**BAB II**

**TINJAUAN PUSTAKA**

1. **Kanker Paru**
2. **Pengertian kanker paru**

Kanker adalah penyakit yang disebabkan rusaknya mekanisme pengaturan dasar perilaku sel, khususnya mekanisme pertumbuhan dan diferensiasi sel. Kanker merupakan pertumbuhan sel abnormal yang disebabkan karena adanya berbagai faktor yang merubah ekspresi gen dan menimbulkan disregulasi antara poliferasi sel serta kematian sel. Poliferasi sel yang tidak terkontrol berkembang menjadi populasi sel yang menginvansi jaringan dan bermetastase ke organ lain (Hong dan Zu, 2013 dalam Wardhani, 2017).

Sel-sel kanker tumbuh autonom tidak terkendali, kemudian menginvasi jaringan organ di sekitarnya yang berakibat fungsi organ tersebut terganggu (Hanahan dan Weinberg, 2000 dalam Wardhani, 2017). Subpopulasi kecil sel di dalam tumor dapat digambarkan sebagai *steam cells* (sel-sel induk tumor). Sel-sel ini mempunyai kemampuan untuk mengalami poliferasi ulang serta melakukan migrasi ke lokasi-lokasi yang jauh di dalam tubuh untuk mengkolonisasi berbagai organ yang disebut metastasis. Sel-sel induk tumor yang demikian ini dapat mengekspresi kemampuan klonogenik atau kemampuan membentuk koloni. Sel-sel induk tumor ini sering mengalami abnormalitas kromosom. Abnormalitas-abnormalitas kuantitatif dalam berbagai bentuk jalur metabolisme dan komponen-komponen sel menyertai perkembagan neoplasma (Katzung, 2004).

Kanker paru adalah semua penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru sendiri (primer). Kanker paru primer dalam pengertian klinik yang dimaksud adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus (karsinoma bronkus = *bronchogenic carcinoma*) (KPKN, 2017). Insiden puncak kanker paru terjadi pada usia antara 55 hingga 65 tahun. Prognosis kanker paru buruk, angka kesintasan 5 tahun untuk semua stadium kanker paru yang digabungkan adalah sekitar 14% dan pasien dengan penyakit terbatas di paru memiliki angka kesintasan 5 tahun hanya sekitar 45% (Kumar dkk, 2007).

1. **Etiologi kanker paru**

Etiologi merupakan beberapa hal yang dapat menyebabkan dan memperbesar kemungkinan pasien menderita kanker paru. Menurut Otto (2003) etiologi terjadinya kanker paru meliputi:

1. Merokok

Mortalitas kanker paru pada orang yang merokok dua bungkus per-hari selama sepuluh tahun adalah 15 sampai 25 kali lebih banyak dibandingkan dengan nonperokok. Periode laten antara permulaan merokok dan terjadinya kanker paru adalah 15 sampai 20 tahun. Kematian akibat kanker paru diperkirakan 85% disebabkan karena merokok. Hal tersebut dilanjutkan oleh Kumar dkk. (2007) bahwa seseorang yang telah berhenti merokok menurunkan risiko terjadinya kanker paru seiring dengan waktu, akantetapi risiko tersebut tidak pernah kembali ke level dasar. Perubahan genetik yang menyebabkan kanker paru dapat menetap selama bertahun-tahun di epitel bronkus bekas perokok. Menurut Hernowo (2012) bahan kimia yang spesifik dari asap rokok antara lain polisiklik aromatik hidrokarbon seperti benzo(a)pyrene dengan promotornya derivate phenol dan N-nitrosamin 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1 yang merupakan karsinogen yang paling poten.

1. Genetik

Kanker paru dapat diakibatkan oleh genetik atau turunan. Gen yang mengalami mutase dapat diturunkan dari orang tua kepada anaknya, risiko tersebut semakin meningkat seiring dengan semakin meningkat paparan tubuh tehadap karsinogen. Apabila terdapat anggota keluarga dengan kanker paru, risiko meningkat menjadi dua kali lipat Mustafa dkk. (2016).

1. Industri

Pajanan industri terhadap beberapa agen berikut dapat menyebabkan seseorang mendapat risiko kanker paru, meliputi: gas mustard, radon, asbestos, radioisotope, hidrokarbon aromatik, polisiklik (minyak mentah, batu bara, produk pembakaran material organik), nikel, krom, haloeter, biji besi, arsen inorganik, debu kayu, dan minyak isopropi. Menurut Alsagaff (1995) akibat pejanan industri terlihat apabila penderita telah berkerja selama 15-20 tahun dan apabila pekerja yang merokok akan meningkatkan risiko yang telah ada sebagai akibat pejanan industri.

1. **Patofisiologi kanker paru**

Menurut Price dan Wilson (2006) kanker paru dibagi menjadi dua, yaitu kanker paru sel kecil (*Small Cell Lung Cancer*, SCLC) dan kanker paru sel tidak kecil (*non-small cell lung cancer,* NSCLC) untuk menentukan terapi. Terapi SCLC ditangani dengan kemoterapi, sedangkan NSCLC saat didiagnosis terlokalisasi, maka dilakukan pembedahan. Jenis kanker paru sebagai berikut:

1. Karsinoma sel kecil menyerupai biji oat, sehingga disebut *karsinoma oat*. Karsinoma sel kecil cenderung di tengah sekitar percabangan *bronki*. Karsinoma sel kecil memiliki waktu pembelahan cepat dengan prognosis terburuk daripada jenis kanker paru yang lain.
2. Karsinoma sel tidak kecil memiliki empat jenis, antara lain:
3. Karsinoma sel skuamosa (epidermoid) merupakan tipe histologi kanker paru yang berasal dari permukaan epitel bronkus. Perubahan epitel termasuk metaplasia atau dysplasia akibat merokok jangka panjang. Karsinoma sel skuamosa terletak sentral di sekitar hilus dan menonjol ke dalam bronki besar. Karsinoma sel skuamosa cenderung menyebar ke kelenjar getah bening hilus, dinding dada, dan mediastinum. Karsinoma sel skuamosa disertai batuk dan hemoptisis akibat iritasi atau ulseri, pneumonia, dan pembentukan abses akibat obstruksi dan infeksi sekunder. Tumor ini tidak cepat dalam bermetastasis.
4. Adenokarsinoma memiliki susunan seluler menyerupai kelenjar bronkus dan dapat mengandung mukus. Tumor ini timbul di bagian perifer segmen bronkus. Lesi meluas ke pembuluh darah dan limfe pada stadium dini dan bermetastasis sebelum lesi primer menyebabkan gejala.
5. Karsinoma sel bronkial alveolar berasal dari epitel alveolus atau bronkial terminalis. Neoplasma ini menyerupai pneumonia lobaris secara makroskopis dan tampak kelompok-kelompok alveolus yang dibatasi oleh sel-sel jernih penghasil mukus, dan terdapat banyak sputum mucoid. Prognosis tumor ini buruk kecuali dilakukan pembedahan pada saat stadium dini.
6. Karsinoma sel besar dalah sel-sel ganas yang besar dan berdiferensiasi buruk dengan sitoplasma yang besar dengan ukuran inti bermacam-macam. Tumor ini cenderung tumbuh cepat dengan penyebaran ekstensif dan cepat ke tempat yang jauh.
7. **Gejala kanker paru**

Kanker paru adalah salah satu jenis penyakit paru yang memerlukan penanganan dan tindakan yang cepat dan terarah. Penemuan kanker paru pada stadium dini akan memungkinkan penderita memperoleh kualitas hidup yang lebih baik dalam perjalanan penyakitnya meskipun tidak dapat menyembuhkannya (PDPI, 2003). Gejala yang sering terjadi pada pasien adalah batuk, sesak napas, dan nyeri dada. Gejala yang berhubungan dengan pertumbuhan tumor misalnya batuk, hemoptisis, nyeri dada, dan sesak napas/stridor. Gejala klinis sistemik antara lain penurunan berat badan dalam waktu singkat, nafsu makan menurun, dan demam hilang timbul. Tanda-tanda gangguan neurologis meliputi sakit kepala dan nyeri tulang apabila kanker telah menyebar ke otak dan tulang belakang (KPKN, 2017).

1. **Penderajatan kanker paru-paru**

Penderajatan kanker paru diperlukan untuk menentukan pilihan terapi, memperkirakan prognosis, dan menilai hasil pengobatan. Menurut Alsagaff (1995) penderajatan kanker paru berdasarkan TNM 1985. Sistem TNM adalah suatu sistem penderajatan berdasarkan T (tumor perimer), N (kelenjar regional), dan M (metastasis atau anak sebar). Sistem TNM adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Stadium kanker

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Stadium | T | N | M |
| Karsinoma akut | Tx | N0 | M0 |
| 0 | Tis |  |  |
| I | T1 | N0 | M0 |
| T2 | N0 | M0 |
| II | T1 | N1 | M0 |
| T2 | N1 | M0 |
| IIIa | T1-3 | N2 | M0 |
|  | T3 | N0-1 | M0 |
| IIIb | T4 | N0-2 | M0 |
|  | T1-4 | N3 | M0 |
| IV | T1-4 | N0-3 | M1 |

Keterangan:

T adalah tumor primer

1. T0: tidak tampak adanya tumor
2. Tx: tumor tidak tampak pada foto toraks maupun bronkoskopi tetapi pada pemeriksaan sitology positif
3. Tis: karsinoma in situ
4. T1: diameter tumor 3 cm atau kurang, tanpa invasi ke bronkus
5. T2: ukuran tumor lebih dari 3 cm, atau hanya beberapa cmtumor ukuran berapa saja tetapi terdapat penyebaran ke pleura visceralis atau disertai atelectasis, atau terdapat pneumonitis obstruktif. Pada bronkoskopi bagian proksimal dari tumor jaraknya 2 cm atau lebih dari distal carina
6. T3: tumor ukuran berapa saja, dengan penyebaran ke dinding dada (termasuk tumor pada ulkus superior), diafragma, atau pleura mediastinal atau periakrdium tanpa mengenai jantung, pembuluh darah besar, trakea, oeshophagus, vertebrae, atau tumor pada bronkus utama, berjarak 2 cm atau kurang dari carina
7. T4: tumor berukuran berapa saja, dengan penyebaran ke mediastinum, jantung, pembuluh darah besar, trakea, oesophagus, vertebrae, carina atau didapatkan adanya pleura effuse karena keganasan

N adalah kelenjar regional

1. N0: tidak ada metastase ke kelenjar regional
2. N1: Metastase ke kelenjar peribronkial dana tau kelenjar hilus ipsi lateral
3. N2: metastase ke kelenjar mediastinal ipsi lateral dan kelenjar sub carina
4. N3: metastase ke kelenjar mediatinal kontra lateral, kelenjar hilus kontra lateral, kelenjar scalenus, atau kelenjar supra clavikula ipsi lateral atau kontra lateral

M adalah metastase jauh

1. M0: tidak ada atau tidak diketahui adanya metastase jauh
2. M1: ada metastase jauh

(*sumber: Alsagaff. H. 1995. Kanker Paru dan Terapi Paliatif*)

TNM sistem ini tidak untuk *small cell lung cancer*, oleh karena itu untuk *small lung cancer* para ahli menggunakan klasifikasi dari *Veteran Adminitration Lung Cancer Grup* sebagai berikut:

1. *Limited disease* yaitu tumor terbatas pada hemitorak dan kelenjar supra clavikula, baik pada ipsilateral maupun kontra lateral
2. *Extensive disease* yaitu lebih luas dan termasuk penderita dengan pleura effusi
3. **Terapi kanker paru**

Menurut Alsagaff (1995), terapi kanker paru meliputi:

1. Pembedahan

Terapi pembedahan dikerjakan pada kanker paru *non small cell carcinoma*. Pembedahan pada karsinoma bronkogenik dapat sebagai terapi kuratif maupun paliatif. Kasus karsinoma bronkogenik yang akan dilakukan pembedahan kuratif, harus ditentukan stadium pra bedah.pembedahan hanya boleh dilakukan pada penderita kanker paru stadium I, II, dan III-a tanpa N-2. Status faal paru penderita dan syarat-syarat operasi besar lainnya perlu diperhatikan pada pra bedah. Fall paru pra bedah, meliputi:

1. FEV1 penderita 60% nilai predicted dan VC 50% atau diatas 1,7 L, umumnya penderita tahan terhadap tindakan pneumectomi
2. FEV1 <40% nilai predicted, penderita berisiko terjadi gagal napas besar

Pembedahan pada kanker paru terdapat beberapa jenis, meliputi: segmentektomi, lobektomi, pneumektomi, atau modifikasinya. Prinsip terapi bedah pada kanker paru adalah mengangkat seluruh penyakit.

1. Radioterapi

Radioterapi adalah pengobatan kanker paru dengan bantuan sinar berenergi tinggi (sinar X) untuk membunuh kanker. Radioterapi pada kanker paru dapat sebagai terapi kuratif maupun paliatif. Toleransi jaringan paru terhadap radiasi sangat rendah, sehingga pemberian radioterapi dosis tinggi, mudah terjadi efek samping berupa timbulnya jaringan fibrotik.

1. Kemoterapi

Kemoterapi adalah cara pengobatan dengan obat jenis sitostatika atau obat anti kanker. Obat anti kanker pada penderita kanker paru hanya dapat menghentikan sementara pertumubuhan kanker. Obat dikonsumsi peroral atau dimasukkan ke tubuh dengan cara diinfus (Sukardja, 2000).

1. **Kemoterapi Kanker Paru**
2. **Pengertian kemoterapi kanker paru**

Kemoterapi adalah terapi kanker menggunakan obat-obatan sitotoksik yang dapat menghambat poliferasi sel kanker. Pemberian kemoterapi dimaksudkan untuk pengobatan, mengurangi massa sel kanker, memperbaiki dan meningkatkan kualitas hidup, dan mengurangi komplikasi penyakit kanker akibat metastasis (Firmana, 2017). Prinsip kerja kemoterapi adalah merusak DNA dari sel-sel yang membelah dengan cepat, merusak apparatus spindel, dan menghambat sintesis DNA. Kemoterapi dapat memberikan kesembuhan secara tunggal atau kombinasi dengan pembedahan, akantetapi tidak banyak dari kemoterapi hanya memperpanjang hidup tapi tidak menyembuhkan. Kemoterapi menyebabkan mielosupresi sehingga menimbulkan risiko infeksi (neutropenia) dan perdarahan (trombositopenia). Kemoterapi bersifat teratogenik, obat kemoterapi menyebabkan toksisitas spesifik terhadap organ (Cornelia dkk., 2002).

Kemoterapi dapat diberikan sebagai modalitas neoadjuvant pada stadium dini, atau sebagai adjuvant pasca pembedahan. Terapi adjuvant dapat diberikan pada Karsinoma Sel Tidak Kecil stadium IIA, IIB, dan IIIA. Kemoterapi pada Karsinoma Bukan Sel Kecil stadium lanjut diberikan dengan tujuan pengobatan jika tampilan umum pasien baik, namun tujuan utama adalah sebagai terapi paliatif (KPKN, 2017).

1. **Jenis kemoterapi kanker paru**

Berdasarkan Panduan Penatalaksanaan Kanker Paru oleh KPKN (2017), jenis kemoterapi yang dapat diberikan pada pasien kanker paru antara lain:

1. Kemoterapi lini pertama

Pengobatan kemoterapi lini pertama diberikan pada pasien yang belum pernah menerima pengobatan kemoterapi sebelumnya (*chemo naïve*). Pengobatan kemoterapi ini terdiri dari dua jenis obat, antara lain:

1. Kemoterapi berbasis platinum

Obat yang dapat diberikan adalah etoposide, gemsitabin, paklitaksel, dan vinoralbin.

1. Kemoterapi tidak berbasis platinum

Obat yang dapat diberikan adalah sisplatin diikuti dengan karboplatin.

1. Kemoterapi lini kedua

Pengobatan kemoterapi lini kedua diberikan pada pasien yang pernah mendapat kemoterapi lini pertama, namun tidak memberikan respon setelah dua siklus, atau karsinoma sel tidak kecil menjadi lebih progresif setelah kemoterapi selesai. Obat yang dapat diberikan pada kemoterapi lini kedua adalah doksetaksel dan pemetreksat, serta dapat menggunakan kombinasi dua obat tidak berbasis platinum. Doksetaksel mengakibatkan toksisitas berupa supresi sumsum tulang.

1. **Obat kemoterapi kanker paru**

Kerja anti kanker berdasarkan atas gangguan pada salah satu proses sel yang esensial (sitotoksik), karena tidak ada perbedaan kualitatif antara sel kanker dengan sel normal. Ditinjau dari siklus sel, obat digolongkan menjadi dua golongan. Golongan pertama ialah yang memperlihatkan toksisitas selektif terhadap fase tertentu dari siklus sel dan disebut zat *cell cycle-specific* (CSS). Golongan kedua ialah zat *cell cycle-nonspecific* (CCNS) (Universitas Indonesia, 2005).

1. Sisplatin

Sisplatin (cis-dimminedichloroplatinum [III]) merupakan kelompok metal nonorganik yang ditemukan oleh Rosenberg dan kawan-kawan. Obat ini membunuh sel-sel pada semua siklus sel, menghambat biosintesis DNA, dan mengikat DNA melalui pembentukan rangkai silang antar rantai (*interstand*). Situs pengikatan utamanya adalah guanine N7, tetapi juga berinteraksi secara kovalen dengan *adenine* dan *cytosine*. Toksisitas akut utama sisplatin adalah mual dan muntah. Sisplatin mempunyai efek relatif kecil pada sumsum tulang, tetapi dapat menginduksi disfungsi gagal ginjal yang signifikan dan disfungsi saraf akustik (Katzung, 2004).

1. Karboplatin

Karboplatin merupakan analog platinum generasi kedua dengan cara menghambat biosintesis DNA dan berikatan dengan DNA membentuk ikatan silang (*cross link*) (Dermawan, 2015). Karboplatin mengakibatkan supresi sumsum tulang (Olson, 1995). Karboplatin pun dapat mengakibatkan toksisitas pada gastrointestinal dan ginjal (Katzung, 2004). Pemberian karboplatin setiap 21 hari dapat mengakibatkan (48%) neutropenia, (25%) anemia, dan (55%) trombositopenia (Dudek dkk., 2008).

1. Etoposide

Etoposide adalah turunan semisintetik dari podophyllotoxins (BCC Cancer, 2017). Obat ini menghambat topoisomerase-II, sehingga sintesa DNA dan RNA terganggu. Efek samping adalah leukopenia (reversible), thrombocytopenia, mual, muntah, hipertensi, leukimia sekunder, rambut rontok (Tjay dan Rahardja, 2007).

Etoposide dapat menyebabkan reaksi alergi berupa dispnea, bronkospasme, hipotensi dan atau kulit merah. Pemberian etoposide selama lima hari berturut-turut dapat menyebabkan gagal jantung kongestif dan infark miokard. Pemberian etoposide melalui intravena kurang dari 30 menit dapat menyebabkan hipotensi. Efek gastrointestinal yang timbul lebih tinggi apabila pemberian secara oral daripada intravena (BCC Cancer, 2017).

1. Gemsitabin

Gemsitabin difosforilasi oleh nukleosida menjadi bentuk *nucleotide disphosphate* atau *nucleotide triphosphate*, yang menghambat sintesis DNA. Penghambatan diduga disebabkan oleh dua kerja: (1) penghambatan *deoxyribonucleoside triphosphate* yang diperlukan untuk sintesis DNA; dan (2) penggabungan *gemcitabine triphosphate* ke dalam DNA. Setelah penggabungan nukleotida gemsitabin, hanya satu nukleotida dapat ditambahkan ke rantai DNA yang sedang tumbuh, yang menyebabkan terminasi rantai (Katzung, 2004).

Gemsitabin dapat menyebabkan mual dan muntah ringan hingga sedang, neutropenia (25%), proteinuria (45%), hematuria (35%), demam (40%), dan ruam (30%) (Cappuzo dan Toschi, 2009). Efek samping gemsitabin yang umum diantaranya mual dan muntah, gejala mirip flu, proteinuria, mielosupresi, perdarahan, edema, nyeri, muskuloskeletal, dan alopecia. Apabila gemsitabin dikombinasikan dengan sisplatin dapat menyebabkan trombositopenia, gangguan gastrointestinal, dan neurotoksisitas. Apabila gemsitabin dikombinasikan dengan paklitaksel dapat menyebabkan neutropenia, mialgia, dan neurotoksisitas (Cancer Care Ontario, 2018).

1. Paklitaksel

Paklitaksel menghambat mitosis dan mengikat pada suatu protein, yang menghalangi apoptosis. Obat ini digunakan apabila kanker telah menyebar dan gagal menggunakan sisplatin. Efek samping utama berupa neutropenia (reversibel), alopecia total, neuropati, reaksi hipersensitif, mual muntah ringan (Tjay dan Rahardja, 2007). Efek samping paclitaksel yang umum adalah alopecia, neuropati perifer (mati rasa, kesemutan, rasa terbakar di bagian tangan dan kaki), nyeri muskuloskeletal, mual dan muntah, hipersensitif (hipotensi, angioedema, dan urtikaria), mielosupresi, diare, makula edema kistoid, mukositis (Cancer Care Ontorio, 2019).

1. Vinoralbin

Vinoralbin (5’nor-anhydro-vinblastine) adalah vinca-alkaloid semi-sintetik. Vinoralbin berikatan dengan protein plasma, lalu dieksresi melalui sistem empedu (70%-80%) dan urin (18%-20%). Waktu paruh vinoralbin yaitu 27,7 - 43,6 jam (Faller dan Pandit, 2015). Vinoralbin menghambat pertumbuhan sel, meningkatkan apoptosis sel kanker. Efek samping vinoralbin antara lain neuropati (parestesia dan hipestesia), alopesia, dispnea, hipoksemia, dan nyeri dada (BCC Cancer, 2015).

1. Dosetaksel

Dosetaksel diberikan kepada pasien kanker paru bukan sel kecil (*non small cel*) stadium lanjut atau metastase yang gagal diobati dengan kemoterapi sebelumnya atau dalam kombinasi dengan sisplatin atau karboplatin untuk kemoterapi awal. Metabolisme dosetaksel dapat dipengaruhi oleh penggunaan bersamaan dengan inhibitor sitokrom P450-3A (siklosporin, terfenadin, ketokonazol, eritromisin, troleandomisin), klirens karboplatin meningkat pada pemberiaan bersama dengan dosetaksel, toksisitas dosetaksel meningkat saat diberikan bersama ritonavir. Efek samping doksetaksel antara laininfeksi (termasuk sepsis dan pneumonia), neutropenia, anemia, febrile neutropenia, anoreksia, disgeusia, dispnea, stomatitis, diare, mual, muntah, alopesia, trombositopenia, hipotensi, hipertensi, konstipasi, nyeri abdomen, hemoragik gastrointestinal, peningkatan bilirubin darah, peningkatan fosfatase alkali darah, peningkatan AST, dan peningkatan ALT (BPOM, 2015).

1. Pemetreksat

Pemetreksat adalah obat anti folat yang digunakan sebagai pengobatan lini pertama pada (*non-small cell lung cancer*) NSCLC dengan kombinasi sisplatin serta sebagai pengobatan tunggal pada kekambuhan atau kemoterapi (*non small cell lung cancer*) NSCLC setelah kemoterapi dengan platinum. Pemetreksat menghambat kerja beberapa enzim, antara lain: *thymidylates synthase* (TYMS), *dihydrofolate reductase* (DHFR), dan *glycinamide ribonucleotide formyltransferase* (GARFT). Pemetreksat yang diberikan kepada pasien NSCLC dapat menyebabkan febrile neutropenia, fatigue, neutropenia, anemia, dan trombositopenia. Pemetreksat yang diberikan kepada pasien SCLC dapat menyebabkan neutropenia, leukopenia, agranulositosis, dan trombositopenia (Joerger dkk., 2010).

1. **Efek kemoterapi kanker paru**

Kemoterapi dapat menyebabkan pasien mengalami rambut rontok, nafsu makan menurun, mual, muntah, jumlah sel darah rendah, dan rasa kesemutan atau kebas (Klamerulus dkk., 2012). Kemoterapi mempunyai efek samping antara lain kelelahan, mual dan muntah, nyeri, sesak napas, insomnia, nafsu makan menurun, konstipasi, dan diare (Husen dkk., 2016).

Menurut Anwar dkk. (2013) menyatakan bahwa efek toksik kemoterapi terbagi menjadi efek toksik jangka pendek dan jangka panjang, berikut efek toksik kemoterapi jangka pendek:

1. Depresi sumsum tulang belakang

Obat kemoterapi kecuali hormon, bleomisin, dan L-asparaginase, mengakibatkan leukopenia, trombositopenia, dan anemia.

1. Reaksi gastrointestinal

Obat kemoterapi menyebabkan mual, muntah, ulserasi mukosa mulut, diare, serta gangguan keseimbangan air dan elektrolit. Menurut KPKN (2007), reaksi gastrointestinal dapat menyebabkan anoreksia atau gangguan asupan makan yang dikaitkan dengan perubahan sistem syaraf pusat yang mengatur pusat makan, ditandai dengan asupan energi < 20 kkal/kgBB/hari atau kurang dari 70% dari asupan biasanya atau hilangnya selera makan pasien. Gejala terkait kanker dapat terjadi sejak awal terdeteksi kanker hingga stadium lanjut. Gejala yang sering terjadi adalah penurunan nafsu makan yang diikuti oleh rasa cepat kenyang. Gejala lain yang juga sering terjadi adalah nyeri, perubahan pengecapan, mual, muntah, mulut kering, konstipasi, diare, dan kesulitan menelan (Thoresen dkk., 2002 dalam Khalid dkk., 2007 dalam Kurniasari dkk., 2017). Menurut Kurniasari dkk. (2017), berikut efek samping kemoterapi terkait gizi, yaitu:

1. Anoreksia

Anoreksia (hilangnya nafsu makan) sering terjadi pada pasien kanker, baik yang belum atau sedang menjalani terapi, dimana prevalensinya mencapai lebih dari 1/3 pasien kanker (Khalid dkk., 2017 dalam Kurniasari dkk., 2017).

1. Mual muntah

Gejala mual muntah merupakan dampak dari penyakit kanker itu sendiri dana dapat sebagai efek samping dari terapi serta obat kanker. Intervensi gizi yang dapat dilakukan adalah memberikan minuman atau makanan yang mengandung jahe, minuman manis, makanan dingin, dan menghindari makanan yang beraroma tajam.

1. Perubahan pengecapan

Perubahan pengecapan merupakan masalah yang cukup serius pada pasien kanker dan dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Perubahan yang sering terjadi adalah mulut terasa pahit, asam, atau asin.

1. Mucositis

Mukositis dapat terjadi di sepanjang saluran cerna, mulai mulut (stomatitis), lidah (glositis), tenggorokan (esofagitis), usus (enteritis), dan rectum (proktitis). Pada oran mukositis gejala klinis yang terjadi adalah erythema dan ulceration, sehingga menyebabkan kesulitan berbicara dan menelan yang dapat berakibat pada penurunan asupan makanan dan minuman per oral. Intervensi gizi yang dapat dilakukan adalah memberikan makanan per oral tetap diusahakan, tetapi jika tidak memungkinkan maka diberikan makanan enteral. Jika makanan diberikan per oral, perlu untuk menghindari makanan yang asam, pedas, panas, asin, serta berbumbu tajam karena dapat menyebabkan nyeri di mulut dan mengiritasi mukosa oral. Selain itu, mukositis juga dapat terjadi di saluran cerna bawah sehingga menyebabkan diare.

1. Fungsi hati

Obat kemoterapi mengakibatkan infeksi virus hepatitis laten memburuk tiba-tiba menimbulkan nekrosis hati akut atau subakut. Dosis obat menyesuaikan fungsi hati pasien.

1. Fungsi ginjal

Obat kemoterapi dosis tinggi dapat menyebabkan sistik herogaik, penyumbatan duktus renalis, oliguri, dan urenia. Sel kanker yang terdekstruksi cepat dapat menimbulkan rangkaian metabolisme, seperti hiperurikemia, hiperkalemia, dan hiperfosfatemia.

1. Pulmotoksisitas

Penggunaan obat jangka panjang dapat menimbulkan pneumonitis interstisial.

1. Neurotoksisitas

Cara menghindari efek neurotoksisitas oksaliplatin adalah sewaktu terapi menghindari minum air dingin dan mencuci tangan dengan air dingin.

Reaksi yang ditimbulkan obat kemoterapi adalah menggigil, demam, syok anafilatik, dan udem. Pasien dapat mengkonsumsi indometasin untuk mengurangi efek tersebut. Menurut Anwar dkk. (2013) efek toksisitas kemoterapi jangka panjang antara lain:

1. Karsinogenisitas

Obat antitumor seperti HN2, prokarbazin, melfalan, dan lain-lain, setelah beberapa bulan atau tahun dikonsumsi dapat meningkatkan peluang terjadinya tumor primer kedua.

1. Infertilitas

Obat kemoterapi dapat menekan fungsi spermatozoa dan ovarium hingga timbul penurunan fertilitas. Anak dalam masa pertumbuhan harus menghindari overterapi.

1. **Konseling Gizi Kanker Paru**
2. Pengertian

Konseling gizi merupakan suatu proses komunikasi dua arah/interpersonal antara konselor dank lien untuk membantu klien dalam mengenali, menyadari dan akhirnya mampu mengambil keputusan yang tepat dalam mengatasi masalah dizi yang dihadapinya. Konselor membantu klien mengenali, menyadari, mendorong, mencarikan, dan memilih solusi pemecahan masalah klien yang akhirnya klien mampu menentukan keputusan yang tepat dalam mengatasi masalahnya (Supariasa, 2012).

1. Tujuan Konseling Gizi

Menurut Cornelia dkk. (2013), tujuan konseling merupakan suatu upaya meningkatkan pengetahuan dan kemampuan individu atau keluarga tentang gizi, setelah melakukan konseling diharapkan individu dan keluarga mampu mengambil langkah-langkah untuk mengatasi masalah gizinya termasuk perubahan pola makan serta memecahkan masalah terkait gizi kearah hidup sehat. Proses konseling diharapkan dapat memberikan manfaat pada klien sebagai berikut:

1. Membantu klien untuk mengenali permasalahan kesehatan dan gizi yang dihadapi
2. Membantu klien mengatasi masalah
3. Mendorong klien untuk mencari cara pemecahan masalah
4. Mengarahkan klien untuk memilih cara pemecahan yang paling sesuai
5. Membantu proses penyembuhan penyakit melalui perbaikan gizi klien
6. Media

Media dalam konseling gizi merupakan sarana yang berisi materi mengenai nasehat atau pesan gizi. Penggunaan media akan memudahkan dalam penyampaian materi gizi dan memudahkan klien memahami nasehat atau pesan yang diberikan. Menurut Machfoedz dan Suryani (2007), media yang sering digunakan meliputi:

1. Booklet, ialah suatu media untuk menyampaikan pesan-pesan kesehatan dan bentuk buku, baik tulisan maupun gambar,
2. Leaflet, ialah bentuk penyampaian informasi atau pesan-pesan kesehatan melalui lembaran yang dilipat. Isi infomasi dapat dalam bentuk kalimat maupun gambar, atau kombinasi,
3. Flyer (selebaran), ialah seperti leaflet tetapi, tidak dalam bentuk lipatan
4. Flip chart (lembar balik), ialah media penyampaian pesan atau informasi kesehatan dalam bentuk lembar balik. Biasanya dalam bentuk buku, dimana tiap lembar (halaman) berisi gambar peragaan dan dibaliknya berisi kalimat sebagaai pesan atau informasi berkaitan dengan gambar tersebut.
5. Rubrik atau tulisan-tulisan pada surat kabar atau majalah, mengenai bahasan suatu masalah kesehatan, atau hal-hal yang berkaitan dengan kesehatan.
6. Poster ialah bentuk media cetak berisi pesan-pesan/informasi kesehatan, yang biasanya ditempel di tembok-tembok, di tempat-tempat umum, atau di kendaraan umum,
7. Foto yang mengungkapkan informasi-informasi kesehatan.
8. Booklet

Notoadmojo dalam Bagaray dkk. (2016) menyatakan bahwa kelebihan booklet dibandingkan dengan media cetak lain adalah booklet dapat mencakup banyak orang, praktis dalam penggunaannya karena dapat dipakai dimana dan kapan saja, tidak memerlukan listrik, booklet tidak hanya berisi teks tetapi terdapat gambar sehingga dapat menimbulkan rasa keindahan serta meningkatkan pemahaman dan semangat dalam belajar. Menurut Gustaning (2014) booklet merupakan media gambar yang mudah dibawa kemana saja, dapat digunakan sebagai media atau alat untuk belajar mandiri, dapat dipelajari isinya dengan mudah, dapat dijadikan informasi bagi keluarga dan teman, serta booklet sangat mudah dipelajari tidak terbatas ruang dan waktu.

1. **Pengetahuan Pasien Kanker Paru**
2. **Pengertian**

Notoadmojo (2005) dalam Gamelia (2015) menyatakan pengetahuan merupakan hasil tahu seseorang terhadap objek melalui indera yang dimiliki dan dipengaruhi oleh perhatian dan persepsi terhadap objek. Pengetahuan tentang kesehatan dapat menjadi dasar untuk masyarakat berprilaku dengan baik.

1. **Faktor yang mempengaruhi pengetahuan**

Menurut Mubarok (2007) dalam Yeni (2015) faktor-faktor yang mempengaruhi pengetahuan adalah

1. Usia

Usia berkaitan dengan tingkat pengetahuan seseorang semakin dewasa usia seseorang tingkat kemampuan dan kematangan dalam berfikir serta menerima informasi semakin lebih baik. Usia pun mempengaruhi jumlah informasi yang telah didapat, bertambahnya usia seseorang maka bertambah pula jumlah pengetahuan yang didapat.

1. Pendidikan

Tingkat pendidikan seseorang mempengaruhi kemampuan berfikir rasionalisme dan menangkap informasi baru termasuk dalam menguraikan masalah baru. Seseorang yang melalui pendidikan melakukan perubahan kualitatif individu sehingga tingkah lakunya berkembang menjadi lebih baik.

1. Pekerjaan

Lingkungan pekerjaan dapat menjadikan seseorang memperoleh pengalaman dan pengetahuan baik secara langsung maupun tidak langsung. Jenis pekerjaan yang sering berinteraksi dengan orang lain lebih banyak pengetahuannya bila dibandingkan dengan orang tanpa ada interaksi dnegan orang lain. Pengalaman belajar dalam bekerja yang dikembangkan memberikan pengetahuan dan keterampilan.

1. Minat

Minat merupakan suatu kecenderungan atau keinginan yang tinggi terhadap sesuatu. Minat menjadikan seseorang untuk mencoba dan menekuni suatu hal dan pada akhirnya diperoleh pengetahuan yang lebih mendalam.

1. Pengalaman

Pengalaman adalah suatu kejadian yang pernah dialami seseorang dalam berinteraksi dengan lingkungannya. Ada kecenderungan pengalama yang kurang baik seseorang akan melupaka, namun jika pengalaman terhadap objek tersebut menyenangkan maka secara psikologis akan timbul kesan yang membekas dalam emosi sehingga menimbulkan sikap positif.

1. Informasi

Informasi adalah apa yang didapat dan dipahami seseorang. Informasi dapat memberikan pengaruh pada tingkat pengetahuan seseorang, semakin banyak informasi yang diperoleh maka semakin banyak pengetahuan yang diperoleh.

1. Kriteria tingkat pengetahuan

Menurut Baliwati dkk. (2004) tingkat pengetahuan dikategorikan sebagai berikut:

Baik : > 80% jawaban benar

Cukup : 60-80% jawaban benar

Kurang : < 60% jawaban benar

1. **Energi, Protein, Vitamin C, dan Vitamin E Pasien Kanker Paru**

Pasien kanker paru dan sel kanker paru akan berkompetisi untuk memenuhi kebutuhan energinya, sehingga menyebabkan asupan zat gizi tidak adekuat. Kanker paru juga menyebabkan seluruh mekanisme normal terhadap kontrol metabolisme zat gizi dan respon humoral spesifik terhadap sel kanker mengalami perubahan. Perubahan metabolisme zat gizi akan menyebabkan tubuh mengalami kehilangan energi secara berlebihan, deplesi cadangan lemak, dan kehilangan mekanisme homeostasis, serta dapat menimbulkan ketidakseimbangan energi dan dapat mengakibatkan timbulnya malnutrisi (*cancer cahexia*). Malnutrisi akan menurunkan toleransi dan meningkatkan efek toksi terapi, menurunkan aktivitas fisik, dan kualitas hidup serta usia harapan hidup (kesintasan) pasien kanker paru (Wardhani dkk., 2017).

1. **Energi pada pasien kanker paru**

Pasien dengan kanker paru stadium lanjut mengalami peningkatan metabolisme energi dan secara signifikan berkaitan dengan kadar plasma dari proinflamasi sitokin IL-1β, IL-6, dan TNF-α yang dapat menginduksi pengecilan otot pasien kanker. Peningkatan IL-6 pada pasien kanker paru diikuti dengan peningkatan metabolisme energi, akan tetapi tidak dengan peningkatan TNF- α karena waktu paruh yang singkat sehingga sulit diamati (Takemura dkk., 2016).

Sel kanker (*polifering cells*) membutuhkan energi yang lebih banyak untuk menunjang replikasi sel yang cepat, memenuhi kebutuhan anabolik biosintesis makromolekuler (nukleotida, lemak, dan protein) dan mempertahankan homeostasis redox sel (ROS) yang toksik. Stimulasi diperantarai oleh *growth factor* (GF) akan menyebabkan sel kanker meningkatkan *uptake* glukosa dan glutamin sebagai sumber energi (Wardhani dkk., 2017). Kebutuhan energi pasien kanker dipengaruhi oleh jenis terapi dan stadium kanker. Pemenuhan kebutuhan energi merupakan suatu upaya untuk mencegah kehilangan berat badan pasien kanker selama proses penyakit dan terapi. Pemenuhan energi yang adekuat diperlukan agar protein otot tidak terpecah dan digunakan sebagai sumber energi (Kurniasari dkk., 2015). Energi diperlukan untuk pemeliharaan, energi harus sesuai dengan kebutuhan dan tingkat stress individu atau luasnya kerusakan jaringan. Diet untuk pasien kanker menggunakan prinsip tinggi energi, tinggi protein, dan tinggi antioksidan (Sugita, 2012).

Menurut (KPKN, 2017) tata laksana nutrisi pasien kanker yaitu kebutuhan energi basal menggunakan persamaan Harris Benedict, dimana kebutuhan energi total diperoleh dengan penambahan faktor stress dan faktor aktivitas. Faktor stress pasien kanker berkisar 1,5 sedangkan faktor aktivitas untuk pasien berbaring serta dapat berjalan masing-masing 1,1 dan 1,0. Perhitungan kebutuhan energi pada pasien kanker juga dapat dilakukan dengan rumus *rule of thumb*:

1. Pasien *ambulatory* : 30-35 kkal/kgBB/hari
2. Pasien *berridden* : 20-25 kkal/kgBB/hari
3. Pasien obesitas : menggunakan berat badan ideal
4. **Protein pada pasien kanker paru**

Pasien kanker mengalami penurunan berat badan sejalan dengan perkembangan penyakitnya, dengan insiden kurang gizi pada kanker sebesar 40-80%. Pasien kanker yang mengalami malnutrisi berada dalam kondisi hipermetabolik dengan peningkatan lipolisis dan oksidasi asam lemak, glukoneogenesis, serta katabolisme protein di seluruh tubuh. Kebutuhan akan asam amino dapat menyebabkan massa otot hilang secara bertahap dan menyebabkan ketersediaan asam amino rendah, terutama asam amino esensial (Sunardi, 2019). Massa otot berkurang sekitar 75% ketika terjadi kehilangan berat badan sebesar 30% dan keadaan tersebut sangat berperan dalam menyebabkan kematian (O’Connel, 2013 dalam Kurniasari dkk., 2017).

Terdapat empat jalur yang mendasari mekanisme terjadinya degradasi protein, antara lain: lisosomal, capases, Ca2+ *dependent*, dan *ATP-ubiquitin-dependent*. Jalur tersebut diduga terlibat dalam pathogenesis degradasi protein otot pada kakheksia kanker, namun jalur *ATP-ubiquitin-dependent* yang diketahui paling berperan. Pada jalur ini, protein akan berikatan dengan sebuah protein kecil, ubiquitin, dan terdegradasi di proteosom serta membutuhkan sedikitnya 6 ATP sebagai energi. Proses ini juga dimediasi oleh sitokin seperti TNF- α, IL-6, dan IFN-γ (O’Connell, 2013 dalam Krawczyk dkk, 2014 dalam Kurniasari, 2017).

Protein diperlukan oleh tubuh untuk membangun sel-sel yang telah rusak, membentuk zat-zat pengatur seperti enzim dan hormon yang berperan mengatur proses-proses metabolisme tubuh (Astadi, 2005). Kebutuhan protein akan meningkat pada pasien kanker dan penambahan tersebut dibutuhkan tubuh untuk memperbaiki kerusakan jaringan selama terapi kanker serta mempertahankan sistem imun. Penderita kanker pun mempunyai imbang nitrogen negatif. Oleh karena itu, dukungan nutrisi harus dapat memenuhi kebutuhan sintesis protein dan menurunkan degradasi protein (Nerfina, 2014). Kebutuhan protein pasien kanker yaitu 1,2-2,0 g/kgBB/hari. Pemberian protein pada pasien perlu disesuaikan dengan fungsi ginjal dan hati (KPKN, 2017).

1. **Vitamin c pada pasien kanker paru**

Menurut Blake (2008) vitamin C (asam askorbat) adalah antioksidan larut air yang dapat melindungi sel dari radikal bebas. Vitamin C menetralkan radikal bebas dengan menyumbangkan satu atau dua atom hidrogen untuk mencegah rekasi berantai radikal bebas. Vitamin C yang telah kehilangan dua atom hidrogen disebut asam dehidroaskorbat dan perlu mendapat tambahan dua atom hidrogen untuk melakukan reaksi antioksidan.

Menurut Blake (2008) vitamin C dapat melindungi protein, lemak, karbohidrat, dan asam nukleat (DNA dan RNA) dari kerusakan radikal bebas. Vitamin C membantu mengurangi risiko kanker dengan cara melindungi DNA dan menghambat pembentukan nitrosamin (promotor kanker). Pasien kanker mendapatkan asupan vitamin C cukup apabila mengonsumsi lima porsi sayur dan buah setiap hari dengan warna bervariasi. Menurut ESPEN (2016) kebutuhan vitamin C pada pasien kanker sesuai dengan Angka Kebutuhan Gizi (AKG), jika pasien tidak mengalami defisiensi spesifik maka tidak dianjurkan mengkonsumsi vitamin C dosis tinggi. Kebutuhan vitamin C adalah 90 mg/hari.

1. **Vitamin e pada pasien kanker paru**

Menurut Blake (2008) vitamin E adalah antioksidan larut lemak yang dapat menetralisir radikal bebas dalam membran sel, membran mitokondria, dan LDL. Vitamin E menetralkan radikal bebas dengan menyumbangkan atom hidrogen dari gugus hidroksil (OH). Menurut Marks dkk. (2000) vitamin E terdiri dari struktur tokoferol dengan berbagai gugus metil dan sebuah rantai fitil, α-tokoferol adalah antioksidan yang paling kuat dengan kemampuan menghentikan reaksi berantai radikal bebas.

Menurut Triana (2006) vitamin E akan memutus berbagai reaksi rantai radikal bebas sebagai akibat kemampuannya untuk memindahkan hidrogen fenolat kepada radikal bebas perksil dari asam lemak tak jenuh ganda yang telah mengalami peroksidasi. Radikal bebas fenoksi yang terbentuk kemudian bereaksi dengan radikal bebas peroksi selanjutnya. α-tokoferol tidak mudah terikat dalam reaksi oksidasi yang *reversible*, cincin kromana, dan rantai samping akan teroksidasi menjadi produk non radikal bebas.

Menurut Hairi (2013) vitamin dan mineral sebagai kontrol protein dan metabolisme energi melalui peranannya sebagai koenzim spesifik dalam *cell enzyme pathway*, membangun dan memelihara jaringan. Menurut Lamid (1995) vitamin E sebagai antioksidan menstimulasi respon imunologi, mengurangi kerja infeksi, menghambat konversi nitrit menjadi nitrosamin (promotor kanker), melindungi dari serangan radikal bebas, menghentikan reaksi oksidasi, dan mencegah kerusakan DNA. Menurut ESPEN (2016) kebutuhan vitamin E pada pasien kanker sesuai dengan Angka Kebutuhan Gizi (AKG), jika pasien tidak mengalami defisiensi spesifik maka tidak dianjurkan mengkonsumsi vitamin E dosis tinggi. Kebutuhan vitamin C adalah 15 mg/hari.

1. **Kualitas Hidup Pasien Kanker Paru**

Istilah kualitas hidup didefinisikan menurut kamus Webster (1986) yang menyebutkan konsep kualitas hidup adalah suatu cara hidup, sesuatu yang esensial untuk menyemangati hidup, eksistensi berbagai pengalaman fisik dan mental seorang individu yang dapat mengubah eksistensi selanjutnya dari individu tersebut di kemudian hari, status social yang tinggi dan gambaran karakteristik tipikal dari kehidupan seseorang individu.

Menurut Prastiwi (2013) kualitas hidup adalah persepsi individu mengenai keadaan dirinya pada aspek fisik, psikologi, sosial, dan lingkungan untuk mencapai kepuasan dalam hidupnya. Kebaikan dalam segala aspek hidup dan kepuasan seseorang akan membawanya pada hidup berkualitas. Kebaikan tersebut akan mendorong penderita kanker untuk mencapai kehidupan berkualitas. Pengetahuan dan pemahaman penderita kanker terhadap penyakitnya sangat mempengaruhi kualitas hidupnya.

Penilaian kualitas hidup pasien kanker menggunakan kuesioner EORTC QLQ-C30 yang telah dilakukan uji reliabilitas dan validitas. Kuesioner EORTC QLQ-C30 memiliki tiga skala penilaian, yaitu skala fungsional, skala peran, dan skala status kesehatan pada umumnya (Prastiwi dkk., 2011). Konsep kualitas hidup sebagai suatu payung yang memayungi variasi konsep fungsional, status kesehatan, persepsi, kondisi kehidupan, gaya hidup, dan kebahagiaan (Feinstein, 1987 dalam Afiyanti, 2010).

1. **Formulir EORTC QLQ-C30 Pasien Kanker Paru**

Menurut Juwita dkk. (2018), kuesioner EORTC QLQ-C30 dikembangkan oleh *The European Organization for Research and Treatment of Cancer*. Pertanyaan dari kuesioner tersebut berhubungan dengan fungsi pasien, keparahan gejala, masalah keuangan yang dihasilkan dari penyakit dan perawatan, serta kualitas hidup keseluruhan. Kuesioner EORTC QLQ-C30 merupakan metode pengukuran yang spesifik kanker dengan 30 pertanyaan yang mengukur berbagai aspek dalam kualiitas hidup yang diklasifikasikan menjadi 15 dimensi termasuk lima subskala fungsional (fisik, peran, emosional, kognitif, dan sosial), tiga subskala gejala (kelelahan, nyeri, dan mual atau muntah), satu subskala kesehatan atau kesehatan umum dan enam item tunggal yang menangani berbagai gejala dan dampak keuangan yang dirasakan oleh pasien. Kuesioner EORTC QLQ-C30 menggunakan skala likert empat poin, kecuali untuk kesehatan umum (*quality of life*) atau kualitas hidup yang menggunakan skala tujuh poin.