuatan suatu kebijakan, serta pengambilan keputusan terkait pelayanan kesehatan yang dilakukan oleh pemerintah dan lembaga sarana kesehatan yang berwenang (Amran *et al.,* 2021).

**B. Tujuan Rekam Medis**

 Dalam pelaksanaannya, rekam medis dibuat dengan tujuan untuk menciptakan tertib administrasi dalam upaya peningkatan pelayanan kesehatan di rumah sakit yang didukung oleh suatu sistem pengelolaan rekam medis dengan baik dan benar. Sejalan dengan tujuan rekam medis tersebut, rekam medis juga dibuat untuk memberikan informasi yang lengkap, cermat, serta siap diberikan dalam waktu tertentu dalam pelayanan kesehatan. Rekam medis sebagai catatan yang akurat dan lengkap menggambarkan kondisi kesehatan pasien termasuk penyakit yang sudah ada dan penyakit sekarang dan riwayat pengobatannya (Amran *et al.,* 2021)**.**

**2.3.2 Jenis Rekam Medis**

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 269/MENKES/PER/III/ 2008 Tentang Rekam Medis, menjelaskan bahwa isi dari rekam medis beragam sesuai dengan jenisnya yaitu rekam medis pasien rawat inap, rekam medis pasien rawat jalan, rekam medis pasien gawat darurat, dan rekam medis pasien dalam keadaan bencana (Amran *et al.,* 2021).

 Pasal 3 ayat (1) Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 269/MENKES/PER/III/2008 Tentang Rekam Medis, isi rekam medis untuk pasien rawat jalan pada sarana pelayanan kesehatan berisikan catatan mengenai identitas pasien, tanggal dan waktu saat pasien masuk ke rumah sakit atau sarana pelayanan kesehatan, selanjutnya hasil anamnesis yang berisikan keluhan dan riwayat penyakit pasien, hasil pemeriksaan fisik dan penunjang medik, diagnosis, rencana penatalaksanaan, pengobatan, tindakan, pelayanan yang lain sudah diberikan pada pasien, persetujuan pada tindakan jika diperlukan, gambaran odontogram klinik pada pasien kasus gigi (Amran *et al.,* 2021).

 Pasal 3 ayat (2) Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 269/MENKES/PER/III/2008 Tentang Rekam Medis, isi rekam medis untuk pasien rawat inap dan perawatan satu hari sekurang- kurangnya memuat identitas pasien, tanggal dan waktu, hasil anamnesis yang terdiri dari keluhan, riwayat penyakit, hasil pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang, diagnosis penyakit, rencana penatalaksanaan pasien, pengobatan atau tindakan, serta persetujuan tindakan jika diperlukan, catatan untuk observasi klinis dan ringkasan pulang *(discharge summary*), pengobatan nama dan tanda tangan dokter, tenaga kesehatan, atau dokter gigi tertentu yang sudah memberikan pelayanan kesehatan, serta pelayanan lain yang telah dilakukan oleh tenaga kesehatan tertentu, dan gambaran odontogram klinik pada pasien kasus gigi (Amran *et al.,* 2021).

 Pasal 3 ayat (3) Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 269/MENKES/PER/III/2008 Tentang Rekam Medis, rekam medis untuk pasien gawat darurat sekurang-kurangnya memuat identitas pasien, kondisi saat pasien tiba di sarana pelayanan kesehatan, identitas pengantar pasien, tanggal/waktu, hasil dari anamnesis yang sudah mencakup keluhan dan riwayat dari penyakit, hasil pemeriksaan fisik serta pemeriksaan penunjang, diagnosis, pengobatan atau tindakan, dan ringkasan dari kondisi pasien sebelum meninggalkan tempat pelayanan pada UGD maupun rencana tindakan, tanda tangan dan nama dokter, baik dokter gigi maupun tenaga kesehatan yang lain, yang akan memberikan pelayanan kesehatan, serta transportasi yg digunakan pasien sebelum/setelah dipindahkan menuju sarana pelayanan kesehatan yang lain, dari pelayanan lain yang sudah diberikan pada pasien (Amran *et al.,* 2021).

**2.3.3 Tata Kelola Rekam Medis**

 Tata kelola rekam medis yang lebih efisien dan juga cepat menjadi tujuan dari banyak manajemen rumah sakit, sehingga kualitas pelayanan menjadi lebih baik. Untuk menghasilkan tata kelola rekam medis cepat, tepat, akurat dan efisien memerlukan sistem yang baik, diantaranya :

***a. Assembling***

 *Assembling* merupakan pemeriksaan kelengkapan berkas rekam medis, peneliti isi data rekam medis dan juga penciptaan dokumen rekam medis sebelum akhirnya disimpan, baik secara fisik maupun digital. Biasanya, unit kerja *assembling*akan menerima dokumen rekam medis dari unit kerja lain seperti Unit Gawat Darurat (UGD), Unit Rawat Jalan (URJ), hingga Instalasi Pemeriksaan Penunjang (IPP) (Kemkes, 2021)

**b. *Coding***

 *Coding*memiliki fungsi utama untuk membuat kode dalam format huruf, angka atau kombinasi antara keduanya untuk menciptakan sebuah kode yang mewakili komponen data dalam dokumen rekam medis yang akan disimpan. Selain itu, dalam proses tata kelola rekam medis  *coding*juga bertugas untuk penulisan kode penyakit, operasi medis, dan juga penemuan kembali dokumen. Dengan adanya kode ini, nantinya pencarian riwayat penyakit pasien diharapkan menjadi lebih cepat dan juga efisien (Kemkes, 2021).

**c. *Indexing***

 Tugas *indexing* yang utama seperti pembuatan tabulasi berdasarkan kode yang telah diproduksi harus dilakukan dengan tepat. *Indexing*harus mampu menemukan metode pembuatan indeks dokumen yang paling mudah digunakan oleh unit kerja rumah sakit lainnya. Beberapa jenis indeks yang dibuat oleh unit dalam sistem tata kelola rekam medis antara lain adalah indeks penyakit (diagnosis), indeks dokter, indeks operasi atau tindakan, hingga indeks kematian. Biasanya, indeks ini akan digunakan sebagai laporan penunjang untuk mengukur tingkat morbiditas, mortalitas atau kematian, hingga penyebab kematian. Dengan begitu, tenaga kesehatan dapat menggunakannya untuk memberikan penanganan yang tepat bagi pasien (Kemkes, 2021).

**d. *Filling***

 Setelah rekam medis selesai digunakan dan masa retensinya telah habis, maka unit *filling*bertugas untuk menyimpan retensi dan juga pemusnahan rekam medis. Tidak hanya itu, unit ini juga memiliki tugas untuk memastikan agar informasi yang terdapat di dalam dokumen telah lengkap, sehingga memudahkan penemuan kembali informasi (Kemkes, 2021).

**e. A*nalyzing and Reporting***

 Unit terakhir dalam tata kelola rekam med**i**s adalah unit analisis dan juga pelaporan, yang memiliki tugas utama untuk menganalisa dan juga melaporkan sistem rekam medis yang digunakan. Nantinya, unit ini akan menghasilkan informasi yang disajikan dalam bentuk laporan yang dapat dimanfaatkan oleh tenaga kesehatan untuk pengambilan keputusan strategis oleh manajemen rumah sakit.  Untuk menghasilkan tata kelola yang baik selain point di atas juga diperlukan petugas yang kompeten dengan didukung Sistem informasi rumah sakit yang baik sehingga pengelolaan rekam medis dan informasi yang dihasilkan cepat,tepat, akurat, dan efisien (Kemkes, 2021).

**2.3.4 Alur Rekam Medis**

**a. Alur rekam medis pasien rawat inap**

1) Setiap pasien yang membawa surat permintaan rawat inap dari dokter poliklinik, maka instalasi gawat darurat menghubungi tempat penerimaan pasien rawat inap. Sedangkan pasien rujukan dari pelayanan kesehatan lainnya terlebih dahulu diperiksa oleh dokter rumah sakit bersangkutan (Pemko, 2023).

2) Apabila tempat tidur di ruang rawat inap masih tersedia petugas menerima pasien dan mencatat dalam buku registrasi penerimaan pasien rawat inap, seperti nama, nomor rekam medis, identitas dan data sosial lainnya. Serta menyiapkan atau mengisi data identitas pasien pada lembaran masuk rekam medis (Pemko, 2023).

3) Untuk rumah sakit yang telah menggunakan sistem komputerisasi, saat pasien mendaftar untuk dirawat petugas langsung memasukkan data pasien dengan melihat nomor rekam medis, registrasi, kamar perawatan dan data penunjang lainnya (Pemko, 2023).

4) Petugas penerimaan pasien rawat inap mengirim berkas medis bersama dengan pasien ke ruang rawat inap yang ditujukan (Pemko, 2023).

5) Pasien diterima oleh petugas di ruang rawat inap dan dicatat pada buku registrasi (Pemko, 2023).

6) Dokter yang bertugas mencatat tentang riwayat penyakit, hasil pemeriksaan fisik, terapi serta semua tindakan yang diberikan kepada pasien pada berkas medis pasien dan menandatangani (Pemko, 2023).

7) Perawat atau bidan mencatat pengamatan terhadap pasien dan pertolongan perawatan yang diberikan kepada pasien (Pemko, 2023).

8) Selama di ruang rawat inap perawat maupun bidang melakukan pemeriksaan untuk menunjang berkas medis yang dibutuhkan pasien (Pemko, 2023).

9) Perawat memantau pasien selama 24 jam (Pemko, 2023).

10) Petugas ruangan memeriksa kelengkapan berkas medis sebelum masuk ke instlasi rekam medis (Pemko, 2023).

**b. Alur Rekam Medis Rawat Jalan**

1) Pasien mendaftar ke tempat rawat jalan

2) Apabila pasien baru pertama kali berobat maka dilakukan pengisian identitas diri dan membuat kartu berobat yang harus dibawa ketika berobat

3) Apabila pasien lama pasien hanya menyerahkan kartu berobat

4) Berkas medis pasien dikirim ke poliklinik oleh petugas

5) Petugas poliklinik mencatat tanggal kunjungan, nama pasien, tindakan yang diberikan serta jenis kunjungan

6) Dokter pemeriksa mencatat riwayat penyakit, hasil pemeriksaan, diagnosis, dan terapi yang diberikan pada berkas rekam medis

7) Petugas di poliklinik membuat laporan harian

8) Setiap berkas medis pasien disimpan sesuai dengan nomor rekam medis (Pemko, 2023).

**2.3.5 Penyimpanan Rekam Medis**

 Rekam medis harus disimpan ataupun dijaga rahasianya oleh dokter dan dokter gigi serta pimpinan dari sarana kesehatan yang bersangkutan. Batas waktu lama penyimpanan paling lama adalah 5 tahun, terhitung dari tanggal terakhir pasien berobat atau dipulangkan serta persetujuan tindakan medis dan ringkasan pulang disimpan selama 10 tahun terhitung dari tanggal dibuatnya ringkasan tersebut. Penyimpanan rekam medis dalam bentuk dokumentasi oleh sarana pelayanan non rumah sakit diwajibkan untuk menyimpan sekurang-kurangnya dalam jangka waktu dua tahun yang dihitung mulai dari tanggal terakhir pasien berobat (Amran *et al.,* 2021).

**2.3.6 Kerahasiaan Rekam Medis**

 Setiap dokter atau dokter gigi memiliki kewajiban untuk menjaga kerahasiaan pasien yang tertuang di rekam medis. Rahasia kedokteran dapat dibuka jika kepentingan kesehatan pasien sudah memenuhi permintaan dari aparatur penegak hukum dalam bentuk rangka penegakkan, permintaan dari pasien itu sendiri, atau sesuai peraturan perundang-undangan. Apabila terdapat kepentingan umum yang lebih tinggi dimana seorang dokter terbentur kepentingan-kepentingan berlawanan, maka dalam hal ini dokter diperbolehkan untuk mengungkapkan rahasia penyakit pasien selama alasan pengungkapannya diatur dalam undang-undang (Amran *et al.,* 2021).

## **2.4 Penyakit**

### **2.4.1 Defenisi Penyakit**

 Beberapa defenisi penyakit menurun para ahli:

a. Menurut Kathleen Meehan Arias

Penyakit adalah suatu kesakitan yang biasa memiliki sedikitnya dua sifat dari kriteria ini, agen atiologik telah diketahui, kelompok tanda serta gejala yang dapat diidentifikasi atau perubahan anatomi yang konsisten (Sapta Permana & Sumaryana, 2018).

b. Menurut DR. Eko Dudiarto

Penyakit adalah kegagalan mekanisme adaptasi suatu organisme untuk bereaksi secara tepat terhadap rangsangan atau tekanan sehingga timbul gangguan terhadap fungsi atau struktur organ atau sistem tubuh (Sapta Permana & Sumaryana, 2018).

c. Menurut Tomas Timmreck

Penyakit adalah suatu keadaan dimana terdapat gangguan terhadap bentuk dan fungsi tubuh sehingga berada dalam keadaan tidak normal (Sapta Permana & Sumaryana, 2018).

d. Gold Medical Dictionary

Penyakit adalah kegagalan dari mekanisme adaptasi suatu organisme untuk bereaksi secara tepat terhadap rangsangan atau tekanan sehingga timbul gangguan pada fungsi atau struktur dari bagian organisasi atau sistem dari tubuh (Irwan, 2017).

e. Van Dale Woordenboek der Nederlandse Tel

Penyakit adalah suatu keadaan di mana proses kehidupan tidak lagi teratur atau tergantung perjalanannya (Irwan, 2017).

f. Arrest Hofte Amsterdam

Penyakit bukan hanya berupa kelainan yang dapat dilihat dari luar saja, akan tetapi juga suatu keadaan terganggu dari keteraturan fungsi-fungsi dalam dari tubuh (Irwan, 2017).

g. menurut Gold Medical Dictionary penyakit adalah kegagalan dari mekanisme adaptasi suatu organisme untuk bereaksi secara tepat terhadap rangsangan atau tekanan sehingga timbul gangguan pada fungsi struktur, bagian, organ atau sistem dari tubuh. Sedangkan menurut (Irwan, 2017).

h. Arrest Hofte Amsterdam, penyakit bukan hanya berupa kelainan yang terlihat dari luar saja, tetapi juga suatu keadaan terganggu dari keteraturan fungsi dari tubuh. Dari kedua pengertian tersebut, dapat disimpulkan bahwa penyakit adalah suatu keadaan gangguan bentuk dan fungsi tubuh sehingga berada didalam keadaan yang tidak normal (Irwan, 2017).

Beberapa definisi penyakit menurut para ahli adalah sebagai berikut :

a). Penyakit adalah kegagalan dari mekanisme adaptasi suatu organisme untuk bereaksi secara tepat terhadap rangsangan atau tekanan sehingga timbul gangguan pada fungsi/struktur dari bagian organisasi atau sistem dari tubuh (Gold Medical Dictionary) (Irwan, 2017).

b). Penyakit adalah suatu keadaan di mana proses kehidupan tidak lagi teratur atau terganggu perjalanannya (Van Dale‟s Woordenboek der Nederlandse Tel ).

c). Penyakit bukan hanya berupa kelainan yang dapat dilihat dari luar saja, akan tetapi juga suatu keadaan terganggu dari keteraturan fungsi-fungsi dalam dari tubuh (Arrest Hofte Amsterdam) (Irwan, 2017).

d. Menurut Parson, sakit adalah keadaan dimana adanya ketidakseimbangan fungsi normal pada tubuh manusia, termasuk sejumlah sistem biologis dan kondisi penyesuaiannya. Selain itu menurut Bauman, ada tiga kriteria penentu keadaan sakit, yaitu adanya gejala, persepsi mengenai keadaan sakit yang dirasakan, dan menurunnya kemampuan untuk beraktivitas sehari-hari (Irwan, 2017).

### **2.4.2 Diagnosis Penyakit**

 Diagnosis adalah suatu proses mengerti bagaimana fungsi organisasi saat ini dan menyediakan informasi yang diperlukan untuk mendesain intervensi perubahan. Kegiatan diagnosa ini biasanya dilakukan setelah adanya proses *entering* dan *contracting* yang dilakukan oleh organisasi untuk melakukan perencanaan perubahan, yang pada kedua proses tersebut organisasi telah menetapkan langkah untuk menindak lanjuti hasil diagnosa yang berhasil (Sapta Permana & Sumaryana, 2018).

 Diagnosis penyakit adalah suatu kata untuk terminalogi yang mengarahkan pada usaha untuk menegakkan atau mengetahui, mengidentifikasi mengenai suatu jenis penyakit atau masalah kesehatan yang diderita atau dialami oleh seorang pasien/penderita atau masyarakat. Sedangkan hasil dari diagnosis penyakit adalah diagnosa atau diagnosis penyakit (Sapta Permana & Sumaryana, 2018).

**2.4.3 Faktor Penyebab Penyakit**

 Penyebaran suatu penyakit dapat dikarekan olef beberapa faktor, diantaranya:

1). Faktor Orang (Person)

 Faktor orang atau person adalah karakteristik dari individu yang mempengaruhi keterpaparan atau kepekaan mereka terhadap penyakit. Orang yang karakteristiaknya mudah terpapar atau peka terhadap penyakit akan mudah terkena sakit. Karakteristik orang bisa berupa faktor genetik, umur, jenis kelamin,pekerjaan, kebiasaan dan status sosial ekonomi. Seorang individu yang mempunyai faktor genetik pembawa penyakit akan mudah terpapar faktor genetic tersebut dan peka untuk sakit. Perbedaan berdasarkan umur, terdapat kemungkinan dalam mendapat keterpaparan berdasarkan perjalanan hidup. Demikian pula dengan karakteristik lain yang akan membedakan dalam kemungkinan mendapat keterpaparan (Irwan, 2017).

2). Faktor Tempat (place)

 Faktor tempat berkaitan dengan karakteristik geografis. Informasi ini dapat batas alamiah seperti sungai, gunung,atau bisa dengan batas administrasi dan histori. Perbedaan distribusi menurut tempat ini memberikan petunjuk pola perbedaan penyakit yang dapat menjadi pegangan dalam mencari faktor-faktor lain yang belum diketahui (Irwan, 2017).

3). Faktor Waktu (Time)

 Waktu kejadian penyakit dapat dinyatakan dalam jam, hari, bulan, atau tahun. Informasi ini bisa dijadikan pedoman tentang kejadian yang timbul dalam masyarakat (Irwan, 2017).

## **2.5 Obat**

### **2.5.1 Defenisi Obat**

Obat merupakan suatu bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk mempengaruhi sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan konstrasepsi pada manusia. Bahan di dalam obat merupakan bahan baik yang berkhasiat maupun tidak berkhasiat yang digunakan dalam pengolahan obat dengan standar dan mutu sebagai bahan baku farmasi termasuk baku pembanding (BPOM, 2022).

 Bahan aktif dalam obat merupakan setiap bahan atau campuran bahan yang digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi dan apabila digunakan dalam pembuatan obat akan menjadi zat aktif obat. Bahan tambahan obat adalah bahan selain bahan aktif obat yang telah dievaluasi dengan benar keamanannya dan termasuk dalam sistem pengantaran obat *(drug delivery system)* untuk meningkatkan keamanan dan efektivitas obat selama penyimpanan dan penggunaan (BPOM, 2022).

a. Penggolongan Jenis Obat

Dalam dunia farmasi obat dikelompokkan menjadi beberapa golongan, yaitu:

1. Penggolongan Obat Berdasarkan Jenis

Penggolongan obat ini bertujuan untuk meningkatkan keamanan dan ketepatan penggunaan serta keamanan distribusi. Penggolongan obat ini terdiri dari:

a) Obat bebas

Obat bebas merupakan obat yang dijual bebas di pasaran dan dapat dibeli tanpa resep dokter. Obat ini tergolong obat yang paling aman, dapat dibelik tanpa resep di apotik dan bahkan juga dijual di warung. Obat bebas biasanya digunakan untuk mengobati dan mengurangi gejala penyakit. Tanda khusus untuk obat bebas adalah berupa lingkaran berwarna hijau dengan garis tepi berwarna hitam. Contoh: paracetamol, rivanol (Nuryati, 2017).

b) Obat Bebas Terbatas

Obat bebas terbatas merupakan golongan obat yang dalam jumlah tertentu aman dikonsumsi namun jika terlalu banyak akan menimbulkan efek yang berbahaya. Tidak diperlukan resep dokter untuk membeli obat bebas terbatas. Disimbolkan dengan lingkaran biru tepi hitam. Biasanya obat bebas terbatas memiliki peringan peringatan pada kemasan sebagai berikut:

P No. 1: Awas! Obat Keras. Bacalah aturan pemakaiannya

P No. 2: Awas! Obat Keras. Hanya untuk dikumur, jangan ditelan

P No. 3: Awas! Obat Keras. Hanya untuk bagian luar dari badan

P No. 4: Awas! Obat Keras. Hanya untuk dibakar

P No. 5: Awas Obat Keras. Tidak boleh ditelan

P No. 6: Awas Obat Keras. Obat Keras. Obat Wasir, jangan ditelan (Nuryati, 2017).

c) Obat wajib apotek

Obat wajib apotek merupakan obat keras yang dapat diserahkan oleh apoteker pengelola apotek tanpa resep dokter. Obat wajib apotek bertujuan untuk meningkatkan kemampuan masyarakat dalam menolong dirinya sehingga tercipta budaya pengobatan sendiri yang tepat, aman dan rasional (Nuryati, 2017).

d) Obat keras

Obat keras merupakan obat berbahaya sehingga pemakaiannya harus di bawah pengawasan dokter dan obat hanya dapat diperoleh dari apotek, puskesmas dan fasilitas pelayanan kesehatan lain seperti balai pengobatan dan klinik dengan menggunakan resep dokter. Obat ini memiliki efek yang keras sehingga jika digunakan sembarangan dapat mempengaruhi penyakit atau bahkan menyebabkan kematian. Obat keras ditandai dengan lingkaran merah tepi hitam yang ditengahnya terdapat huruf K berwarna hitam. Contohnya: antibiotik seperti amoxicicylin, obat jantung, obat hipertensi dan lain-lain (Nuryati, 2017).

e) Psikotropika dan narkotika

Psikotropika merupakan zat atau obat yang secara alamiah ataupun buatan yang berkhasiat untuk memberikan pengaruh secara selektif pada sistem syaraf pusat dan menyebabkan perubahan pada aktivitas mental dan perilaku. Obat golongan psikotropika masih digolongnya obat keras sehingga disimbolkan dengan lingkaran merah bertuliskan huruf “K” ditengah. Sedangkan narkotika merupakan obat yang berasal dari tanaman atau bukan tanaman baik sistesis maupun semi sistesis yang dapat menyebabkan perubahan kesadaran, mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri dan dapat menimbulkan ketergantungan. Obat narkotika disimbolkan dengan lingkaran merah yang ditengahnya terdapat simbol palang (+) (Nuryati, 2017).

 **Tabel 2.1 Penggolongan Obat Berdasarkan Jenis**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Narkotika | Zat atau obat yang berasal dari tanaman atau bukan, sintesis atau semisintesis yang dapat menyebabkan penurunan atau perubahan kesadaran, hilangnya rasa, mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri | Tanm, papaver somniferum, kokain, ganja, heroin, morfin, opium, kodein dan lain-lain | Image |
| Psikotropika | Zat atau obat baik alamiah maupun sintesis bukan narkotika yang berkhasiat psikoaktif melalui pengaruh selektif pada SSP yang menyebabkan perubahan khas pada aktifitas mental dan perilaku | Lisergida, psilosibina, amfetamin, diazepam, fenobarbital, klodizepoksida dan lain-lain | Image |
| Obat bebas | Obat yang dapat dijual bebas kepada umum tanpa resep dokter | Minyak kayu putih, OBH, Paracetamol, Vit C, Vit B kompleks | Image |
| Obat bebas terbatas | Obat bebas yang pada penjualannya disertai dengan tanda peringatan | Antihistamin, klorokuin, kalii kloras, suppositoria | Image |
| Obat keras | Obat berbahya jika pemakaiannya tidak berdasarkan resep dokter | Adrenalin, antibiotik, antihistamin | Image |
| OWA | Obat keras yang dapat diserahkan dan apotek tanpa resep dokter | Linestrenol, antasid, salbutamol, ranitidin,  | Image |

 (Farmakologi Nuryati, 2017)

2. Penggolongan obat berdasarkan mekanisme kerja obat

a) Obat yang bekerja pada penyebab penyakit, seperti penyakit akibat bakteri atau mikroba. Contohnya: antibiotik.

b) Obat yang bekerja untuk mencegah kondisi patologi dari penyakit. Contoh: vaksin dan serum.

c) Obat yang menghilangkan sistomatik atau gejala, seperti meredakan nyeri. Contohnya: analgesik

d) obat yang bekerja untuk menambah atau mengganti fungsi-fungsi zat yang kurang. Contohnya: Vitamin dan hormon

e) Pemberian placebo adalah pemberian obat yang tidak mengandung zat aktif, khususnya pada pasien normal yang menganggap dirinya dalam keadaan sakit. Contohnya: aqua pro injeksi dan tablet placebo (Nuryati, 2017).

3. Penggolongan obat berdasarkan lokasi pemakaiannya

a) Obat dalam yaitu obat-obatan yang dikonsumsi peroral atau melalui mulut. Contohnya: tablet antibiotik, paracetamol

b) Obat luar yaitu obat-obatan yang dipakai secara topikal atau digunakan pada tubuh bagian luar. Contohnya: salep, caladine dan lain-lain (Nuryati, 2017).

4. Penggolongan obat berdasarkan efek yang ditimbulkan

a) Sistematik: obat atau zat aktif yang masuk kedalam peredaran darah

b) lokal: obat atau zat aktif yang hanya berefek, menyebar dan mempengaruhi bagian tertentu tempat obat tersebut berada seperti pada hidung, mata dan kulit (Nuryati, 2017).

5. Penggolongan obat berdasarkan asal obat

a) Alamiah: merupakan penggunaan obat yang berasal dari alam (tumbuhan, hewan dan mineral) seperti jamur (antibiotik), kina (kinin), digitalis (glikosida jantung) dari hewan plasenta, otak menghasilkan serum rabies, kolagen

b) Sintesik: merupakan cara pembuatan obat dengan melakukan reaksi-reaksi kimia. Contohnya: minyak gandapura dihasilkan dengan mereaksikan metanol dan asam salisilat (Nuryati, 2017).

### **2.5.2 Klasifikasi Obat**

 Penggolongan obat berdasarkan jenisnya seperti obat generik, obat generik berlogo, obat nama dagang, obat paten, obat mitu, obat tradisional, obat jadi, obat baru, obat esensial dan obat wajib apotik (Nuryati, 2017).

a) Obat generik: obat generik merupakan obat dengan penamaan zat aktif sediaan yang ditetapkan oleh farmakope Indonesia dan *international non-prooietary names* dari who tidak memakai nama dagang maupun logo produsen. Contohnya: amoksisilin, metformin (Nuryati, 2017).

b) Obat generik berlogo: obat generik berlogo merupakan obat generik yang mencantumkan logo produsen tapi tidak memakai nama dagang (Nuryati, 2017)

c) Obat nama dagang *(branded drugs)* merupakan obat dengan nama sediaan yang ditetapkan pabrik pembuat dan terdaftar di departemen kesehatan negara yang bersangkutan, obat nama dagang ini disebut juga sebagai obat merek terdaftar (Nuryati, 2017).

d) Obat paten: merupakan obat dengan hak paten yang diberikan kepada industri farmasi pada obat baru yang ditemukannya berdasarkan riset industri farmasi tersebut diberikan hak paten untuk memproduksi dan memasarkan, setelah melalui beberapa tahapan uji klinis sesuai aturan yang telah ditetapkan secara internasional (Nuryati, 2017).

e) Obat mitu: merupakan obat yang telah habis masa patennya yang diproduksi dan dijual pabrik lain dengan nama dagang yang ditetapkan oleh pabrik lain tersebut (Nuryati, 2017).

f) Obat tradisioanal: merupakan obat jadi yang berasal dari tumbuhan, hewan dan mineral atau sediaan galenik, obat berdasarkan pengalaman empiris turun temurun (Nuryati, 2017).

g) Obat jadi: obat dalam keadaan murni atau campuran dalam bentuk serbuk, emulsi, suspensi, salep, krim, suppositoria, klisma, injeksi yang mana obat tersebut tercantum dalam farmakope Indonesia (Nuryati, 2017).

h) Obat baru: obat baru merupakan obat yang terdiri dari satu atau lebih zat, baik yang berkhasiat maupun tidak berkhasiat (Nuryati, 2017).

i) Obat esensial: merupakan obat yang paling banyak dibutuhkan untuk pelaksanaan pelayanan kesehatan masyarakat banyak meliputi, diagnosa, profilaksi terapi dan rehabulitasi, misalnya obat TBC (Nuryati, 2017).

### **2.5.3 Bentuk Sediaan Obat**

 Bentuk sediaan obat merupakan bentuk sediaan obat wujud obat yang diberikan kepada pasien. Obat ini dapat diberikan kepada pasien dalam bentuk pil, kapsul, suspensi, serbuk, salep, obat tetes dan lai-lain (Nuryati, 2017).

a. Macam bentuk obat padat

1) Tablet, merupakan sediaan obat berbentuk bundar atau pipih

2) Kapsul, merupakan sediaan obat padat yang dikemas dalam sebuah cangkang berbentuk tabung keras maupun lunak yang dapat larut.

3) kaplet, bentuk sediaan obat kapsul yang merupakan sediaan berbentuk tablet yang dibungkus dengan lapisan gula dan pewarna menarik

4) Pil, sediaan obat berbentuk bundar dengan ukuran yang kecil

5) Serbuk, obat yang berbentuk remahan yang merupakan campuran kering obat dan zat kimia yang dihaluskan

6) Suppositoria, merupakan sediaan padat dalam berbagai bobot dan bentuk yang diberikan melalui rektal, vagina atau uretra (Nuryati, 2017).

b. Macam bentuk obat cair

a) Larutan (Solutio), merupakan obat dengan larutan obat yang merupakan campuran homogen yang terdiri dari 2 zat kimia obat atau lebih.

b) Elixir, merupakan sediaan obat yang mengandung alkohol dan diberikan pemanis, mengandung obat dan diberikan bahan pembau

c) Sirup, merupakan larutan zat kimia obat yang dikonsumsi dengan larutan gula sebagai perasa manis

d) Emulsi, emulsi merupakan campuran dari zat kimia yang larut dalam minyak dan larut dalam air.

e) Suspensi, merupakan campuran obat berupa zat padat yang kemudia terdispersi dalam cairan. Biasanya pada penggunaan obat dengan tulisan dikocok dulu

f) Injeksi, sediaan steril berupa larutan, emulsi atau suspensi atau serbuk yang harus dilarutkan atau disuspensikan lebih dahulu sebelum digunakan, yang disuntikkan dengan cara merobek jaringan ke dalam tubuh kulit atau melalui kulit atau selaput lendir

g) Guttae, merupakan sediaan cairan berupa larutan, emulsi, atau suspensi dimaksud untuk obat dalam obat luar, digunakan dengan cara meneteskan dengan menggunakan penetes beku yang disebutkan farmakope Indonesia.

h) Galenik, sediaan bat berbentuk cairan yang merupakan sari dari bahan baku berupa hewan dan tumbuhan

i) Ekstrak, merupakan sediaan obat berbentuk cairan pekat yang didapatkan dari pengekstrakan zat dari nabati maupun hewani yang kemudian diberi pelarut

j) Immunioresa, sediaan obat berbentuk cairan berisikan zat immunoglobin yang diperoleh dari serum hewan lalu dimurnikan (Nuryati, 2017).

**2.5.4 Dosis Obat**

Dosis obat merupakan takaran jumlah obat yang dapat menghasilkan efek terap pada fungsi tubuh yang terkena gangguan. Dosis dapat dikelompokkan ke berbagai jenis berdasarkan fungsinya:

1)  Dosis awal/Loading Dose, yaitu dosis awal yang dibutuhkan guna tercapainya konsentrasi obat yang diinginkan di dalam darah dan kemudian untuk selanjutnya dengan dosis perawatan.

2)  Dosis pencegahan, yaitu jumlah yang dibutuhkan untuk melindungi agar pasien tidak terkena penyakit.

3)  Dosis terapi yaitu dosis obat yang digunakan untuk terapi jika pasien sudah terkena penyakit.

4)  Dosis lazim, yaitu dosis yang secara umum digunakan untuk terapi.

5)  Dosis maksimal, yaitu dosis obat maksimal yang dapat digunakan untuk pengobatan penyakit, yang bila dosis maksimal dilampaui akan menimbulkan efek yang tidak diinginkan.

6)  Dosis letaal yaitu dosis yang melebihi dosis terapi dan mengakibatkan efek yang tidak diinginkan yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian. Dosis obat haruslah tepat dengan tingkat keparahan serta kondisi pasien, jika dosis berlebihan efek yang ditimbulkan obat akan berubah menjadi efek toksik, sedangkan jika dosis terlalu kecil, obat tidak akan efektif. Oleh karena itu, perhitungan dosis harus didasari dengan pertimbangan usia, berat badan, dan lain-lain. Berikut ini adalah pengelompokan perhitungan dosis obat berdasarkan usia.

Dosis untuk anak diperhitungkan dari dosis orang dewasa (DD) dengan menggunakan rumus-rumus sebagai berikut.

Rumus Fried untuk Anak < 2 tahun:

Dosis Anak (DA) = Umur anak dalam bulan×DD

 150

Rumus Young untuk Anak < 12 tahun:

DA = umur anak dalam tahun(n)×DD

n+12

Rumus Dilling untuk anak < 15 tahun

DA= umur anak dalam tahun(n)×DD

20

Rumus Clark untuk anak > 2 tahun

DA = Berat dalam ukuran pound xDD

150

Perhitungan dosis untuk lansia. Pasien lansia atau lanjut usia adalah pasien dengan usia di atas 65 tahun. Beberapa hal yang perlu dipertimbangkan ketika memperhitungkan dosis obat untuk lansia antara lain adalah:

1) Tingkat sensitifitas tubuh dan organ pada lansia lebih meningkat daripada pasien usia dewasa. Hal ini terjadi dikarenakan menurunnya kualitas dan fungsi sirkulasi darah pada pasien dengan usia lanjut.

2) Menurunnya jumlah albumin dalam darah.

3) Menurunnya fungsi hati dan ginjal sehingga sisa obat yang bersifat toksis tidak bisa disaring dengan baik oleh ginjal dan hati.

4) Kecepatan eliminasi obat menurun, sehingga memungkinkan residu obat terendap di tubuh.

5)  Penggunaan banyak obat dapat menyebabkan interaksi obat.

6)  Pada umumnya lansia memiliki berbagai penyakit.

## **2.6 Anatomi dan Fisiologi Paru-Paru**

### **2.6.1 Anatomi Paru-Paru**

Paru-paru terletak di kedua sisi jantung di dalam rongga dada yang dikelilingi serta dilindungi oleh sangkar iga atau tulang rusuk.Bagian dasar paru terletak di atas diagrafma, bagian apeks paru (ujung superior) terletak setinggi klavikula.Pada permukaan tengah dari setiap paru terdapar hilus tempat bronchus primer dan masuknya srteri serta vena pulmonari ke dalam paru.Bagian kanan dan kiri paru terdiri atas percabangan saluran yang membentuk pohon bronchial, jutaan alveoli dan jaringan-jaringan kapilernya dan jaringan ikat.Paru-paru berfungsi sebagai tempat terjadinya pertukaran gas antara udara atmosfir dan udara dalam aliran darah (Kurniasih Erwin, 2017).

Paru-paru manusia berjumlah sepasang, terletak di dalam rongga dada yang dilindungi oleh tulang rusuk.Paru-paru memiliki fungsi utama sebagai organ pernafasan. Paru-paru juga merupakan organ ekskresi yang berfungsi mengeluarkan gas-gas sisa proses pernapasan yaitu gas CO2 (karbon dioksida dan H2O (uap air) (Handayani Sri, 2021).

Paru-paru manusia terbentuk setelah embrio mempunyai panjang 3 mm. Paru-paru merupakan sebuah organ tubuh yang sebagian besar terdiri dari gelembung-gelembung (gelembung hawa atau alveoli).Gelembung alveoli ini terdiri dari sel-sel epitel dan endotel.Pada lapiran ini terjadi pertukaran udara atau O2 masuk kedalam darah dan CO2 dikeluarkan dari dalam darah (Kurniasih Erwin, 2017).

Pembagian paru-paru terdiri atas:

1. Paru-paru Kanan

Terdiri dari 3 lobus yaitu lobus pulmo dekstra superior, lobus media dan lobus inferior yang tiap masing-masing lobus tersusun oleh lobulus. Paru-paru kanan terdiri dari 10 segmen yang terdiri dari lima buah segmen pada lobus superior dan dua buah segmen pada lobus medialis dan tiga buah segmen pada lobus inferior (Kurniasih Erwin, 2017)

1. Paru-Paru Kiri

Terdiri dari pulmo sinister lobus superior dan lobus inferior.Tiap lobus terdiri dari belahan-belahan yang lebih kecil bernama segmen. Paru-paru kiri ini mempunyai 10 segmen yang terdiri dari lima buah segmen pada lobus superior dan lima buah segemen pada inferior (Kurniasih Erwin, 2017).

### **2.6.2 Fisiologi Paru-Paru**

Fungsi paru sebagai alat pernafasan sangat kompleks terutama sebagai fungsi pertukaran oksigen.Fisiologi sistem pernafasan dibagi menjadi 3 bagian yaitu ventiliasi, perfusi dan pertukaran oksigen (Kurniasih Erwin, 2017).

1. Ventilasi paru, terjadi selama pernafasan berlangsung udara masuk dan keluar paru disebut ventilasi paru.
2. Perfusi paru, atau ketidak seimbangan antara ventilasi dan perfusi akan mempengaruhi pertukaran gas.
3. Pertukaran gas, fungsi paru yang kita ketahui ialah sebagai pertukaran gas dengan menyerap O2 dan mengeluarkan CO2. Oksigen masuk ke dalam karena proses difusi dari tekanan tinggi ke tekanan yang lebih rendah. Oksigen yang semula berada di lumen alveolus harus menembus membran alveoli kapiler yang tebalnya 0,5 mikron. Gas-gas O2 dan CO2 dan gas lainnya akan menembus barrier gas-gas darah dengan cara difusi pasif (Kurniasih Erwin, 2017).

### **2.6.3 Struktur Organ Paru-Paru**

Struktur organ paru-paru dibagi menjadi beberapa bagian, yaitu:

1. Bronkus

Bronkus terbentuk dari pemisahan kedua trakea kira-kira setinggi vertebrata toraks kelima, memiliki struktur yang mirip dengan trakea dan dilapisi dengan jenis sel yang sama. Bronkus sebelah kanan lebih pendek dan lebar dibandingkan bronkus kiri.Letaknya sedikit lebih tinggi dari arteri pulmonalis dan memiliki cabang yang disebut bronkus lobus atas cabang kedua muncul setelah cabang pertama timbul dibawah arteri, yaitu lobus bawah.Bronkus kiri lebih panjang dan sempit dari pada bronkus kanan (Safrida, 2018).

1. Bronkiolus

Bronkiolus merupakan cabang dari bronkus yang berperan untuk mengarahkan udara dari bronkus ke alveolus. Selain itu, bronkiolus juga mengontrol jumlah udara yang masuk dan keluar selama proses pernafasan (Handayani Sri, 2021).

1. Alveoli

Unit fungsional dari paru adalah kantung udara yang disebut alveoli.Dinding alveoli ini terdiri dari lapisan epitel datar.Ruang antara alveoli mengandung jaringan ikat elastis, berfungsi untuk udara yang dihembuskan.Paru-paru memiliki jutaan alveolus dan setiap alveolus dikelilingi oleh jaringan kapiler paru, sehingga memungkinkan difusi gas yang efisien (Safrida, 2018).

1. Pleura

Pleura merupakan serosa di dalam rongga dada.Pleura dibagi menjadi dua bagian yaitu pleura pariotenian yang melapisi rongga dada (bagian dalam rongga dada) dan pleura visceral yang 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).

## **2.7 Kanker**

### **2.7.1 Defenisi Kanker**

Kanker adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal. Sel-sel kanker ini berkembang dengan cepat, tidak terkendali dan akan terus membelah diri. Sel-sel ini akan menyusup kejaringan sekitar dan terus menyebar melalui jaringan ikat, darah, serta menyerang organ-organ penting dan saraf tulang belakang. Dalam keadaan normal, sel akan membelah diri jika ada penggantian sel-sel yang telah mati, namun sel kanker akan terus membelah meskipun tubuh tidak memerlukan. Akibatnya terjadi penumpukan sel-sel baru yang disebut tumor ganas. Penumpukan sel tersebut akan mendesak dan merusak jaringan normal lainnya sehingga mengganggu organ yang di tempatinya (Maharani, 2012).

Kanker akan terjadi diberbagai jaringan dalam berbagai organ pada setiap tubuh, mulai kaki hingga kepala. Jika kanker terjadi pada bagian permukaan tubuh kanker akan mudah diketahui dan diobati, namun jika terjadi didalam tubuh kanker sulit diobati dan diketahui karena kadang tidak memiliki gejala dan biasanya sudah stadium lanjut baru diketahui. Perbedaan antara tumor dan kanker merupakan pembagian dari dua jenis tumor yaitu, tumor jinak dan tumor ganas. Tumor jinak hanya tumbuh membesar, tidak terlalu berbahaya dan tidak menyebar kejaringan lain. Sedangkan tumor ganas ialah kanker yang tumbuh dengan cepat dan tidak terkendali serta merusak jaringan lainnya (Maharani, 2012).

**2.7.2 Metastasis Kanker**

 Metastasis adalah kemampuan sel untuk lepas dari tumor primer kemudian masuk ke dalam sirkulasi menuju jaringan jauh dan membentuk tumor sekunder. Sel metastasis dapat meninggalkan tumor primer jika memiliki kemampuan melepaskan diri, bersirkulasi, dan menginvasi. Terdapat 2 hipotesis dalam proses metastasis, yaitu hipotesis hemodinamik (*anatomical*) dan hipotesis *seed and soil (molecular recognition).* Hipotesis hemodinamik menyatakan penyebaran sel tumor terjadi melalui sistem vaskuler atau limfatik dan tertahan secara mekanik pada kapiler atau nodus limfatik yang pertama kali dijumpai, kemudian menjadi lokasi perkembangan tumor (Febriani dan Achmad, 2018).

 Mekanisme ini tidak berlaku untuk seluruh kejadian metastasis, yang dibuktikan dengan otot, ginjal, limpa, dan kulit yang merupakan struktur dengan vaskularisasi yang banyak, tetapi organ tersebut jarang menjadi tempat metastasis. Hipotesis *seed and soil* menyatakan bahwa sel tumor (*seed*) hanya dapat berkembang jika berada pada organ yang tepat (*soil*). Prinsip terjadinya proses metastasis sama pada seluruh jenis tumor dan tidak semua sel tumor memiliki kemampuan untuk bermetastasis. Sel yang gagal bermetastasis dieliminasi secara cepat dari sirkulasi darah, sehingga adanya sel tumor dalam sirkulasi darah belum dapat digunakan untuk memprediksi metastasis yang akan terjadi (Febriani dan Achmad, 2018).

Proses Metastasis rute penyebaran sel kanker dilakukan melalui beberapa cara, yaitu:

1. *Perkontinuitatum* yaitu sel kanker keluar dari organ tempat tumbuhnya dan kemudian menyebar ke struktur disekitarnya,

2. *Limfogen* yaitu sel kanker menyebar mengikuti aliran limfe dan menimbulkan metastasis di kelenjar getah bening regional,

3. *Hematogen* yaitu sel kanker masuk ke pembuluh darah vena dan menyebar ke organ tubuh lainnya,

4. *Transluminal* yaitu sel kanker menyebar melalui saluran pernafasan, saluran pencernaan, dan saluran kemih

5. *Transcelomik* yaitu sel kanker menyebar dengan menembus permukaan peritoneal, pleural, pericardial atau ruang subarachnoid, dan

6. *Iatrogenic* yaitu sel kanker lepas dari tumor induk karena tindakan operasi, trauma atau pemijatan (Febriani dan Achmad, 2018).

Sel kanker dapat menyebar ke hampir setiap bagian tubuh dengan serangkaian proses, antara lain meliputi

1. *Detachment*

 Sel tumor agar dapat bermetastasis harus dapat melepaskan diri dari massa tumor. Perlekatan antar sel sebagian besar dimediasi oleh cadherins yang merupakan bagian dari kelompok protein permukaan sel yang disebut cellular adhesion molecules (CAMS). CAMS adalah protein permukaan sel yang memungkinkan perlekatan sel satu sama lain atau ke *extracelluler matrix* (ECM). Dari berbagai jenis *cadherins*, epitel *cadherin* (*Echaderin*) merupakan protein penting yang terlibat dalam interaksi antar sel (Febriani dan Achmad, 2018).

Pada dasarnya molekul ini berfungsi sebagai lem yang merekatkan sel-sel bersama-sama. Sel-sel tumor menonaktifkan *Echaderin*, fase penting pada *detachment*. Selain hilangnya *E-chaderin*, sel-sel tumor mengaktifkan *N-cadherin*, yang meningkatkan motilitas dan invasi dengan memungkinkan sel tumor untuk melekat dan menginvasi stroma di bawahnya. Kehilangan adhesi adalah langkah penting pada *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). *Downregulation E-chaderin* dan *up-regulation Nchaderin* merupakan dua peristiwa kunci yang terjadi selama EMT (Febriani dan Achmad, 2018).

2. *Invasi*

 *Invasi* merupakan serangkaian proses yang diawali dengan kerusakan membran basalis yang sebagian besar disusun oleh kolagen tipe IV. Akibat rusaknya membran basalis tersebut, akan memungkinkan sel kanker untuk masuk ke stroma dan jaringan ikat. Proses invasi mempunyai tiga tahap. Tahap pertama yaitu pengikatan sel kanker pada matriks sekitar melalui ikatan reseptor yang ada di membran sel kanker dengan glikoprotein laminin dan *fibronectin*. Tahap kedua yaitu sel kanker mensekresi enzim hidrolitik yang merangsang sel tubuh untuk memproduksi enzim yang merusak matriks. Tahap ketiga yaitu sel kanker bergerak ke daerah matriks yang diubah oleh enzim proteolitik yang dipengaruhi oleh faktor kemotaktik dan *autocrine motility factors* (AMFs) (Febriani dan Achmad, 2018).

3. *Intravasasi*

Setelah memisahkan diri dari tumor primer, sel tumor yang bermetastasis akan bergerak menuju pembuluh darah, kemudian menembus membran endotel dan ECM. *Matrix metalloproteins* (MMPs) adalah salah satu enzim proteolitik kunci yang terlibat dan dirancang untuk menghancurkan sejumlah protein seperti kolagen, laminin, dan fibronektin. Dalam sel non-neoplastik yang secara aktif bermitosis, memungkinkan *remodelling* dari ECM untuk mengakomodasi sel progeni. MMPs

telah diklasifikasikan sesuai dengan kemampuan mereka untuk mendegradasi protein tertentu (Febriani dan Achmad, 2018).

4. *Sirkulasi*

 Sel tumor, seperti semua sel lain, bergantung pada kontak dengan elemen stroma agar dapat bertahan hidup. Sel-sel tumor yang terlepas juga harus menahan serangan dari sel *natural killer*, makrofag, dan elemen lain dari sistem kekebalan tubuh serta bertahan dari kerusakan mekanik dari *velocity-related shear forces*. Untuk mengatasi ini, sel-sel tumor sering merekatkan dirinya dengan trombosit dan leukosit yang bertindak sebagai pendamping. Embolus tersebut akan memperoleh perlindungan dari serangan sel efektor anti tumor tubuh (Febriani dan Achmad, 2018).

5. *Ekstravasasi*

 Ketika sampai di lokasi organ, sel tumor maupun embolus akan melekat ke endotel vaskuler yang diikuti dengan pergerakan melalui membran basal yang serupa dengan yang berperan dalam invasi. Beberapa faktor yang terlibat dalam proses ini adalah degradasi ECM, dihasilkannya MMPs, dan UPA (*urokinase plasminogenactivator*). Salah satu langkah yang lebih penting dalam ekstravasasi juga melibatkan degradasi HSPG (*Heparan Sulfate Proteoglycan*) dalam membran basal dan ECM oleh *endoglycosidase heparinase* yang mencerna rantai HSPG. Sel tumor dapat memperoleh akses ke jaringan sekitarnya dengan gaya geser (*shear force*). Sebuah fokus tumor yang kecil, sekali tertahan di pembuluh darah dapat mulai berproliferasi dan tumbuh menjadi massa yang memungkinkannya melalui lapisan sel endotel pembuluh darah untuk berkontak dengan membran basal (Febriani dan Achmad, 2018).

6. *Angiogenesis*

 Semua jaringan, baik neoplastik atau tidak, tergantung pada suplai darah yang cukup. Suatu tumor tidak dapat tumbuh melebihi 1 sampai 2 mm3 jika tidak memperoleh suplai darah sendiri, biasanya melalui angiogenesis. Jika tumor tidak mampu tumbuh, maka akan tetap berada dalam keadaan dorman sebagai suatu *micrometastasis*. *Micrometastases* adalah fokus tumor yang kurang dari atau sama dengan 2 mm. Sejumlah faktor yang menyebabkan pembentukan pembuluh darah baru termasuk *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), dan *epidermal growth factor* (EGF). VEGF berikatan dengan reseptor pada sel endotel dan menginduksi Migrasi dan transformasi sel endotel dapat dimediasi oleh bFGF, yang juga dapat merangsang produksi *protease* (Febriani dan Achmad, 2018).

 Keuntungan dari *neovaskularisasi* selain memungkinkan sel tumor untuk berkembang, juga pembuluh darah ini lebih permeable, sehingga memungkinkan sel untuk memasuki sirkulasi dengan mudah dan menyebabkan metastasis. *Hypoxic ischemic factor* (HIF) merupakan mediator penting lain pada angiogenesis. HIF-1 terkait erat dengan oksigenasi jaringan. Dalam kondisi sel hipoksia, seperti yang terlihat pada sel tumor yang terlalu aktif metabolismenya, HIF-1 meningkat, yang kemudian memicu *up-regulation* faktor lain yang penting untuk meningkatkan oksigenasi, termasuk VEGF dan eritropoietin (Febriani dan Achmad, 2018).

### **2.7.3 Penyebab dan Faktor Risiko Kanker**

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan kemampuan sel-sel tersebut untuk menyerang jaringan biologis lainnya baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan bermetastasis. Siklus sel merupakan proses perkembangbiakan sel yang memperantarai pertumbuhan dan perkembangan makhluk hidup. Setiap sel baik normal maupun kanker mengalami siklus sel. Pertumbuhan yang tidak terkendali tersebut disebabkan kerusakan DNA, menyebabkan mutasi gen vital yang mengontrol pembelahan sel. Beberapa mutasi mungkin dibutuhkan untuk mengubah sel normal menjadi sel kanker. Mutasi-mutasi tersebut sering diakibatkan agen kimia maupun fisik yang disebut karsinogen (Aisy Nanda *et al.,* 2021).

Salah satu penyebab penyakit kanker adalah radikal bebas yang menyerang sel tubuh manusia. Radikal bebas diduga merupakan penyebab kerusakan sel yang mendasari timbulnya penyakit kanker. Senyawa yang dapat menunda, menghambat atau mencegah oksidasi bahan atau senyawa yang mudah teroksidasi oleh radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif adalah antioksidan (Mulia Kristina *et al.,* 2016).

Radikal bebas adalah molekul yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya, dan memiliki sifat yang sangat labil dan reaktif. Radikal bebas memiliki peran penting dalam kerusakan jaringan dan proses patologi dalam organisme hidup. Abnormalnya kadar radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh dapat menyerang senyawa yang rentan, seperti lipid dan protein dan berimplikasi pada timbulnya berbagai penyakit. Hal ini disebabkan karena oksidan yang masuk kedalam tubuh tidak mampu diimbangi oleh antioksidan dalam tubuh. Tubuh manusia memiliki antioksidan alami dari enzim-enzim seperti katalase, superoksida dismutase (SOD), glutation peroksidase, dan glutation Stransferase. Namun, antioksidan alami tubuh belum dapat sepenuhnya melindungi kerusakan sel yang disebabkan oleh oksidan dari luar, karna itulah tubuh manusia memerlukan antioksidan tambahan dari luar (Pratama A.N 2020 dan Hendri Busman 2020).

Beberapa penelitian berhasil menemukan beberapa faktor resiko terjadinya kanker, menurut WHO terdapat delapan faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya kanker (Kurniasari *et al.*, 2017).

1. Obesitas dan berat badan berlebih

Berat badan berlebih atau obesitas merupakan suatu faktor risiko terjadinya kanker.Dalam berbagai penelitian diberbagai negara diungkapkan bahwa orang dengan obesitas dan berat badan berlebih dapat meningkatkan risiko terkena kanker sebanyak 20% dibandingkan dengan berat badan normal (Kurniasari *etal.,* 2017).

1. Asupan makanan kurang buah dan sayur

Buah dan sayur berperan dalam mencegah penyakit kanker dan sudah pernah diteliti sejak 30 tahun silam.Pada kanker saluran cerna atas, peneliti epidemiologis mengungkapkan bahwa orang dengan asupan buah dan sayuran kurang yang banyak mempunyai risiko terjadinya kanker saluran cerna (Kurniasari *et al.,* 2017).

1. Inaktivitas fisik

Adanya tingkat aktivitas fisik yang lebih tinggi berkaitan dengan menurunnya resiko beberapa kanker (Kurniasari *et al.,* 2017).

1. Merokok

Seperti yang diketahui pada umumnya bahwa merokok dapat meningkatkan risiko kanker secara signifikan.Banyak penelitian kohort observasional menunjukkan hubungan merokok dengan kejadian kanker dan kematian (Kurniasari *et al.,* 2017).

1. Penggunaan Alkohol

Alkohol dapat meningkatkan risiko terkena kanker rongga mulut dan faring, kerongkongan, kolorektum, hati, laring dan payudara.Alkohol juga dikaitkan dengan beberapa kanker lainnya seperti kanker pankreas dan kanker prostat dan melanoma (Kurniasari *et al.,* 2017).

1. Hubungan seks yang tidak aman

Banyak penyakit menular seksual yang dikaitkan dengan beberapa jenis keganasan, salah satunya adalah infeksi oleh HPV, *Human Papiloma Virus* (HPV) merupakan penyebab utama kanker leher rahim (Kurniasari *et al.,* 2017).

1. Polusi udara

Pertumbuhan ekonomi dan peningkatan urbanisasi menyebabkan banyaknya paparan tinggi polusi udara diakibatkan tingginya jumlah penduduk.Bukti epidemiologi sangat kuat yang menghubungkan polusi udara dengan angka kematian akibat kanker paru-paru (Kurniasari *et al.,* 2017).

1. Usia

Usia lanjut merupakan prevalensi faktor risiko kanker beberapa tinggi dan tingkat insiden mulai meningkat untuk berbagai jenis kanker. Bukti saat ini menunjukkan bahwa sebagian besar orang dewasa, kanker tidak menjadi konsekuensi yang tak terhindari oleh karena bertambahnya usia. Intervensi mendukung lingkungan yang sehat dapat membantu penderita dalam pengelolaan kondisi sakit kronis dan mempromosikan perilaku sehat dapat membantu seseorang membuat hidup lebih sehat dengan usia yang lebih tua dan mengurangi risiko terjadinya kanker (Kurniasari *et al.,* 2017).

### **2.7.4 Sifat-Sifat Kanker**

 Tumor merupakan sebuah benjolan yang tidak normal pada tubuh.Tumor ini bersifat jinak atau ganas.Tumor ganas disebut juga kanker.Tiga ciri utama yang dapat membedakan dengan tumor jinak, yaitu tumbuh progresif, dapat melakukan infiltrasi ke jaringan sekitar dan dapat melakukan metastasis (penyebaran) jauh (Ardhiansyah, 2021).

a. Tumbuh progresif, progresif merupakan kanker yang memiliki kecepatan tumbuh yang lebih cepat dibandingkan dengan sel normal. Semakin cepat pertumbuhan kanker, maka sel-sel tersebut akan semakin cepat membelah. Kanker yang jenis ini memiliki respon yang lebih tinggi karena kemoterapinya bekerja lebih banyak pada sel yang membelah aktif.Setiap kanker memiliki kecepatan tumbuh yang berbeda.Hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya, umur, jenis kelamin, penyakit penyerta (komorbid), jenis tumor, derajat keganasan (Ardhiansyah, 2021).

1. Bersifat infiltrative, kanker memiliki sifat menyebar kejaringan atau organ disekitarnya dan mengakibatkan kerusakan. Jika kanker telah memperlihatkan gejala infiltrative maka dapat dikatakan kanker memasuki stadium lokal lanjut yang pada umumnya digolongkan stadium III dan memerlukan terapi tambahan disamping operasi (Ardhiansyah, 2021).
2. Metastasis, kanker dapat melakukan metastasis atau tumbuh di tempat yang jauh dari tempat awalnya. Gejala metastasis pada organ jauh ini seperti nyeri atau muntah berlangsung progresif atau tidak bisa diobati dengan obat simtomatis biasa. Kanker yang metastasis digolongkan menjadi stadium IV atau stadium terminal. Pengobatan pada stadium ini dengan menggunakan terapi sistemik kemoterapi atau terapi hormon. Organ yang sering mengalami metastasi adalah paru-paru, otak dan tulang belakang (Ardhiansyah, 2021).

### **2.7.5 Bentuk Kanker**

### Kanker dapat bermanifestasi dalam lima bentuk**:**

1. Benjolan atau Nodul
2. Benjolan solid atau padat, benjolan yang ganas biasanya rapuh dan mudah berdarah
3. Kista atau kantong yang berisi cairan
4. Campuran keduanya
5. Plal-plak merupakan lesi kulit atau mukosa yang tinggi permukaannya sama atau hampir sama dengan jaringat disekitarnya
6. Luka borok atau ulkus, penyebab ulkus ini dapat dikarenakan
7. Tumor
8. Infeksi
9. Paparan asam yang tinggi seperti ulkus pada lambung
10. Campuran
11. Tanpa bentuk tertentu, contoh kanker yang tak berbentuk ialah kanker darah leukimia (Ardhiansyah, 2021).

## **2.8 Kanker Paru-Paru**

### **2.8.1 Defenisi Kanker Paru-Paru**

Kanker paru-paru terjadi ketika sel-sel abnormal tumbuh dan berkembang biak secara tidak terkendali di paru-paru. Kanker ini timbul dimulai di paru-paru dan disebut kanker paru primer dan dapat menyebar ke seluruh paru-paru atau bermetatstasis ke getah bening, pleura, otak, kelenjar adrenal, hati dan tulang (Council, 2022)

Kanker paru merupakan kanker paling banyak menyebabkan kematian pada laki-laki dan perempuan diseluruh dunia. Sebagian besar kanker paru diturunkan dari orang tua dan hampir 70% dari orang yang didiagnosis mengidap penyakit kanker paru ialah yang berusia diatas 65 tahun, yaitu kurang dari 3% kasus -kasus terjadi pada orang-orang dibawah umur 45 tahun (Maharani, 2012).

Kanker paru merupakan suatu keganasan pada organ paru yang disebabkan oleh perubahan genetik pada sel epitel saluran nafas, sehingga terjadi proliferasi sel yang tidak terkendali.Keganasan ini berasal dari organ paru (primer) maupun yang berasal dari organ sekunder atau dari luar paru (metastasis) (Buana & Agustian Harahap, 2022).

**2.8.2 Metastasis Kanker Paru**

 Metastasis kanker paru pada ini difokuskan pada metastasis ekstratorakal yang meliputi: metastasis ke otak, tulang, hepar, dan kelenjar adrenal

a. Metastasis Otak

 Metastasis ke parenkim otak merupakan keterlibatan SSP yang tersering dengan penyebaran secara hematogen. Setelah melewati sirkulasi vena dan melewati jantung, sel tumor akan menetap di kapiler yang pertama kali dijumpai, yaitu paru, dan mengikuti sirkulasi jantung kiri, kemudian ke organ lain. *Cardiac output* ke otak sekitar 20%, sehingga tumor paru sering bermetastasis ke otak. Metastasis cenderung terjadi di daerah *gray white matter junction*, karena pada daerah ini pembuluh darah berubah ukuran, sehingga emboli metastasis terperangkap, kemudian ektravasasi melintasi *Blood Brain Barier*, kemudian masuk ke parenkim otak, kemudian sel tumor mengalami pertumbuhan perivaskuler dan proses angiogenesis (Febriani dan Achmad, 2018).

b. Metastasis Tulang

 Kanker paru metastasis tulang biasanya muncul sebagai lesi litik dengan pinggiran yang tidak jelas, tanpa matriks, dan disertai kerusakan korteks. Lesi tulang metastasis dibagi menjadi 3 metastasis kelompok: lesi osteolitik, lesi osteoblastic, dan lesi campuran. Lesi osteolitik paling sering ditemukan pada proses destruktif. Lesi osteoblastik terjadi akibat pertumbuhan tulang baru yang dirangsang oleh tumor. Secara mikroskopis, sebagian besar tumor tulang metastasis merupakan lesi campuran. astasis tulang. Rasa nyeri awalnya seperti tarikan otot atau ketegangan, namun secara bertahap memburuk, sehingga merusak kualitas hidup. Beberapa gejala metastasis tulang pada kanker paru antara lain: fraktur, kompresi korda spinalis, dan hiperkalsemia (Febriani dan Achmad, 2018).

c. Metastasis Hepar

Metastasis kanker paru ke hepar terjadi secara hematogen. Kanker paru yang telah menyebar ke hepar umumnya menimbulkan hepatomegali, nyeri tekan, teraba nodul dengan gejala rasa nyeri di bawah tulang rusuk atau di perut pada sisi kanan, penurunan nafsu makan, dan mual. Jikametastasis hepar cukup besar, dapat menghalangi saluran empedu sehingga penderita menjadi ikterik dengan perubahan warna kekuningan pada kulit dan sklera yang disebabkan cairan serosa terakumulasi di rongga peritoneum yang dikenal sebagai asites. Metastasis hati juga

dapat mengganggu metabolisme empedu yang menyebabkan akumulasi garam empedu di kulit. Hal ini dapat mengakibatkan gatal. Pada pemeriksaan laboratorium, terdapat peningkatan enzim alkali fostatase, aspartat amino transferase, dan alanin amino transferasi (Febriani dan Achmad, 2018).

d. Metastasis Kelenjar Adrenal

 Metastasis kelenjar adrenal sering ditemukan dengan lesi yang tunggal. Metastasis di kelenjar adrenal harus dibedakan dengan adenoma adrenal, yang dapat ditemukan pada 1% orang dewasa. Lesi kurang dari 1 cm biasanya jinak. Metastasis umumnya berukuran lebih dari 3 cm, sehingga pada CT-scan non kontras, densitasnya lebih dari 10 HU. Adenoma dan metastasis juga dapat dibedakan dengan menggunakan MRI dan *PET scan* (Febriani dan Achmad, 2018).

### **2.8.3 Jenis, Tipe dan Gejala Kanker Paru-paru**

#### **Jenis Kanker Paru-paru**

Kanker paru-paru di bagi ke dalam dua tipe yaitu *small cell lung cancers* (SCLC) dan *non-small cell lung cancer* (NSCLC).Dua tipe ini tumbuh dan menyebar dengan cara-cara berbeda sehingga suatu perbedaan antara kedua ini penting diketahui (Maharani, 2012).

* 1. *Small cell lung cancers* (SCLC) meliputi lebih kurang 20% dari kanker paru-paru dan sangat agresif serta tumbuh dengan cepat dari semua kanker paru-paru. SCLC ini terjadi pada perokok aktif dan hanya 1% kemungkinan terkena yang tidak merokok. SCLC ini menyebar secara cepat ke banyak tempat di dalam tubuh dan paling sering ditemukan setelah menyebar (Maharani, 2012).
	2. *Non-small cell lung cancer* (NSCLC) merupakan suatu keadaan kanker paru yang paling umum, yang mencakup sekitar 80% dari semua kanker paru, NSCLC mempunyai tiga tipe utama yang di namakan berdasarkan tipe sel-sel dalam tumor. Tiga tipe tersebut ialah *adenocarcinomas, bronchioloalveolar carcinoma, squamous cell carcinomas* dan *mixtures* atau campuran dari tipe-tipe NSCLC (Maharani, 2012).

**Tipe-tipe Kanker Paru**

Tipe-tipe lain pada kanker paru-paru selain NSCLC dan SCLC ialah:

1) `*Bronchial carcinoids* mencakup sampai 5% dari kanker paru-paru. Tumor ini umumnya kecil lebih kurang 3-4 cm. Ketika didiagnosis paling umum terjadi pada orang dibawah 40 tahun.Kanker ini tidak ada hubungannya dengan merokok, dapat menyebar dan tumor ini dapat menyerupai hormon.Tipe ini tumbuh dan menyebar lebih perlahan dari pada tipe lain (Maharani, 2012).

2) Kanker-kanker dari jaringan-jaringan sekitar paru-paru, seperti otot-otot halus, pembuluh-pembuluh darah atau sel-sel yang terlihat dalam respons imun (Maharani, 2012).

#### **Gejala Kanker Paru-Paru**

#### Gejala-gejala kanker paru-paru sangatlah bervariasi tergantung dari lokasi dan berapa luas menyebarnya tumor.Tanda-tanda dari kanker paru-paru tidak selalu hadir atau mudah diidentifikasi. Gejal-gejala kanker paru ialah: (Maharani, 2012).

1) Tidak adanya gejala, seseorang yang tidak mengalami gejala sampai akhirnya dilakukan sinar X dan CT *scan* secara rutin (Maharani, 2012).

2) Pertumbuhan kanker dan penyerangan pada jaringan paru akan menyebabkan tergantungnya pernapasan, seperti gejala batuk, sesak napas, mencuit-cuit, nyeri dada dan batuk darah (Maharani, 2012).

3) Setelah kanker telah menyerang saraf kemungkinan menyebabkan nyeri pundak yang bergerak ke bawah ke bagian luar lengan atau mengalami kelumpuhan, pita suara mengakibatkan suara serak atau parau, selain itu ada pula penyerangan ke daerah kerongkongan dan dapat menyebabkan kesulitan menelan (Maharani, 2012).

4) Kanker paru yang telah menyebar ke tulang-tulang akan menyebabkan sakit pada tulang yang terinfeksi. Kanker yang menyebar ke otak mungkin menyebabkan sejumlah gejala penyakit saraf kepala yang akan mengakibatkan kaburnya penglihatan, sakit kepala, serangan-serangan atau gejala stroke seperti kelelahan atau mati rasa pada bagian tubuh (Maharani, 2012).

5) Kanker paru sering diiringi oleh *paraneoplastic syndromes* yang berakibat pada produksi yang dapat menyerupai hormone oleh sel tumor (Maharani, 2012).

6) *Adrenocprticotrophic hormone* (ACTH) merupakan sel kanker yang dapat menyebabkan keluranya hormone kortison yang berlebihan oleh kelenjar adrenal yang dapat menyebabkan peningkatan kalsium dalam aliran darah (Maharani, 2012).

7) Berkurangnya berat badan, merasa lemah dan mudah lelah (Maharani, 2012)

8) Gejala-gejala psikologi, seperti depresi dan perubahan suasana hati (Maharani, 2012).

### **2.8.4 Faktor Penyebab Kanker Paru-paru**

Faktor penyebab kanker Paru-paru dapat disebabkan beberapa hal:

1) Merokok, rokok merupakan penyebab terbesar terhadap penderita kanker paru-paru, sekitar 90% dari kanker paru-paru timbul karena adanya kandungan tembakau. Peningkatan kanker paru terjadi seiring dengan jumlah rokok yang di hisap setiap waktu (Maharani, 2012).

2) Radon Gas, radon gas merupakan suatu gas mulia secara kimia dan alami yang digunakan untuk produk uranium alami. Gas mulia pecah atau hancur membentuk produk yang mengisi suatu tipe radiasi yang mengionisasi. Radon gas merupakan penyebab kanker paru yang berbahaya dengan estimasi 12% dari kematian kanker paru diakibatkan radon gas (Maharani, 2012).

3) Kecendrungan keluarga, banyak studi menunjukkan bahwa kanker paru kemungkinan terjadi pada saudara-saudara baik yang merokok maupun yang tidak merokok yang telah mempunyai riwayat keluarga mengalami penyakit kanker (Maharani, 2012).

4) Penyakit paru-paru, penyakit paru dikaitkan dengan suatu risiko yang meningkatkan lebih aktif untuk mengembangkan kanker paru bahkan setelah efek dari menghisap rokok (Maharani, 2012).

5) Polusi Udara, polusi udara dari kendaraan-kendaraan, industri dan tempat-tempat pembangkit tenaga listrik dapat meningkatkan kemungkinan penderita kanker paru-paru pada seseorang yang terpapar (Maharani, 2012).

### **2.8.5 Langkah Diagnosis Kanker Paru-Paru**

Diagnosis kanker paru-paru berdasarkan gejala dan keluhan:

1. Pemeriksaan kesehatan dan fisik.
2. *Cyanosis,* suatu warna kulit dan selaput lendir yang kebiruan yang disebabkan oleh oksigen yang tidak cukup didalam darah.
3. Sinar X dada merupakan diagnosis pertama dan paling umum dilakukan jika gejala kanker paru-paru baru saja disadari.
4. *CT scan* merupakan pemeriksaan pada dada, perut dan otak untuk memeriksa kedua tumor tumor yang menyerang tumor primer.
5. *Low-dose helican* CT scan yang digunakan dalam pemindaian kanker paru-paru pada perokok dan mantan perokok.
6. *Magnetic resonance imaging* (MRI) scan yang diusulkan jika detail yang tepat tentang suatu lokasi tumor diperlukan.
7. *Positron emission tomography* (PET) scaning merupakan suatu teknik khusus menggunakan unsur radioaktif yang menghasilkan gambar berwarna tiga dimensi dari unsur yang berfungsi di dalam tubuh.
8. *Bone scan* digunakan untuk menciptakan gambaran dari tulang pada layar computer atau pada film.
9. *Sputum cytology* merupakan pemeriksaan dahak dibawah mikroskop.
10. *Bronchoscopy* merupakan pemeriksaan akan udara dengan visualisasi jalan udara melalui suatu gabungan kecil yang di masukkan melalui hidung atau mulut (Maharani, 2012).

### **2.8.6 Perawatan Kanker Paru, Penentuan Stadium dan Penentuan Terapi Berdasarkan Stadiumnya.**

**a. Berikut Cara Atau Langkah Yang Dilakukan Untuk Merawat Pasien Penderita Kanker Paru-paru:**

1. Operasi

Pengangkatan tumor dengan operasi umumnya dilakukan untuk tingkat terbatas.*Non-small cell lung cancer* (NSCLC) merupakan pilihan perawatan untuk kanker yang belum menyebar di luar paru-paru.Kira-kira 10%-35 % kanker paru-paru dapat diangkat melalui operasi (Maharani, 2012).

2) Radiasi

Terapi radiasi dilakukan untuk perawatan keduanya *non-small cell lung cancer* (NSCLC) *dan small cell lung cancer* (SCLC). Terapi radiasi menggunakan sinar X berenergi tinggi atau tipe radiasi lain untuk membasmi sel kanker yang membelah atau membagi. Radiasi diberikan secara ekstrenal dengan menggunakan suatu mesin yang mengarahkan radiasi pada kanker atau secara internal dengan cara menempatkan unsur radioaktif pada kotak yang disegel di dalam area dari tubuh tempat tumor berlokasi. Terapi radiasi mempunyai efek samping yang tidak menyenangkan termasuk keletihan dan kekurangan energi.Jika jumlah sel putih seseorang berkurang maka mudah atau peka terhadap infeksi dan tingkat platelet darah yang rendah (Maharani, 2012).

3) Kemoterapi

NSCLC dan SCLC dirawat dengan kemoterapi.Kemoterapi merujuk pada pemberian obat-obat yang menghentikan pertumbuhan sel kanker dengan membunuh atau mencegah sel kanker membelah.Kemoterapi diberikan dengan dosisi tunggal, sebagai suatu adjuvant pada terapi operasi atau dalam kombinasi dengan radioterapi.Obat kemoterapi berdasarkan platinum dikembangkan paling aktif dalam perawatan kanker paru-paru.Kemoterapi diberikan dalam bentuk pil, infus melalui urat nadi atau sebagai kombinasi dari keduanya (Maharani, 2012).Kemoterapi bekerja dengan menggganggu jalur sel kanker bertumbuh dan membelah diri.Namun obat kemoterapi ini juga dapat mempengaruhi sel normal.Kemoterapi ini dapat diberikan sebelum atau sesudah pembedahan.Beberapa orang menajani kemoterapi ini dengan radioterapi atau yang dikenal dengan kemoradioterapi. Kemoterapi dapat diberikan untuk mencoba menghilangkan kanker sepenuhnya atau memperpanjang usia dan mengontrol gejala (ESMO, 2019).

4) Terapi target dan terapi antiangiogenik

Merupakan obat-obatan yang menghalangi jalur sel kanker untuk tumbuh (ESMO, 2019).

5) Imunoterapi

Merupakan suatu terapi yang menghalang lajur inhibisi system imun tubuh untuk merespon terhadap kanker, sehingga dapat membantu sistem imun tubuh melawan sel kanker (ESMO, 2019).

**b. Penentuan Stadium kanker paru-paru**

 penentuan stadium kanker digunakan untuk mendeskripsikan ukuran dan posis serta penyebabnya didalam tubuh. Kanker diklasifikasikan menjadi stadium menggunakan angka atau huruf stadium IA-IV.Stadium yang lebih rendah menunjukkan prognosis yang lebih baik.Hal yang diperhatikan dalam menentukan stadium kanker (ESMO, 2019).

1) Ukuran tumor

2) Apakah kanker sudah menyebar ke kelenjar getah bening

3) Apakah kanker sudah bermetastasis atau menyebar ke daerah lain atau masih didalam paru-paru atau di luar paru-paru.

**Tabel 2.2 Stadium kanker Paru-paru**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Stadium IA** | Ukuran tumor tidak lebih besar dari 3 cm, masih terletak di dalam paru-paru dan belum menyebar ke kelenjar getah bening | Kanker paru non sel kecil stadium awal |
| **Stadium IB** | Ukuran tumor 3-4 cm, masih terletak di dalam paru-paru dan belum menyebar ke kelenjar getah bening  |
| **Stadium IIA** | Ukuran tumor 4-5 cm, masih terletak di dalam paru-paru dan belum menyebar ke kelenjar getah bening  |

**Tabel 2.2 (lanjutan)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Stadium IIB** | * Ukuran tumor tidak lebih besar dari 5 cm, sudah menyebar ke kelenjar getah bening sekitar tetapi tidak di area tubuh lain
* Ukuran tumor 5-7 cm atau terdapat lebih dari satu tumor di dalam lobus yang sama, belum menyebar ke kelenjar getah bening sekitar tetapi bisa mengivasi ke bagian lain dari paru, saluran napas, atau area lain yang dekat dengan paru misalnya diagrafma
 | Kanker paru non sel kecil stadium awal |
| **Stadium IIIA** | * Ukuran tumor tidak lebih besar dari 5 cm, sudah menyebar ke kelenjar getah bening sekitar tetapi tidak ke area tubuh lainnya
* Ukuran tumor 5-7 atau terdapat lebih satu tumor didalam lobus yang sama, belum menyebar ke kelenjar getah bening sekitar tetapi menginvasi ke bagian lain dari paru, saluran napas, atau area lain yang dekat dengan paru-paru
* Ukuran tumor lebih dari 7 cm dan sudah menginvasi jaringan dan struktur di luar paru-paru, seperti jantung, trakea, atau esofagus tetapi tidak menyebar jauh ke bagian tubuh lain, atau terdapat lebih dari satu tumor di dua lobus berbeda di satu paru. Kanker sudah atau belum menyebar ke kelenjar getah bening
 | Kanker paru non sel kecil stadium lanjut lokal |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Stadium IIIB** | * Ukuran tumor tidak lebih besar dari 5 cm, sudah menyebar ke kelenjar getah bening sekitar tetapi tidak di area tubuh lain
* Ukuran tumor 5-7 cm atau terdapat lebih dari satu tumor dalam lobus yang sama, sudah menyebar ke kelenjar getah bening sekitar bisa menginvasi ke bagian lain dari paru, saluran napas, atau area lain yang dekat dengan paru
* Ukuran tumor lebih dari 7 cm dan sudah menginvasi jaringan dan struktur di luar paru-paru, seperti jantung, trakea, atau esofagus, tetapi tidak menyebar jauh ke bagian tubuh lain atau terdapat lebih dari satu tumor di dua lobus berbeda di satu paru. Kanker ini sudah menyebar ke kelenjar getah bening di are lain
 | Kanker paru non sel kecil stadium lanjut lokal |
| **Stadium IV** |  Ukuran tumor berapapun, sudah atau belum menyebar ke kelenjar getah bening. Kanker terdapat pada kedua paru-paru, sudah menyebar ke bagian tubuh lain contohnya hati, kelenjar adrenal, otak atau tulang serta kanker ini sudah menyebabkan berkumpulnya cairan di sekitar paru atau jantung yang mengandung sel kanker | Kanker paru non sel kecil stadium metastasis |

**Tabel 2.2 (lanjutan)**

(ESMO, 2019)

**c. Pilihan terapi berdasarkan stadium**

Pada stadium 0 modalitas terapi pilihan adalah dengan pembedahan atau *Photo Dynamic Therapy* (PDT).Stadium I terapi pilhannya adalah dengan pembedahan yang diakukan bersama VATS.Bila pasien tidak menjalani pembedahan dapat diberikan terapi radiasi atau kemoterapi dengan tujuan pengobatan.Selain kemoterapi atau radiasi pasien juga dapat diberikan pengobatan kombinasi antara keduanya.Pada stasium IB dapat diberikan kemoterapi adjuvant setelah dilakukannya pembedahan dan untuk stadium II, terapi pilihan utama adalah pembedahan jika tidak ada kontraindikasi.Terapi radiasi atau kemoterapi adjuvant dapat dilakukan bila sisa tumor atau keterlibatan KGB intatoraks.Bila pasien tidak dapat menjalani pembedahan, maka dapat diberikan terapi radiasi dengan tujuan pengobatan.Kombinasi terapi radiasi dan kemoterapi dapat memberikan hasil yang lebih baik (Indonesia P. D. P, 2017).

Pada stadium IIIA, dapat dilakukan pembedahan (bila tumor masih dapat dioperasi dan tidak terdapat *bulky lymphadenopathy*), terapi radiasi, kemoterapi, atau kombinasi dari ketiga modalitas tersebut.Reseksi bedah dapat dilakukan setelah kemoterapi neoadjuvant dan atau dengan kemoterapi adjuvant.Pada pasien yang tidak menjalani pembedahan, dapat dilakukan terapi radiasi sendiri dengan tujuan pengobatan.Kombinasi terapi radiasi dengan kemoterapi dapar memberikan hasil yang lebih baik.Jika ada keterlibatan kelenjar getah bening atau respon buruk terhadap operasi, maka pemberian kemoterapi sendiri dapat dipertimbangkan.Regimen ini terdiri dari 4-6 siklus pemberian obat kemoterapi. Pada pasien dengan adenokarsinoma dan hasil uji mutase gen EGFR positif, dapat diberikan obat golongan EGFR-TKI (Indonesia P. D. P, 2017).

Stadium IIIB, modalitas pengobatan yang menjadi pilihan utama bergantung pada kondisi klinis dan tampilan umum pasien.Terapi radiasi tunggal diberikan pada lesi primer, lesi metatstasis ipsilateral, serta KGB supraklavikula.Kemoterapi tunggal dapat diberikan dengan regimen siklus.Bila dikombinasi, terapi radiasi dan kemoterapi dapat memberikan hasil yang lebih baik (Indonesia P. D. P, 2017).

Pada stadium IV, tujuan utama terapi pada stadium ini bersifat paliatif. Regimen kemoterapi lini pertama adalah kemoterapi berbasis platinum cisplatin atau karboplatin dengan salah satu obat generasi baru seperti cisplatin atau karboplatin di kombinasi dengan etopoised, cisplatin atau karboplatin dikombinasi dengan gemsitabin, cisplatin atau karboplatin paklitaksel, cisplatin atau karboplatin dikombinasi dengan docetaxel, cisplatin atau karboplatin dikombinasi dengan vinorelbine dan cisplatin atau karboplatin dikombinasi dengan pemetrexed Regimen kemoterapi lini kedua adalah monoterapi doksetaxel, monoterapi pemetrexed atau kombinasi dari dua obat baru (regimen non platinum). Pada kondisi tertentu, untuk lini pertama dapat diberikan kemoterapi berbasis platinum (Indonesia P. D. P, 2017).

## **2.9 Kemoterapi**

### **2.9.1 Definisi Kemoterapi**

Kemoterapi (juga disebut kemo) adalah jenis pengobatan kanker yang menggunakan obat-obatan untuk menghancurkan sel kanker (NCI, 2024) Kemoterapi diberikan dengan menggunakan obat sitotoksik yang akan merusak DNA (asam deoksiribonukleat) atau bertindak sebagai penghambat umum pembelahan sel. Kemoterapi dapat menimbulkan efek samping seperti mual dan muntah selama pengobatan kemoterapi (Arisanti *et al.,* 2020).

Kemoterapi adalah penggunaan obat anti kanker (obat sitotoksik) untuk membunuh sel kanker.Obat ini biasanya bekerja dengan menghambat atau mengganggu sintesis DNA selama siklus sel. Pengobatan dengan kemoterapi bersifat sistemik, tidak seperti pembedahan atau terapi radiasi yang lebih bersifat lokat.Obat sistomatik yang dimasukkan kedalam aliran darah atau disuntikkan langsung ke tumor jarang menembus sawar dan otak sehingga obat ini dapat mencapai sistem saraf pusat.Kemoterapi merupakan terapi yang dapat diberikan sebagai obat secara bertahap dalam 6 hingga 8 siklus untuk mencapai efek samping yang dapat ditoleran (Arisanti *et al*., 2020).

Kemoterapi bekerja dengan menghentikan atau memperlambat pertumbuhan sel kanker yang tumbuh dan membelah dengan cepat. Namun hal ini juga dapat membahayakan sel-sel sehat yang membelah dengan cepat, seperti sel-sel yang melapisi mulut dan usus atau menyebabkan rambut tumbuh. Kerusakan sel-sel sehat dapat menyebabkan efek samping. Seringkali, efek samping membaik atau hilang setelah kemoterapi selesai (NCI, 2024). Berbeda dari terapi operasi dan radioterapi, kemoterapi adalah metode terapi sistemik terhadap kanker sistemik (misal leukimia, mieloma, limfoma, tumor trofoblas getasional dll) dan kanker dengan metastasis klinis ataupun subklinis. Pada kanker stadium lanjut lokal, kemoterapi sering menjadi satu-satunya pilihan metode terapi (Anwar *et al.,* 2013).

kemoterapi kanker telah beranjak dari sifat paliatif menuju terapi kuratif. Hingga saat ini kanker yang dapat disembuhkan kemoterapi meneapai 10 jenis lebih, atau 5% dari seluruh pasien kanker, menduduki 10% dari angka kematian abikat kanker tiap taun, termasuk kanker derajat keganasan tinggi seperti kanker trofoblastik, leukimia limfositik akut anak, kanker ovarium, dan leukimia.. Sebagian kanker lainnya, meskipun tidak dapat disembuhkan kemoterapi namun la survivalnya dapat diperpanjang (Anwar *et al.,* 2013).

### **2.9.2 Macam-Macam Kemoterapi**

* 1. Kemoterapi adjuvant

Kemoterapi adjuvant merupakan pengobatan tambahan setelah pengobatan primer (pembedahan).Tujuannya adalah untuk mengendalikan penyakit mokrometastasis yang mendasari nya sehingga mengurangi risiko kekambuhan dan metastasis jauh.Usia, ukuran tumor, karakteristik biologis tumor dan status kelenjar getah bening merupakan faktor yang menentukan pemberian kemoterapi (Arisanti *et al*., 2020).

Kemoterapi adjuvan adalah kemoterapi yang dikerjakan setelah operasi radikal. Pada dasarnya ini adalah bagian dari operasi kuratif. Karena banyak tumor pada waktu pra-operasi sudah memiliki mikro- metastasis di luar lingkup operasi, maka setelah lesi primer dieksisi, tumor tersisa akan tumbuh semakin pesat, kepekaan terhadap obat bertambah. Pada umumnya tumor bila volume semakin keeil, ratio pertumbuhan sernakin tinggi, terhadap kemoterapi semakin peka. Bila tumor mulai diterapi semakin dini, semakin sedikit muneul sel tahan obat. Oleh karena itu, terapi dini terhadap mikro-metastasis akan menyebabkan efentivitas meningkat, kemungkinan resistensi obat berkurang, peluang kesembuhan bertambah (Anwar *et al.,* 2013).

* 1. Kemoterapi Neoadjuvan

Kemoterapi neoadjuvant merupakan kemoterapi yang diberikan kepada pasien kanker yang keganasan tingkat tinggi belum pernah diobati secara lokasi dengan pembedahan atau terapi radiasi. Tujuan neoadjuvant ini untuk mengurangi ukuran tumor dan mengendalikan mokrometastasis dan neoadjuvant ini juga dapat memberikan informasi terhadap regimen kemoterapi(Arisanti *et al.,* 2020).

Kemoterapi neoadjuvan adalah kemoterapi yang dilakukan sebelum operasi atau radioterapi. Kanker terlokalisir tertentu hanya dengan operasi atau radioterapi sulit mencapai ketuntasan, jika berlebih dahulu kemoterapi 2-3 siklusdapat mengecilkan tumor, memperbaiki pasokan darah, berguna. bagi pelaksanaan operasi dan radioterapi selanjutnya. Pada waktu bersamaan dapat diamati respons tumor terhadap kemoterapi dan secara dini menterapi lesi metastatik subklinis yang mungkin terdapat. Karena kemoterapi adjuvan mungkin menghadapi resiko jika kemoterapi tidak efektif peluang operasi akan lenyap, maka harus memakai regimen kemoterapi dengan cukup bukti efektif untuk lesi stadium lanjut. Penelitian mutahir menunjukkan kemoterapi neoadjuvan meningkatkan peluang operatif untuk kanker kepala leher, kanker sel kecil paru, osteosarkoma, mengurangi pelaksanaan operasi yang membawa kecacatan pada kanker tertentu Oaring, kandung kemih, kanalis analis) memperbaiki kualitas hidup sebagian pasien (Anwar *et al.,* 2013).

* 1. Kemoterapi Paliatif

Kemoterafi paliatif ini digunakan pada stadium lanjut atau stadium IV untuk mengendalikan gejala akibat kanker.Tujan kemoterapi ini adalah untuk mempertahankan kualitas hidup yang baik, mengendalikan perkembangan tumor dan memperpanjang umur (Arisanti *et al.,* 2020).

Kebanyakan kanker dewasa ini seperti kanker bukan sel kecil paru, kanker hati, lambung, pankreas, kolon, dll. hasil kemoterapi masih kurang memuaskan. Untuk kanker seperti itu dalam stadium lanjut kemoterapi masih bersifat paliatif, hanya dapat berfperan mengurangi gejala, memperpanjang waktu survival. Dalam hal ini dokter harus mempetimbangkan keuntungan dan kerugian yang dibawa kemoterapi pada diri pasien, menghindari kemoterapi yang terlalu kuat hingga kualitas hidup pasien menurun at au memperparah perkembangan penyakitnya (Anwar *et al.,* 2013).

* 1. Kemoterapi Kuratif

Kemoterapi Kuratif digunakan pada tumor sensitive yang kurabel, misalnya pada leukimia limfosit akut, limfoma maligma, kanker testis, karsinoma sel kecil paru. Kemoterapi kuratif harus memakali formula kemoterapi kombinasi yang terdiri dari obat dengan mekanisme kerja berbeda, efek toksik berbeda dan masing-masing efektif bila digunakan sendiri, diberikan dengan banyak cara untuk setiap obat dalam formulasi yang diupayakan agar memakai dosis maksimum yang dapat ditoleransi tubuh dengan masa intervalnya dipendekkan supaya tercapai pembasmian total sel kanker dalam tubuh ( Arisanti*et al.,* 2013).

Terhadap tumor sensitif yang kurabel, misalleukimia limfositik akut, limfoma maligna, kanker testes, karsinoma sel kecil paru, dd dapat dilakukan kemoterapi kuratif. Skipper melalui penelitian atas galur tumor L1210 dari leukimia mencit menemukan efek obat terhadap sel tumor mengikuti aturan kinetika orde pertama yaitu dengan dosis tertentu obat antikanker dapat membunuh proporsi tertentu, bukan nilai konstan tertentu sel kanker (Anwar *et al.,* 2013).

Kemoterapi kuratif harus memakai formula kemoterapi kombinasi yang terdiri atas obat dengan mekanisme kerja berbeda, efek toksik berbeda dan masing-masing efektif bila digunakan tersendiri, diberikan dengan banyak siklus, untuk setiap obat dalam formula tersebut diupayakan memakai dosis maksimum yang dapat ditoleransi tubuh, masa interval sedapat mungkin diperpendek agar tereapai pembasmian total sel kanker dalam tubuh. Dewasa ini tidak sedikit kanker yang sudah memiliki beberapa formula kemoterapi kombinasi baku yang terbukti dalam praktek berefek terapi menonjol (Anwar *et al.,* 2013).

* 1. Kemoterapi Investigatif

Merupakan suatu uji klinis dengan regimen kemoterapi baru atau obat baru yang sedang diteliti.Menentukan obat baru dengan efektivitas tinggi dan toksisitas rendah (Anwar *et al.*, 2013).Penelitian harus memiliki tujuan yang jelas, rancangan pengujian yang baik, metode observasi dan penilaian yang rinci, dan perlu seeara ketat mengikuti prinsip etika kedokteran. Kini sudah terdapat aturan baku kendali mutu, disebut *good clinical practice* (GCP) (Anwar *et al.,* 2013).

### **2.9.3 Peranan Kemoterapi Dalam Terapi Kanker**

Terapi kanker ini terdiri dari operasi, radioterapi dan terapi biologis serta beberapa metode lain. Terapi operasi dan radioterapi ini menjadi kuratif kanker yang bersifat lokal.Operasi dan radioterapi sulit mengendalikannya.Terapi biologis merupakan metode terapi yang prospektif, tetapi efektivitasnya masih kurang sehingga belum dapat dipakai luas secara klinis (Anwar *et al.,* 2013).

Kemoterapi merupakan metode terapi sistemik terhadap kanker sistemik pada kanker stadium lanjut, kemoterapi sering menjadi satu-satunya pilihan terapi efektif.Kemoterapi kanker sudah berpindah dari sifat paliatif menjadi terapi kuratif. Meskipun ada kanker yang tidak bisa disembuhkan total dengan kemoterapi tetapi survivalnya dapat diperpanjang. Kanker jenis ini termasuk kanker payudara, kanker prostat, neuroblastoma, kanker kepalan leher, leher rahim dan lain-lain (Anwar *et al.,* 2013).

Kemoterapi dapat diberikan sebagai modalitas neoadjuvant pada stadium dini atau sebagai adjuvant setalah pembedahan atau operasi.Terapi adjuvant dapat diberikan pada paru non sel kecil stadium IIA, IIB dan IIIA.Pada kanker paru non sel kecil stadium lanjut, kemoterapi dapat diberikan dengan tujuan pengobatan jika kondisi pasien baik.Namun kegunaan kemoterapi ini terutama pada terapi paliatif pada pasien stadium lanjut.Ada beberapa jenis kemoterapi yang dapat diberikan.Lini pertama diberikan pada pasien yang tidak pernah menerima pengobatan kemoterapi sebelumnya.Kemoterapi ini terdiri dari kemoterapi berbasis platinum dan yang tidak mengandung platinum (obat generasi baru).Pilihan utama obat berbasis platinum adalah cisplatin, pilihan lainnya adalah karboplatin.Efek samping dari cisplatin paling sering ditemukan ialah toksisitas gastrointensinal (Indonesia P. D. P, 2017).

Pada pasien yang mengalami efek samping cisplatin ini dapat diberikan karboplatin. Kemoterapi ini dapat ditoleransi atau dapat diterima oleh pasien yang lanjut usia maupun dengan kombinasi yang berat. Efek samping karboplatin paling banyak dapat berupa hematotoksisitas. Obat kemoterapi lini pertama juga dapat diberikan atau yang paling sering digunakan adalah etopoised, paklitakxel dan vinorelbine, kombinasi cisplatin dengan gemsitabin memberikan angka kehidupan paling tinggi, namun respon paling baik adalah terhadap regimen cisplatin dengan paclitaxel. Komplikasi paling sering ditemukan adalah demam, neutropenia atau pendarahan akibat susprei sumsum tulang, hyponatremia atau hypomagnesemia, toksisitas ginjal dan neuropati perifer (Indonesia P. D. P, 2017).

Kemoterapi lini kedua diberikan kepada pasien yang pernah mendapat kemoterapi lini pertama namun tidak memberikan respon setelah 2 siklus, atau kanker paru non sel kecil yang menjadi lebih ganas setelah kemoterapi selesai.Obat kemoterapi untuk lini kedua adalah doksetaxel dan pemetrexed.Selain itu dapat diberikan juga obat kombinasi dari dua obat tidak berbasis platinum.Kemoterapi lini ketiga dan seterusnya sangat tergantung pada riwayat pengobatan sebelumnya (Indonesia P. D. P, 2017).

fungsi kemoterapi ini tergantung pada jenis kanker dan seberapa lanjut stadiumnya, kemoterapi dapat menyembuhkan atau mengendalikan kanker atau meringankan gejala yang disebabkan oleh kanker. Kemoterapi menyembuhkan kanker dengan menghancurkan sel-sel kanker hingga dokter tidak dapat lagi mendeteksinya di dalam tubuh dan tidak akan tumbuh kembali. Kemoterapi mengendalikan kanker dengan menghentikan penyebarannya, memperlambat pertumbuhannya, atau menghancurkan sel kanker yang telah menyebar ke bagian lain tubuh. Kemoterapi dapat meringankan gejala akibat kanker (disebut perawatan paliatif) dengan mengecilkan tumor yang menyebabkan rasa sakit atau tekanan (NCI, 2024).

## **2. 10 Daftar Obat Kemoterapi Kanker Paru**

a. Obat kemoterapi pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil atau *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC)

Obat yang dianggap dapat berperan aktif untuk jenis kanker ini adalah obat dengan respon objektif >15% diantaranya adriamisin, cisplatin, karboplatin, mitomisin-C, ifosfamid, paclitaxel, doksetaxel, gemsitabin dan obat lainnya.Pemberian obat secara kombinasi diharapkan dapat lebih memuaskan, baik dalam bentuk respon objektif yang lebih baik atau bahkan tercapainya respon komplet dan obat berbasis platinum sangat dianjurkan.Obat kemoterapi berbasis platinum merupakan obat berbahan dasar platinum yang digunakan untuk berbagai jenis kanker. Obat platinum diberikan melalui bolus injeksi intravena atau melalui infus intravena lambat dan saat berada dialiran darah, obat akan berikatan dengan albumin (Jusuf *et al.,* 2020). Jenis obat yang didapatkan di Indonesia antara lain, cisplatin, karboplatin, etopoised, siklofosfamid, metoterreksat, adriamisin, doksorubisin, paclitaxel, doksetaxel, dan gemsitabin.

**Tabel 2.3 Panduan obat kemoterapi NSCLC**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **No** | **Kombinasi** | **Dosis** | **Pemberian** |
| 1. | Cisplatin | 50-60 mg/m2 | Hari ke-1 |
| Etopoised | 100 mg/m2 | Hari ke-1 dan 3 |
| (Siklus 21-28 hari) |  |  |
| 2. | Karboplatin | AUC 5-5 | Hari ke-1 |
| Etopoisid | 100 mg/m2 | Hari ke-1 dan 3 |
| (Siklus 21-28 hari) |  |  |
| 3. | CAP II |  |  |
| * Siklofosfamid
 | 400 mg/m2 | Hari ke-1 |
| * Adriamisin
 | 40 mg/m2 | Hari ke-1 |
| * Cisplatin
 | 60 mg/m2 | Hari ke-1 |
| (Siklus 21-28 hari) |  |  |
| 4. | Paclitaxel | 175 mg/m2 | Hari ke-1 |
| Cisplatin | 60 mg/m2 | Hari ke-1 |
| (Siklus 21 hari) |  |  |
| 5. | Paclitaxel | 175 mg/m2 | Hari ke-1 |
| Karboplatin | AUC 5-6 | Hari ke-1 |
| (Siklus 21 hari) |  |  |
| 6. | Docetaxel | 175 mg/m2 | Hari ke-1 |
| Cisplatin | 60 mg/m2 | Hari ke-1 |
| (Siklus 21 hari) |  |  |
| 7. | Karboplatin | AUC 5-6 | Hari ke-1 |
| (Siklus 21 hari) |  |  |
| 8. | Gemsitabin | 125 mg/m2 | Hari ke-1 dan 8 |
| Cisplatin | 60 mg/m2 | Hari ke-1 |
| (Siklus 21 hari) |  |  |
| 9.  | Gemsitabin | 125 mg/m2 | Hari ke-1 dan 8 |
| Karboplatin | AUC 5-6 | Hari ke-1 |
| (Siklus 21 hari) |  |  |
| 10.  | CAMP |  |  |
| * Siklosfosfamid
 | 300 mg/m2 | Hari ke-1 dan 8 |
| * Adriamisin
 | 20 mg/m2 | Hari ke-1 dan 9 |
| * Metotreksat
 | 15 mg/m2 | Hari ke-1 dan 8 |
| * Prokarbazine
 | 100 mg/m2 | Hari ke-1 sampai 10 |
| (Siklus 28 hari) |  |  |

Dosis rekomendasi Pokja kanker PDPI dan UICC

b. Panduan Obat kemoterapi pada kanker Jenis Small Cell Lung Cancer

Karsinioma sel kecil merupakan penyakit sistemik pada waktu diagnosis pengobatannya dapat di tentukan.Penderita karsinoma jenis ini bila tidak diobati hanya tahan hidup 6-17 minggu.Tindakan pembedahan berpengaruh kecil pada angka kehidupan sipenderita kanker. Pada awal tahun 1960-an diketahui radioterapi memberikan hasil sedikit lebih baik didandingkan dengan pembedahan di tahun 1960-an juga terbukti bahwa kemoterapi dapat memperpanjang ketahanan hidup si penderita kanker. Pemberian kemoterapi tunggan memberikan 0-70%, sedangkan pemberian kombinasi Cr 20-70% (Jusuf *et al.,* 2020).

**Tabel 2.4 Panduan obat untuk kemoterapi SCLC**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **No.** | **Kombinasi** | **Dosis** | **Pemberian**  |
| 1. | CCNU | 70 mg/m2 | Setiap 6 minggu, oral |
| Siklofosfamid | 1500 mg/m2 | Setiap 3 minggu, IV |
| Metroreksat | 10 mg/m2 | Setiap 2x seminggu, Oral untuk 4-6 minggu |
| 2. | Siklofosfamid | 1500 mg/m2 | Hari ke-1, IV |
| Adriamisin  | 60 mg/m2 | Hari ke-1, IV |
| CP-16 | 125 mg/m2 | Hari ke-1 sampai 3, IV |
| Siklus 28 hari |  |  |
| 3. | Siklofosfamid | 750 mg/m2 | IV |
| Adriamin | 50 mg/m2 | IV |
| Vinkristin | 1,5 mg/m2 | IV |
| Siklus 21 hari |  |  |
| 4. | Siklofosfamid | 220 mg/m2  | Hari ke-1 sampai 3, Iv atau oral |
| VP-16 | 125 mg/m2 | Hari ke-1 sampai 3 Iv pelan |
| Vinkristin | 1,5 mg/m2 | Hari ke-1, IV |
| Metotreksat | 40 mg/m2 | Hari ke-1 IV |
| 5. | Karboplatin | AUC 5-6 | Hari ke-1 |
| Etopoised | 100 mg/m2 | Hari ke-1, 2 dan 3 |
| Siklus 21-28 hari |  |  |
| 6. | Cisplatin hari ke 1 | 50-60 mg/m2 | Hari ke-1 |
| Etopoised hari ke 1, 2, 3 | 100 mg/m2 | Hari ke- 1, 2 dan 3 |
| Siklus 21-28 hari |  |  |

Dosis rekomendasi Pokja kanker PDPI

## **2.11 Mekanisme Kerja Obat Kemoterapi Kanker Paru-paru**

**a. Cisplatin**

Mekanisme kerja cisplatin dimediasi oleh interaksi cisplatin dengan DNA untuk membentuk DNA addukt. Prinsip kerjanya melibatkan pemberian sitotoksisitasnya pada sel kanker melalui pembentukan DNA addukt yang mencakup ikatan silang DNA cisplatin mono- inter, dan intrastrand yang menghentikan siklus sel pada fase S, G1 atau G2-M sehingga menginduksi apoptosis. 3 Hal ini karena cisplatin menyebabkan terhentinya sel pada fase G2, S atau G1 dari siklus sel dalam upaya untuk memperbaiki kerusakan. DNA addukt primer adalah ikatan silang addukt intrastrand yang bertanggung jawab untuk aktivasi apoptosis (Aldosarry Sara A, 2019)

Hal ini mengakibatkan kegagalan perbaikan yang memadai yang mengakibatkan mitosis sel yang menyimpang diikuti oleh apoptosis. Siddik mendefinisikan apoptosis sebagai serangkaian kematian sel kanker yang diprogram oleh pembentukan DNA addukt. 6 Gangguan replikasi DNA sel kanker yang dihasilkan bertanggung jawab atas kematian sel yang berkembang biak paling cepat yang bersifat karsinogenik. 5 Oleh karena itu, apoptosis melibatkan berbagai jalur yang bertemu pada satu fase nonreversibel di mana nuklease dan protease mencerna sel yang hancur (Aldosarry Sara A, 2019)

**b. Docetaxel**

Mekanisme kerja docetaxeladalah menghambat dinamika *mikrotubulus* yang membentuk *polimerisasi mikrotubulus* dan menghambat *depolimerisasi* dan menghasilkan penghentian siklus sel pada fase G2 dan M sehingga menyebabkan kematian sel kanker. *Docetaxel* maupun *paclitaxel* memiliki struktur kimia yang mirip, berikatan dengan *tubulin, meningkatkan stabilisasi mikrotubulus* dan menghambat siklus sel G2 dan siklus M (EMA Europa, 2023).

**c. Gefitinib**

Gefitinib meruopakan obat penghambat protein tirosin kinase. Gefitinib memblokir enzim spesifik yang dikenal sebagai tirosin kinase. Enzim ini dapat ditemukan di permukaan sel kanker, seperti EGFR di permukaan sel kanker paru-paru sel non-kecil. EGFR terlibat dalam pertumbuhan dan penyebaran sel kanker. Dengan memblokir EGFR gefitinib membantu memperlambat pertumbuhan dan penyebaran kanker. Gefitinib hanya bekerja pada sel kanker paru-paru non-sel kecil yang memiliki mutasi pada EGFR (EMA Europa, 2023).

Pada penderita kanker paru NSCLC dengan stadium lanjut dengan EGFR positif. Agen EGFR-TKIs generasi pertama terdiri dari gefitinib dan erlotinib, sedangkan EGFR-TKIs generasi kedua adalah afatinib. Ketiga obat ini diberikan secara oral dan memiliki mekanisme kerja yang relatif sama, yaitu menghambat fosforilasi dan aktivitas tirosin kinase dengan cara berkompetisi untuk berikatan pada ATP EGFR. Mekanisme kerja obat gefitinib adalah dengan menghambat kerja EGFR tirosin kinase dengan mengikat ATP untuk berikatan dengan domain intraseluler EGFR tirosin kinase katalitik sehingga menghambat proliferasi sel kanker dan menghambat angiogenesis tumor. Contoh merk dagang obat gefitinib yang biasa diperjual belikan antara lain; Actagef, Gefinib, Gefitero, Gefiza, Genessa, Iressa, Iretinib (Kusumawardhani *et al.,* 2022).

**d. Giotrif**

Giotrif merupakan kelompok agen antineoplastik dan inhibitor protein kinase. Giotrif adalah Pemblokir keluarga ErbB yang ampuh dan selektif serta tidak dapat diubah. Giotrif secara kovalen mengikat dan memblokir sinyal dari semua homo dan heterodimer yang dibentuk oleh anggota keluarga ErbB EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 dan ErbB4 secara ireversibel (BPOM, 2020). Obat ini bekerja dengan menargetkan dan memblokir tirosin kinase reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR). Pada beberapa kanker, reseptor ini terlalu aktif, menyebabkan sel tumbuh dan membelah terlalu cepat. Dengan menghambat EGFR, aftatinib mencegah pertumbuhan sel yang tidak terkendali yang berkontribusi terhadap pertumbuhan tumor. Tim onkologi Anda akan menguji tumor Anda untuk mengetahui kelainan ini, yang harus ada agar dapat menerima pengobatan (J Klinil Oncol, 2023).

**e. Paclitaxel**

Paclitaxel termasuk dalam kelompok obat kanker yang dikenal sebagai taxanes. Paclitaxel memblokir tahap pembelahan sel di mana kerangka internal sel dibongkar untuk memungkinkan sel membelah. Dengan menjaga struktur ini tetap utuh, sel-sel tidak dapat membelah dan akhirnya mati. Paclitaxel juga mempengaruhi sel-sel non-kanker seperti darah dan sel-sel saraf yang dapat menyebabkan efek samping. Paclitaxel telah tersedia sebagai obat kanker sejak 1993. Pactitaxel melekat pada protein manusia yang disebut albumin dalam partikel kecil yang dikenal sebagai partikel nano yang memudahkan untuk menyiapkan suspensi paclitaxel yang dapat dimasukkan ke dalam vena (EMA Europa, 2023).

**f. Pemetrexed**

pemetrexed adalah obat sitotoksik yang membunuh sel yang membelah seperti sel kanker yang termasuk dalam kelompok antimetabolit. Di dalam tubuh pemetrexed diubah menjadi bentuk aktif yang memblokir aktivitas enzim yang terlibat dalam memproduksi nukleotida (blok pembangun DNA dan RNA, bahan genetik sel). Akibatnya bentuk aktif pemetrexed memperlambat pembentukan DNA dan RNA dan mencegah sel membelah. Pemetrexed diubah menjadi bentuk aktifnya lebih mudah dalam sel kanker daripada sel normal, yang mengarah ke tingkat bentuk aktif obat yang lebih tinggi dan durasi aksi yang lebih lama dalam sel kanker. Ini memperlambat pembelahan sel kanker, sementara sel normal hanya sedikit terpengaruh (EMA Europa, 2023).

**g. Karboplatin**

Karboplatin adalah salah satu kelompok obat yang disebut agen alkilasi, yang merupakan jenis kemoterapi. Karboplatin bekerja dengan menempel pada salah satu sel kanker DNA Buka item glosariumuntaian. DNA adalah kode genetik yang terdapat dalam inti semua sel hewan dan tumbuhan. DNA mengendalikan semua yang dilakukan sel. Sel tidak dapat tumbuh dan membelah menjadi 2 sel baru. Kemoterapi membunuh sel-sel yang sedang membelah menjadi 2 sel baru. Kemoterapi merusak gen-gen di dalam nukleus.

Obat kemoterapi yang berbeda akan melakukan hal ini dengan cara yang berbeda. Obat-obatan tersebut mungkin: merusak bagian pusat kontrol sel yang membuatnya membelah mengganggu proses kimia yang terlibat dalam pembelahan sel merusak sel saat mereka membuat salinan semua gen mereka sebelum mereka membelah merusak sel pada titik pembelahan. Sel kanker membelah lebih sering daripada sel normal lainnya. Jadi kemoterapi lebih mungkin membunuh sel kanker. Kemoterapi lebih kecil kemungkinannya merusak sel yang sedang beristirahat, seperti sel normal lainnya (*Cancer Research,* 2024)

**h. Vinorelbin**

Mekanisme aksi vinorelbin adalah antineoplastik sitostatik dari kelompok alkaloid vinca. Target molekuler dari aktivitasnya adalah keseimbangan dinamis tubulin/mikrotubulus. Vinorelbine menghambat polimerisasi tubulin. Ia bekerja secara istimewa pada mikrotubulus mitosis dan mempengaruhi mikrotubulus aksonal hanya pada konsentrasi tinggi. Efek pada spiralisasi tubulin lebih rendah dibandingkan dengan vincristine. Vinorelbine memblokir mitosis pada fase G2+M dan menginduksi kematian sel pada interfase atau mitosis berikutnya (BPOM, 2021).

## **2.12 Efek Samping Obat Kemoterapi Kanker Paru-paru**

Efek samping berbeda dengan efek toksik yang terjadi pada dosis tinggi, efek samping terjadi karena dosis terapi. Tingkat kejadian efek samping ini beragam antara satu obat dengan yang lain. Efek samping dapat dialami oleh setiap orang yang memiliki kepekaan dan kemampuan dalam mengatasi efek samping ini berbeda-beda.Efek samping ini dapat lebih besar dibandingkan efek terapinya terapi efek samping juga tidak selamanya merugikan, pada kondisi tertentu efek samping ini bisa dimanfaatkan (Nuryati, 2017).

Efek samping merupakan efek fisiologi yang berkaitan dengan efek obat yang tidak diinginkan.Semua obat mempunyai efek samping baik yang diinginkan maupun yang merugikan.Dengan dosis tepat juga dapat memberi efek samping yang dapat diketahui sebelumnya.Efek samping diakibatkan oleh kurangnya spesifikasi obat.Dalam bidang kesehatan efek samping mungkin diinginkan seperti pengunaan obat tidur (Nuryati, 2017).

Istilah efek samping dan reaksi yang dapat merugikan kadang digunakan bergantian.Reaksi yang merugikan merupakan batasan efek samping yang tidak diinginkan (yang tidak diharapkan terjadi pada dosis normal) dari obat-obat yang mengakibatkan efek samping yang ringan sampai berat.Efek samping ini terjadi karena daya interaksi antar molekul obat dengan tempat terjadinya. Ketika obat bekerja pada tubuh, obat tidak selalu bekerja pada daerah dan obat dapat bekerja pada suatu reseptor tertentu yang terdistribusi luas pada jaringan tubuh jika interaksi inti terjadi maka akan menimbulkan efek lain yang tidak diinginkan (Nuryati, 2017).

Faktor-faktor yang mendorong terjadinya efek samping:

* + - * 1. Faktor pasien, merupakan suatu faktor instrinsik yang berasal dari pasien, seperti umur, faktor genetic dan penyakit yang diderita
				2. Faktor instrinsik dari obat
				3. Pemeliharaan obat, setiap obat memiliki mekanisme kerja yang berbeda tempat kerja berbeda dan efek samping berbeda
				4. Jangka waktu penggunaan, efek samping obat dapat timbul jika dikonsumsi dalam jangka waktu lama
				5. Interaksi obat, interaksi obat merupakan salah satu penyebab efek samping (Nuryati, 2017).

Efek samping terjadi dengan bermacam-macam, mulai dari efek samping ringan seperti mengantuk, mual, alergi, pusing dan lain-lain.Bahkan yang berat seperti syok anafilasik, gangguan cerna, gangguan pada darah, gangguan pernapasan dan sebagainya. Efek samping tidak boleh diabaikan karena dapat menyebabkan dampak negatif, ketidak nyamanan pasien sehingga dapat mengakibatkan kegagalan pengobatan dan dapat menimbulkan keluhan lain serta mempengaruhi psikologi penderita yang menyeyebabkan menurunnya kepatuhan (Nuryati, 2017).

Beberapa efek samping selama pemberian kemoterapi adalah kerontokan rambut bahkan pasien yang menjalankan kemoterapi bisa sampai botak, gangguan pada sumsum tulang belakang karna berkurangnya kadar hemoglobin, trombosit dan sel darah putih membuat tubuh menjadi lemah, merasa lelah, sesak napas, mudah mengalami pendarahan dan mudah terinfeksi sehingga membuat kulit membiru atau menghitam dan pada tenggorokan terasa kering, serta gatal-gatal pada mulut dan tenggorokan terdapat sariawan dan sulit menelan, adanya mual dan muntah, nyeri pada perut saluran pencernaan, produksi hormon terganggu sehingga menurunkan nafsu seks dan kesuburan. Berat ringannya efek dari kemoterapi ini tergantung pada jenis obat kemoterapi yang digunakan, kondisi tubuh pasien, serta psikis pasien (Parasian *et al*., 2023).

Obat kemoterapi juga memiliki efek terhadap penurunan nafsu makan yang menyebabkan asupan energi dan protein pasien kanker berkurang saat menjalani kemoterapi.Kebutuhan energi dan protein yang tidak terpenuhi menyebabkan resiko terjadinya hiperkatabolisme sehingga meningkatkan resiko masalah gizi.Hal ini mempengaruhi kualitas hidup pasien.Pemberian kemoterapi ini juga dapat menimbulkan efek yang memperburuk status fungsional pasien.Status fungsional ini merupakan suatu kemampuan dalam melakukan tugas sehari-hari yang termasuk seperti pekerjaan, perawatan diri, pemeliharaan keluarga dan peran sosial dan hal ini dapat membuat kualitas hidup pasien menurun (Parasian *et al*., 2023).

**a. Obat Kemoterapi dan Efek Sampingnya**

Terapi obat yang disebut dengan terapi sistematik, terapi obat dapat menyebar keseluruh tubuh untuk dapat mengobati sel-sel kanker.Terapi obat ini sangat bermanfaat untuk kanker yang sudah menyebar atau bermetastasis.Jenis terapi obat teridiri dari kemoterapi, imunoterapi dan terapi tertarget. Pemberian terapi obat ini pastinya memiliki efek sampimg, seperti hal nya kemoterapi (Council, 2022)

 Kemoterapi ini bekerja pada sel-sel yang membelah cepat.Efek samping ini terjadi ketika obat kemoterapi merusak sel normal (Council, 2022). Efek samping yang mungkin terjadi bervariasi, tergantung obat yang digunakan dan berapa dosis, tetapi pada umumnya efek samping ini dapat diobati dengan pemberian obat lain. Pasien yang menerima obat kombinasi biasanya mengalami efek samping yang lebih berat dibandingkan yang menggunakan obat tunggal.Efek samping kemoterapi yang sering terjadi seperti mual, muntah, anemia, sariawan, rambut rontok dan sembelit (Council, 2022).Berikit efek Samping kemoterapi berdasarkan European Society for Medical Oncology (ESMO), 2019, *Interaction Checher, 2024* dan *Metscape, 2024.* Pada tabel obat kemoterapi dan efek samping dibawah dapat kita lihat persamaan dan perbedaan dari berbagai referensi untuk membuktikan bahwa kebenaran efek samping obat kemoterapi kanker paru-paru.

**Tabel 2.5 Obat kemoterapi dan efek samping berdasarkan beberapa referensi**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Obat** | **Efek samping yang sama** | **Perbedaan efek samping** |
| **ESMO** | ***Interaction Checker*** | ***Medscape*** |
| Cisplatin | Mual, muntah, neuropati periper, lelah, diare, gangguan kardiovaskular, masalah ginjal, gangguan penglihatan dan pendengaran, anemia | Anoreksia, neutropenia, trombosit meningkat, kesuburan menurun, titinus, trombopenia | Pusing, bibir dan kuku pucat, sesak napas, susah BAK, batuk | Alopesia, anafilaksis, mengi, hipotensi |
| Docetaxel | Diare, alopecia, anemia, mual, muntah, neutropenia, hipersensitivitas, trombositopenia, neutropati perifer, kelelahan, stomatitis | Anoreksia, edema | Nyeri disekitar suntikan, sembelit, infeksi, sesak napas, mata merah dan berair, lemas, bengkak ditangan kaki dan wajah, nyeri otot sendi | Leukopenia, demam, infeksi, neutropati sensorik, myalgia, antralgia |
| Giotrif | Diare, stomatitis, mual, muntah, nafsu makan menurun | Epitaksis  | Batuk, demam, sulit nafas, reaksi pada daerah suntikan, mata sakit, dan gangguan jantung | Ruam, stomatitis, BB turun |

**Tabel 2.5 (lanjutan)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Paclitaxel  | Alopesia, anemia, diare, leukopenia, trombositopenia, mual, muntah, neutropenia, hipersensitivit, neutropati perifer, myalgia, mucositis, hipotensi | Artralgia, gangguan kuku | Sakit perut parah, pilek, sakit, tenggorokan, mati rasa, sulit BAK, batuk berlendir, nyeri dada, sesak napas, detak jantung cepat, sakit kepala, penglihatan kabur, kejang, pucat, sel darah putih rendah, sariawan, batuk | Infeksi oportunistik, gangguan ginjal, dehidrasi,  |
| Pemetrexed  | Mual, muntah, anemia, kelelahan, diare, neutropenia, anoreksia, stomatitis, faringitis, ruam, demam |  | Masalah ginjal, sesak napas, masalah paru, batuk, sel darah rendah, menggigil, sariawan, luka kulit, pucat, memar pada tangan dan kaki, pusing, rasa terbakar saat BAK | Trombositopenia, sembelit, alopecia, infeksi, nyeri dada, gagal ginjal |
| Gefitinib  | Diare, reaksi kulit | Anoreksia, astenia, perubahan fungsi hati | Bengkak pada wajah, lengan tangan, tungkai bawah dan kaki, mata terasa terbakar, kering atau gatal, sulit napas | Nafsu makan menurun, muntah, konjungtivitas, batuk, sembelit, demam, mual, nyeri, sakit tenggorokan |

**Tabel 2.5 (lanjutan)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Karboplatin | Anemia, neutropenia, trombositopenia, kelelahan, mual, muntah, gangguan penglihatan | Konstipasi, toksisitas ginjal, toksisistas hati | Nyeri sekitar suntikan, batuk, demam, nyeri punggung, mati rasa, sulit BAK, ruam, lemah, mengi, luka padqa mulut dan bibir | Leukopenia, kehilangan magnesium, alopecia, astenia, neuropati perifer, hipersensitivitas, dehidrasi |
| Vinorelbine  | Alopecia, anemia, mual, muntah, hipersensitivitas, sembelit, ruam, sesak napas | Esofaringitis, gangguan saraf, konstivasi, neutropenia, stomatitis | Gusi berdarah, nyeri, ruam, infeksi peradangan darah dalam urin, memar, kesemutan, nyeri punggung, nyeri otot, pucat, bersin, sakit perut, sakit tenggorokan, batuk, nyeri dada, pusing, demam, kehilangan selera makan, sesak dada | Leukopenia, granulositopenia, astenia, kelelahan, neuropati perifer, anoreksia, stomatitis |

(ESMO, 2019, *Medscap,* 2024 *and Interaction Checher,* 2024)

Penyajian dari ketiga referensi obat dan efek samping kemoterapi diatas bertujuan untuk dapat membandingkan efek samping akibat dari penggunaan obat kemoterapi dan melihat efek samping yang terjadi dari European Society for Medical Oncology (ESMO) serta rangkuman dari berbagai jurnal yang dituangkan dalam *medscape* dan *Interaction Checher* sehingga mempermudah untuk penyesuaian hasil efek samping yang dialami oleh pasien kanker paru-paru di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

**b. Obat Terapi Target, Terapi Antiangiogenik dan Efek sampingnya**

Terapi yang ditargetkan merupakan jenis pengobatan yang menyerang sel spesifik kanker, yang dikenal sebagai target molekuler untuk menghentikan pertumbuhan dan penyebaran kanker. Terapi target merupakan pengobatan yang bertujuan untuk menghalangi sinyal agar sel kanker tidak tumbuh. Obat-obat ini akan bekerja jika kanker mengandung gen tertentu yang ditargetkan (Council, 2022).

Efek samping yang umum pada pasien yang menjalani terapi target atau terapi target atau terapi antiangiogenik adalah efek samping pada sistem pencernaan misalnya diare, mual, muntah, gangguan kulit seperti ruam, kulit, kering, perubahan, kuku, perubahan warna dan hipertensi dan untuk efek samping ini dapat ditangani dan dicegah (ESMO, 2019).

**Tabel 2.6 Obat terapi target dan terapi antiangiogenik dan efek sampingnya berdasarkan ESMO**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **No.**  | **Terapi** | **Kemungkinan efek samping** |
| 1.  | Afatinib (Giotrif SPC, 2018) | Diare, epistaksis, kelainan kuku, mual, muntah, penurunan nafsu makan, reaksi pada kulit, stomatitis |
| 2.  | Alectinib (Alecensa SPC, 2018) | Edema, konstipasi, myalgia, mual |
| 3.  | Bevacizumab (Avastin SPC, 2018) | Anoreksia, artralgia, diare, dispnea, gangguan bicara, gangguan pengecapan, gangguan pendarahan, hipertensi, kelelahan, komplikasi penyembuhan, luka, konstipasi, leukopenia, mata berair, mual, muntah, neuropati perifer, neutropenia, nyeri kepala, reaksi pada kulit, rhinitis, stomatitis, trombositopenia |
| 4.  | Cefitinib (Zykadia SPC, 2018) | Anemia, diare, dyspepsia, gangguan asam lambung, disfagia, kelelahan, konstipasi, mual, muntah, penurunan nafsu makan, perubahan fungsi hati, ruam |

**Tabel 2.6 (lanjutan)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 5. | Crizotinib (Xakori SPC, 2018) | Anemia, bradikardia, diare, edema, gangguan pengecapan, gangguan penglihatan, kelelahan, konstipasi, leukopenia, mual, muntah, neutropenia, perubahan fungsi hati, pusing ruam |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 6.  | Debrafenib (Tafinlar SPC, 2018) | Artralgia, astenia, batuk, demam, diare, edema, gatal, gejala flu, hipertensi, kejang, otot, kelelahan, konstipasi, kulit kering, menggigil, myalgia, mual, muntah, nedofaringitis, nyeri kepala, nyeri perut, nyeri tungkai, penurunan nafsu makan, pendarahan, perubahan fungsi hati, pusing, ruam |
| 7. | Erlotinib (Tarceva SPC, 2018) | Anoreksia, batuk, diare, dispnea, kelelahan, konjungtivitas, mata kering, mual, muntah, peningkatan risiko infeksi, ruam, stomatitis |
| 8.  | Gefitinib (Iressa SPC, 2018) | Anoreksia, astenia, diare, perubahan fungsi hati, reaksi fungsi kulit  |
| 9.  | Nintedanib (Iressa SPC, 2018)  | Diare, mual, mucositis, muntah, neuropati perifer, neutropenia, perubahan fungsi Iati, ruam, stomatitis |
| 10.  | Osimettinib (Tagrisso SPC, 2018) | Diare, keleinan kuku, leukopenia, neutropenia, reaksi kulit, stomatitis, trombositopenia |
| 11.  | Ramucirumab (Cyramza SPC, 2018) | Edema, epistaksis, hipertensi, kelmahan, neutropenia, stomatitis, trombositoprnia |
| 12.  | Trametinib (Mekanist SPC, 2018) | Artralgia, astenia, batuk, demam, diare, edema, gatal, flu, hipertensi, kejang otot, kelalahan, konstipasi, kulit kering, menggigil, melgia, mual, muntah, nasofaringitis, nyeri kepala, nyeri perut, nyeri tungkai, ruam |

(ESMO, 2019)

**c. Obat Imunoterapi dan Efek Sampingnya**

Imunoterapi merupakan jenis pengobatan yang menggunakan sistem kekebalan tubuh untuk melawan sel kanker. Obat kemoterapi ini dikenal sebagai penghambat pos pemeriksaan memblokir protein, seperti PD-L 1, yang menghambat atau menghentikan sel kekebalan dan menghancurkan sel kanker. Setelah protein diblokir, sel-sel kekebalan tubuh berpotensi mengenali dan menyerang kanker paru-paru.Obat kemoterapi dan imunoterapi dapat digunakan sebagai obat kombinasi untuk membunuh sel kanker (Council, 2022).

 Imunoterapi digunakan sebagai obat tunggal maupun kombinasi sebagai pengobatan paliatif atau setelah kemotadiasi dan imunoterapi ini juga dapat diberikan pada kanker NSCLC tahap awal, baik sebelum atau sesudah melakukan operasi (Council, 2022).Efek samping biasanya reaksi pada kulit seperti ruam, gatal dan mengganggu sistem pencernaan seperti diare, mual (ESMO, 2019).

**Tabel 2.7 Obat Imunoterapi dan efek sampingnya berdasarkan ESMO**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **No.**  | **Terapi** | **Kemungkinan Efek Samping** |
| 1.  | Atezolimab (Tecentriq SPC, 2018) | Antralgia, astenia, batuk, demam, diare, dispnea, gatal, infeksi saluran kemih, kelelahan, mual, muntah, nyeri punggung, penurunan nafsu, makan, ruam |
| 2.  | Dulvalumab (Imfinzi SPC, 2018) | Batuk, demam, diare, gatal, hipotiroidisme, infeksi, saluran nafas atas, nyeri perut, pneumonia, ruam |
| 3.  | Nivolumab (Opdivo SPC, 2018) | Anemia, diare, gatal, kelelahan, leukopenia, limfopenia, mual, neutropenia, perubahan kadar mineral dan garam, hiperkalemia, hiperkalsemia, hipokalemia, hipomagnesia, hyponatremia, ruam, trombositopenia |
| 4.  | Pembrolizumab (Keytruda SPC, 2018) | Artralgia, diare, gatal, kelelahan, mual, ruam |

## (ESMO, 2019)

## **2.13 Pemantauan dan Pelaporan Efek Samping Obat (ESO)**

**2.13.1 Pemantauan Efek Samping Obat**

Monitoring efek samping obat di Indonesia masih bersifat sukarelawan *(Voluntary reporting)* dengan menggunakan formulir pelaporan ESO berwarna kuning, yang dikenal sebagai form kuning. Monitoring tersebut dilakukan terhadap seluruh obat beredar dan digunakan dalam pelayanan kesehatan di Indonesia. Aktifitas monitoring ESO dan juga pelaporannya oleh sejawat tenaga kesehatan sebagai *healthcare provider* merupakan suatu *tool* yang dapat digunakan untuk mendeteksi kemungkinan terjadinya efek samping obat yang serius dan jarang terjadi (BPOM, 2012).

**2.13.2 Pelaporan Efek Samping Obat**

Efek samping obat dilaporkan oleh tenaga kesehatat seperti dari dokter, dokter spesialis, dokter gigi, apoteker, bidan, perawat dan tenaga kesehatan lainnya. Setiap terjadi kejadian yang dicurigai sebagai efek samping obat perlu dilaporkan, baik efek samping yang belum diketahui hubungan kausalnya maupun yang sudah pasti merupakan suatu efek samping obat (BPOM, 2012). Informasi efek samping obat yang hendak dilaporkan diisikan ke dalam formulir pelaporan efek samping obat atau ESO yang tersedia. Dalam penyiapan pelaporan ESO sejawat tenaga kesehatan dapat menggali melengkapan informasi lain yang dibutuhkan dalam pelaporan dapat diperoleh dari catatan medis pasien (BPOM, 2012). Informasi yang diperlukan dalam pelaporan suatu ESO dengan menggunakan formulir kuning adalah sebagai berikut:

a. Kode sumber data: diisi oleh badan POM

b. Informasi tentang penderita: nama, umur, suku, berat badan, pekerjaan, jenis kelamin, penyakit utama, kesudahan penyakit utama, penyakit kondisi lain

c. Infromasi tentang ESO: bentuk manifestasi, atau ESO, tanggal mulai terjadi ESO, Kesudahan ESO, ESO, riwayat ESO yang pernah dialami

d. Obat: nama obat, bentuk sedikian, beri tanda X untuk obat yang dicurigai, cara pemberian obat, dosis atau waktu pemberian obat, tanggal mulai dan tanggal terakhir menggunakan obat, indikasi penggunaan, keterangan tambahan, data laboratorium, informasi pelapor (BPOM, 2022)