

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Paru

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi Kanker Paru

Kanker paru adalah semua penyakit keganasan yang menyerang organ paru secara primer. Kanker paru primer yaitu keganasan yang berasal dari paru.⁷ Menurut klasifikasi WHO tahun 1999 terdapat empat tipe sel keganasan primer di paru yaitu karsinoma sel kecil, karsinoma sel skuamosa atau epidermoid, adenokarsinoma dan karsinoma sel besar.^{7,14} Berbagai keterbatasan sering menyebabkan dokter spesialis Patologi Anatomi mengalami kesulitan menetapkan jenis sitologi/histologi yang tepat. Karena itu, untuk kepentingan pemilihan jenis terapi minimal harus ditetapkan apakah termasuk kanker paru karsinoma sel kecil atau kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil.^{7,8} Sekitar 85-90% kanker paru adalah kanker paru bukan sel kecil.¹⁵

Selain berdasarkan klasifikasi histologis, kanker paru juga dikelompokkan berdasarkan stadium klinis penyakit yang didapat dari pemeriksaan non invasif seperti riwayat penyakit, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan penunjang radiologis dan laboratorium. Pembagian stadium klinis kanker paru berdasarkan sistem TNM menurut *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)* tahun 2002 yaitu¹⁶:

Tabel 2. Stadium Klinis Kanker Paru

Stadium	TNM		
<i>Occult Carcinoma</i>	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadium IIIB	Semua T	N3	M0
	T4	Semua N	M0
Stadium IV	Semua T	Semua N	M1

dengan kategori TNM untuk kanker paru sebagai berikut⁷:

Tumor Primer (T)

T0 : Tidak ada bukti ada tumor primer.

Tx : Tumor primer sulit dinilai, atau tumor primer terbukti dari penemuan sel tumor ganas pada sekret bronkopulmoner tetapi tidak tampak secara radiologis atau bronkoskopik.

Tis : Karsinoma *in situ*.

T1 : Tumor dengan garis tengah terbesar tidak melebihi 3 cm, dikelilingi oleh jaringan paru atau pleura viseral dan secara bronkoskopik invasi tidak

lebih proksimal dari bronkus lobus (belum sampai ke bronkus utama).
Tumor superfisial berbagai ukuran dengan komponen invasif terbatas pada dinding bronkus yang meluas ke proksimal bronkus utama.

T2 : Setiap tumor dengan ukuran atau perluasan sebagai berikut:

- Garis tengah terbesar lebih dari 3 cm
- Mengenai bronkus utama sejauh 2 cm atau lebih distal dari karina mengenai pleura viseral
- Berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif yang meluas ke daerah hilus, tetapi belum mengenai seluruh paru.

T3 : Tumor berbagai ukuran, dengan perluasan langsung pada dinding dada (termasuk tumor sulkus superior), diafragma, pleura mediastinum atau tumor dalam bronkus utama yang jaraknya kurang dari 2 cm sebelah distal karina atau tumor yang berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif seluruh paru.

T4 : Tumor berbagai ukuran yang mengenai mediastinum atau jantung, pembuluh besar, trakea, esofagus, korpus vertebra, karina, tumor yang disertai dengan efusi pleura ganas atau satelit tumor nodul ipsilateral pada lobus yang sama dengan tumor primer.

Kelenjar Getah Bening Regional (N)

Nx : Kelenjar getah bening tidak dapat dinilai.

N0 : Tidak terbukti keterlibatan kelenjar getah bening.

N1 : Metastasis pada kelenjar getah bening peribronkial dan/atau hilus ipsilateral, termasuk perluasan tumor secara langsung.

N2 : Metastasis pada kelenjar getah bening mediastinum ipsilateral dan/atau kelenjar getah bening subkarina.

N3 : Metastasis pada hilus atau mediastinum kontralateral atau kelenjar getah bening skalenus/supraklavikulala ipsilateral/kontralateral.

Metastasis Jauh (M)

Mx : Metastasis tidak dapat dinilai.

M0 : Tidak ditemukan metastasis jauh.

M1 : Ditemukan metastasis jauh. "*Metastatic tumor nodule*"(s) ipsilateral/kontralateral di luar lobus tumor primer dianggap sebagai M1.

2.1.2 Etiologi Kanker Paru

Seperti umumnya kanker yang lain penyebab pasti belum diketahui, tapi paparan atau inhalasi berkepanjangan suatu zat karsinogenik merupakan faktor risiko utama selain adanya faktor lain seperti kekebalan tubuh, genetik dan lain-lain.⁸ Merokok diduga menjadi penyebab utama kanker paru. Lombard dan Doering (1928), telah melaporkan tingginya insidensi kanker paru pada perokok dibandingkan dengan yang tidak merokok.⁸ Setidaknya 80% dari kematian akibat kanker paru-paru disebabkan oleh merokok. Namun, tidak semua orang yang terkena kanker paru-paru adalah perokok. Banyak orang dengan kanker paru adalah mantan perokok, tetapi sebagian lain tidak pernah merokok sama sekali.¹⁷

Kanker paru pada orang yang tidak merokok dapat disebabkan oleh polusi udara, paparan zat karsinogenik di tempat kerja, perokok pasif, atau faktor lainnya. Perokok pasif adalah orang yang menghirup asap rokok dari orang lain. Hal ini dapat meningkatkan risiko kanker paru sekitar 30%.¹⁷ Anak-anak yang

terpapar asap rokok selama 25 tahun pada usia dewasa akan terkena risiko kanker paru dua kali lipat dibandingkan dengan yang tidak terpapar. Wanita yang hidup dengan pasangan perokok juga terkena risiko kanker paru 2-3 kali lipat.⁸

Kanker paru yang penyebabnya tidak berhubungan dengan paparan inhalasi cenderung terjadi pada usia muda, seringkali karena terjadinya perubahan gen tertentu. Perubahan ini dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak normal dan dapat berlanjut menjadi kanker. Beberapa gen berisi instruksi untuk mengontrol ketika sel-sel tumbuh, membelah untuk membuat sel-sel baru dan untuk mati.

Gen yang membantu sel-sel tumbuh dan membelah disebut onkogen. Gen yang memperlambat pembelahan sel atau menyebabkan sel mati pada waktu yang tepat disebut gen supresor tumor. Kanker dapat disebabkan oleh perubahan DNA yang mengaktifkan onkogen atau mematikan gen supresor tumor. Beberapa orang mewarisi mutasi DNA dari orang tua mereka yang sangat meningkatkan risiko mereka untuk menderita kanker tertentu. Hal ini sangat berperan pada beberapa keluarga dengan riwayat kanker paru.¹⁷

2.1.3 Gejala Klinis Kanker Paru

Gejala klinis penyakit kanker paru tidak banyak berbeda dari penyakit paru lainnya, terdiri dari keluhan subjektif dan gejala objektif.⁷ Menurut Van Cleave dan Cooley (2004), sebagian kecil pasien datang dengan gejala lokal yang berkaitan dengan tumor primer, tetapi kebanyakan hadir dengan gejala sistemik atau gejala metastasis nonspesifik.¹⁵ Dari anamnesis akan didapat keluhan utama dan perjalanan penyakit, serta faktor-faktor lain yang sering sangat membantu

tegaknya diagnosis. Keluhan utama dapat berupa⁷:

1) Batuk kronik

Batuk kronik merupakan gejala yang sering tampak dan paling menyedihkan pada orang dengan kanker paru. Batuk bisa dengan atau tanpa dahak, dahak dapat berwarna putih atau purulen. Batuk hadir pada 65-75% dari pasien dengan kanker paru dan lebih dari 25% memiliki batuk produktif.¹⁵

2) Batuk darah

Batuk darah merupakan keluhan utama dari 6-35% pasien kanker paru. Sekitar 20-30% pasien akan mengalami hemoptysis, dengan 3% mengalami batuk darah yang parah.¹⁵

3) Sesak napas

Sesak napas menjadi gejala yang muncul di awal pada 60% pasien kanker paru. Hal ini terjadi karena oklusi tumor pada saluran pernapasan utama atau parenkim paru, efusi pleura, pneumonia, serta komplikasi terapi baik kemoterapi maupun radioterapi seperti pneumonitis.¹⁵

4) Nyeri dada

Nyeri dada adalah gejala yang umum terjadi pada sekitar 50% pasien pada saat diagnosis. Ketidaknyamanan sering tidak jelas dan hilang timbul.¹⁵ Invasi dinding dada seringkali ditandai dengan nyeri pleuritis yang menetap.¹⁴

5) Sindroma Pancoast

Sindroma Pancoast timbul dari lesi pada sulkus superior paru dengan keterlibatan plexus brakialis dan saraf simpatis servikal. Gejala yang tampak terutama berupa nyeri hebat di daerah bahu yang memancar ke arah ketiak dan

skapula sepanjang ulnar dan otot-otot tangan, atrofi otot lengan dan tangan, serta sindroma Horner.¹⁸

6) Lain-lain

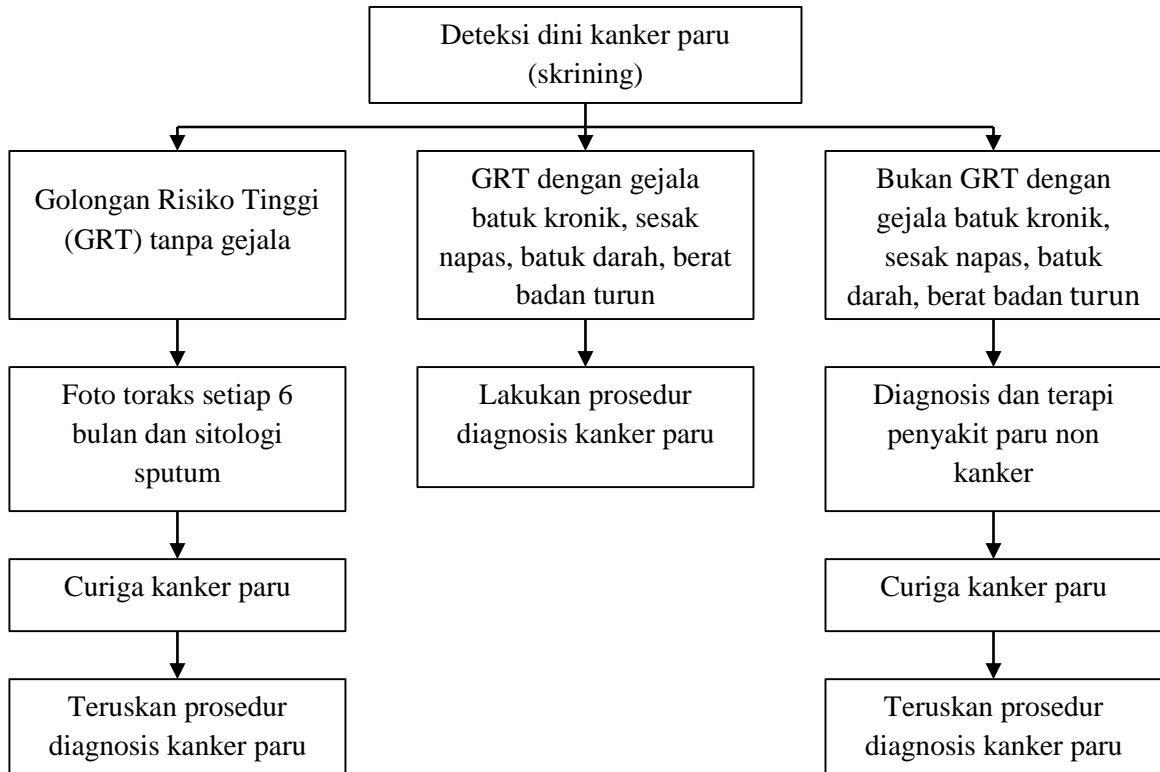
Pembesaran kelenjar getah bening terjadi di pangkal leher. Suara serak terjadi karena paralisis nervus laringeus rekurens dan terjadi pada 2-18% pasien. Sulit atau sakit saat menelan pada pasien dengan obstruksi esophagus juga sering terjadi. Selain itu, terdapat edema pada wajah dan plethora serta dilatasi vena pada tubuh bagian atas, bahu, dan lengan pada pasien dengan obstruksi vena kava superior.¹⁴

Selain itu juga terdapat gejala dan keluhan yang tidak khas seperti⁷:

- Berat badan berkurang
- Nafsu makan hilang
- Demam hilang timbul
- Sindrom paraneoplastik, seperti *Cushing's syndrome*, hiperkalsemia, *hypertrophic pulmonary osteoarthopathy*, trombosis vena perifer dan sindroma neurologis.¹⁵

Di Indonesia kasus kanker paru lebih sering terdiagnosis ketika penyakit telah berada pada stadium lanjut. Deteksi dini kanker berdasarkan keluhan saja jarang terjadi. Sasaran untuk deteksi dini terutama ditujukan pada subjek dengan risiko tinggi yaitu⁷:

- Pria yang berusia lebih dari 40 tahun dan merokok
- Orang yang terkena paparan industri tertentu dengan faktor risiko



Gambar 1. Algoritma Diagnosis Kanker Paru

Sumber: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia⁷

2.2 Kemoterapi

2.2.1 Definisi Kemoterapi

Kemoterapi adalah menggunakan obat sitostatik secara tunggal atau kombinasi untuk menyembuhkan penyakit. Namun, kebanyakan orang menggunakan istilah kemoterapi sebagai terapi obat-obatan untuk penyakit kanker.¹⁹ Secara umum, efek obat sitostatik adalah merusak *Deoxyribonucleic Acid (DNA)/Ribonucleic Acid (RNA)* yang pada akhirnya akan menimbulkan apoptosis.²⁰

Obat sitostatik tidak bisa membedakan antara produksi sel normal dan sel kanker, akibatnya sel normal ikut rusak bersamaan dengan sel kanker dan

menimbulkan efek samping. Setiap kali kemoterapi diberikan, dilakukan juga percobaan untuk menemukan keseimbangan antara penghancuran sel kanker untuk menyembuhkan atau mengendalikan penyakit dan menyisakan sel normal untuk mengurangi efek samping yang tidak diinginkan.¹⁹

2.2.2 Efek Samping Kemoterapi

Pada umumnya obat sitotoksik menekan pertumbuhan sel, termasuk menghambat sel normal yang aktif membelah misalnya sumsum tulang, epitel germinativum, mukosa saluran cerna, folikel rambut dan jaringan limfosit. Selain itu, obat ini juga dapat bersifat toksik pada beberapa organ seperti jantung, hati, ginjal dan sistem saraf.²¹

Setiap orang dengan kanker bereaksi berbeda terhadap kemoterapi dan efek samping potensinya. Efek samping yang mungkin terjadi adalah:

1) Mual dan muntah

Mual dan muntah dapat terjadi secara akut yaitu 0-24 jam setelah kemoterapi, atau tertunda yaitu 24-96 jam setelah kemoterapi. Selain itu, ada juga mual dan muntah antisipatif yaitu mual dan muntah yang dirasakan sebelum kemoterapi dimulai. Hal ini sering terjadi diantaranya karena pikiran, kecemasan, penciuman aroma rumah sakit dan penglihatan ruangan terapi.²²

Mual dan muntah karena kemoterapi sangat penting untuk ditangani karena ini merupakan efek yang paling menakutkan.²³ Selain itu hal ini juga mengakibatkan hilangnya cairan dan elektrolit dari tubuh sehingga harus diwaspadai.²²

Setiap obat tidak sama derajatnya dalam menimbulkan mual/muntah. Obat yang sering menyebabkan muntah (>90%) contohnya cisplatin.²¹ Untuk mengantisipasi mual/muntah, sebelum kemoterapi dapat diberikan obat pencegah mual/muntah seperti golongan kortikosteroid dan bezodiazepin.²²

2) Konstipasi

Seorang yang mengalami kanker dikatakan mengalami konstipasi atau sembelit apabila frekuensi buang air besar kurang dari 3 kali dalam seminggu setelah pemberian kemoterapi dengan konsistensi keras.²⁴ Konstipasi dapat terjadi karena kurangnya asupan cairan dan serat dalam makanan, obat-obatan yang dikonsumsi misalnya analgetik opioid serta kurangnya aktivitas.²⁵ Hal ini sering terjadi pada pasien usia lanjut terutama dengan kanker stadium lanjut.²⁶ Obat sitotoksik dapat menghambat fungsi neurologis atau otot saluran cerna, terutama pada usus besar yang menyebabkan makanan masuk ke usus dengan sangat lambat. Akibatnya air terlalu banyak diserap usus, maka feses menjadi keras dan kering.²⁴

3) Diare

Diare disebabkan oleh kerusakan sel epitel saluran cerna sehingga absorpsi tidak adekuat. Obat golongan antimetabolit adalah yang sering menimbulkan diare. Pasien dianjurkan makan rendah serat, tinggi protein dan minum cairan yang banyak. Obat antidiare juga dapat diberikan. Seperti diare karena sebab lain, penggantian cairan dan elektrolit yang telah keluar harus dilakukan. Pada pemeriksaan harus dilihat apakah ada lecet perianal, jika ada harus segera diatasi agar tidak memicu infeksi.²¹

4) Kelelahan

Kelelahan dapat terjadi 1-2 minggu setelah pemberian kemoterapi dan akan terus memburuk. Hal ini dapat muncul saat berjalan dan melakukan kegiatan rumah tangga seperti menyapu, mencuci dan memasak. Kelelahan dapat terjadi karena asupan nutrisi yang kurang akibat penurunan nafsu makan sehingga kebutuhan energi dalam tubuh tidak terpenuhi.²⁴ Selain itu, kelelahan juga dapat terjadi karena pengobatan kanker, kanker itu sendiri, aspek emosional, atau anemia.²⁵

5) Nyeri

Kemoterapi dapat menyebabkan nyeri. Nyeri ini mencakup nyeri kepala, nyeri otot, nyeri perut serta nyeri akibat kerusakan saraf. Nyeri muncul hilang timbul, diperberat oleh aktivitas fisik yang berat, setelah kemoterapi selesai nyeri berkurang. Nyeri dapat timbul akibat kanker itu sendiri dan dapat juga karena pengobatan kemoterapi. Neurofisiologi nyeri pada kanker merupakan suatu hal yang kompleks yang meliputi mekanisme inflamasi, neuropati, iskemik dan kompresi termasuk faktor psikososial dan spiritual. Penggunaan obat opioid yang lama dapat meningkatkan toleransi, hiperalgesia, ketergantungan dan kecanduan.²⁴

6) Mukositis

Mukositis dapat terjadi pada rongga mulut, lidah, kerongkongan, usus dan rektum. Umumnya mukositis terjadi pada hari ke-5-7 setelah kemoterapi. Satu kali mukositis muncul, siklus berikutnya akan terjadi kembali, kecuali jika obat diganti atau dosis diturunkan.²¹ Mukositis dapat menyebabkan rasa sakit,

infeksi sekunder, asupan nutrisi yang buruk dan dehidrasi karena sulit makan, minum dan menelan, penambahan lama waktu perawatan serta peningkatan biaya perawatan.²⁵

Untuk mencegah terjadinya infeksi sekunder akibat mukositis, maka kebersihan mulut harus dijaga. Pasien juga harus diingatkan untuk berhati-hati dengan gigi palsu dan memilih sikat gigi yang bulunya halus. Setiap habis makan, mulut harus dibersihkan dan berkumur dengan obat antiseptik. Jika telah terjadi infeksi sekunder, apakah disebabkan oleh jamur, herpes, atau bakteri, maka infeksi harus diobati dengan obat yang sesuai.²¹

7) Alopesia

Kerontokan rambut sering terjadi pada kemoterapi akibat efek letal obat terhadap sel-sel folikel rambut. Pemulihan total baru akan terjadi setelah terapi dihentikan, umumnya 3 sampai 6 bulan setelah pengobatan terakhir.²⁷ Pada beberapa pasien, rambut dapat tumbuh kembali pada saat terapi masih berlangsung. Tumbuhnya kembali merefleksikan proses proliferasi kompensatif yang meningkatkan jumlah sel-sel induk atau mencerminkan perkembangan resistensi obat pada jaringan normal.²¹

8) Kerusakan saraf

Beberapa pasien mengalami mati rasa atau kesemutan di tangan dan kaki. Hal ini disebut neuropati perifer.²⁵ Neuropati perifer adalah seperangkat gejala yang disebabkan oleh kerusakan pada saraf yang lebih jauh dari otak dan sumsum tulang belakang. Saraf perifer berfungsi membawa sensasi ke otak dan mengontrol pergerakan lengan, kaki, kandung kemih dan usus.¹³

Gejala yang berhubungan dengan neuropati dan jenis-jenis kerusakan saraf mungkin termasuk:

- Kesemutan
- Tidak dapat merasakan tekanan, sentuhan, panas dan dingin
- Kesulitan memungut benda atau mengancingkan pakaian
- Gangguan keseimbangan
- Kesulitan berjalan
- Gangguan pendengaran

Gejala-gejala ini dapat semakin parah dari waktu ke waktu. Banyak orang mengabaikan ini sampai pasien berkali-kali mengeluh dengan hal yang sama.²⁵

9) Kelainan Darah

Sumsum tulang adalah jaringan dalam tulang yang memproduksi sel-sel darah baru. Salah satu hal yang mempengaruhi proses produksinya adalah kemoterapi.²¹ Oleh karena itu, hal yang sering terjadi adalah²⁵:

- **Anemia.** Gejalanya termasuk pusing dan kelelahan.
- **Leukopenia.** Hal ini menimbulkan risiko terkena infeksi menjadi lebih tinggi. Awalnya akan terjadi demam dan bisa diakhiri dengan infeksi yang serius.
- **Trombositopenia.** Hal ini menyebabkan mudahnya terjadi memar dan berdarah.

2.2.3 Kemoterapi pada Kanker Paru

Mayoritas penderita kanker paru terdeteksi pada stadium lanjut. Hal ini mengakibatkan terapi tidak lagi diberikan untuk tujuan kuratif.⁷ Kebanyakan

penderita terpaksa tidak diobati, atau diobati secara lokal (radioterapi) dan pada sebagian lain dilakukan pengobatan sistemik dengan obat-obat sitostatik (kemoterapi).²⁰

Kemoterapi merupakan pilihan utama untuk kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK) dan beberapa tahun sebelumnya diberikan sebagai terapi paliatif untuk kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) stadium lanjut. Tujuan pemberian kemoterapi paliatif adalah mengurangi atau menghilangkan gejala yang diakibatkan oleh perkembangan sel kanker tersebut sehingga diharapkan akan dapat meningkatkan kualitas hidup penderita. Namun, belakangan ini beberapa penelitian telah memperlihatkan manfaat kemoterapi untuk KPKBSK sebagai upaya memperbaiki prognosis, baik sebagai modalitas tunggal maupun bersama modalitas lain, yaitu radioterapi dan/atau pembedahan.²⁰

Indikasi pemberian kemoterapi pada pasien kanker paru adalah²⁰:

- 1) Penderita kanker paru jenis karsinoma sel kecil tanpa atau dengan gejala.
- 2) Penderita kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil yang tidak bisa dilakukan pembedahan (stadium IIIB & IV), jika memenuhi syarat dapat dikombinasikan dengan radioterapi, secara konkuren, sekuensial, atau *alternating chemoradiotherapy*.
- 3) Kemoterapi adjuvan yaitu kemoterapi pada penderita kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil stadium I, II, dan III yang telah dilakukan pembedahan.

4) Kemoterapi neoadjuvan yaitu kemoterapi pada penderita kanker paru stadium IIIA dan beberapa kasus stadium IIIB yang akan menjalani pembedahan.

Dalam hal ini kemoterapi merupakan bagian terapi multimodalitas.

Oleh karena itu, sebelumnya penderita yang akan mendapatkan kemoterapi terlebih dahulu harus menjalani pemeriksaan dan penilaian, sehingga terpenuhi syarat-syarat sebagai berikut²⁰:

- 1) Diagnosis histologis telah dipastikan.
- 2) *Performance status* menurut skala Karnofsky minimal 60-70% atau skala WHO minimal 2.

Tabel 3. *Performace status* Karnofsky dan WHO⁷

Nilai Skala WHO	Nilai Skala Karnofsky	Keterangan
0	90-100	Aktivitas normal
1	70-80	Ada keluhan tetapi masih aktif dan dapat mengurus diri sendiri
2	50-60	Cukup aktif, namun kadang memerlukan bantuan
3	30-40	Kurang aktif, perlu dirawat
4	10-20	Tidak dapat meninggalkan tempat tidur, perlu dirawat di rumah sakit
-	0-10	Tidak sadar

3) Pemeriksaan darah perifer untuk pemberian siklus pertama:

- Leukosit > 4.000/mm³
- Trombosit > 100.000/mm³

- Hemoglobin \geq 10 g%, bila perlu transfusi darah diberikan sebelum pemberian obat.

4) Faal hati dianjurkan dalam batas normal.

5) Faal ginjal dalam batas normal, terutama bila akan digunakan obat yang nefrotoksik. Untuk pemberian kemoterapi yang mengandung cisplatin, *creatinine clearance* harus lebih besar daripada 70 ml/menit. Apabila nilai ini lebih kecil sedangkan kreatinin normal dan penderita tua sebaiknya digunakan karboplatin.

Pada umumnya kemoterapi dapat diberikan berturut-turut selama 4-6 siklus dengan masa tenggang antara satu siklus ke siklus berikutnya 21-28 hari (3-4 minggu) tergantung pada jenis obat yang digunakan. Obat yang dipilih sebaiknya obat yang mempunyai efek samping paling rendah. Pengobatan dengan dosis suboptimal tidak memberikan hasil yang memuaskan sedangkan dosis yang berlebihan memberi efek toksik yang lebih berat. Karena itu harus ditentukan dosis optimal. Namun, perlu diperhatikan apabila dosis maksimal untuk setiap obat telah tercapai pengobatan harus dihentikan. Demikian pula bila penyakit menjadi progresif atau status penampilan menjadi berkurang dan tidak kembali ke keadaan sebelum kemoterapi.²⁰

2.3 Nyeri

2.3.1 Definisi dan Jenis Nyeri

International Association for the Study of Pain (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan

terkait dengan kerusakan jaringan tubuh. Berdasarkan definisi tersebut, nyeri merupakan suatu gabungan dari komponen objektif (aspek fisiologis komponen nyeri) dan komponen subjektif (aspek emosional dan psikologis).²⁸

Setiap pasien yang mengalami trauma berat (tekanan, suhu, kimia) atau setelah terapi pembedahan harus dilakukan penanganan nyeri yang sempurna, karena dampak dari nyeri itu sendiri akan menimbulkan respon stres metabolik yang akan mempengaruhi semua sistem tubuh dan memperberat kondisi pasiennya. Hal ini akan merugikan pasien akibat timbulnya perubahan fisiologi dan psikologi pasien itu sendiri, seperti²⁹:

- Perubahan kognitif (sentral): kecemasan, ketakutan, gangguan tidur, dan putus asa
- Perubahan neurohumoral: hiperalgesia perifer, peningkatan kepekaan luka
- Plastisitas neural (kornudorsalis): transmisi nosiseptif yang difasilitasi sehingga meningkatkan kepekaan nyeri
- Aktivasi simpatoadrenal: pelepasan renin, angiotensin, hipertensi, takikardi
- Perubahan neuroendokrin: peningkatan kortisol, hiperglikemi, katabolisme

Berdasarkan timbulnya nyeri dapat diklasifikasikan menjadi³⁰:

1) Nyeri akut

Nyeri yang timbul mendadak dan berlangsung sementara. Nyeri ini ditandai dengan adanya aktivitas saraf otonom seperti: takikardi, hiperhidrosis, hipertensi, pucat, dan midriasis dan perubahan ekspresi wajah seperti menyeringai atau menangis. Bentuk nyeri dapat berupa nyeri somatik luar, somatik dalam dan viseral.

2) Nyeri kronik

Nyeri berkepanjangan dapat terjadi berbulan-bulan tanpa tanda-tanda aktivitas otonom kecuali serangan akut. Nyeri tersebut dapat berupa nyeri yang tetap bertahan sesudah penyembuhan luka (penyakit/operasi) atau awalnya berupa nyeri akut lalu menetap sampai melebihi 3 bulan.

Berdasarkan jenisnya nyeri juga dapat diklasifikasikan menjadi³⁰:

1) Nyeri nosiseptif

Karena kerusakan jaringan baik somatik maupun viseral. Stimulasi nosiseptor baik secara langsung maupun tidak langsung akan mengakibatkan pengeluaran mediator inflamasi dari jaringan, sel imun dan ujung saraf sensorik dan simpatik.

Nyeri nosiseptif disebabkan adanya kerusakan jaringan yang mengakibatkan dilepaskannya bahan kimiawi yang disebut *excitatory neurotransmitter* seperti histamin dan bradikinin, yang bertanggung jawab terhadap timbulnya reaksi inflamasi. Selanjutnya bradikinin melepaskan prostaglandin dan substansi P, yang merupakan neurotransmitter kuat. ²⁹

2) Nyeri neuropatik

Nyeri yang didahului atau disebabkan oleh lesi atau disfungsi primer pada sistem saraf perifer. Hal ini disebabkan oleh cedera pada jalur serat saraf perifer, infiltrasi sel kanker pada serabut saraf, dan terpotongnya saraf perifer. Sensasi yang dirasakan adalah rasa panas dan seperti ditusuk-tusuk dan kadang disertai hilangnya rasa atau adanya rasa tidak enak pada perabaan. Nyeri tipe ini sering menunjukkan respon yang buruk pada pemberian analgetik konvensional.

3) Nyeri psikogenik

Nyeri ini berhubungan dengan adanya gangguan jiwa misalnya cemas dan depresi. Nyeri akan hilang apabila keadaan jiwa pasien tenang.

Berdasarkan sumber nyeri, maka nyeri dibagi menjadi³⁰:

1) Nyeri somatik luar

Nyeri yang stimulusnya berasal dari kulit, jaringan subkutan dan membran mukosa. Nyeri biasanya dirasakan seperti terbakar, tajam dan terlokalisasi.

2) Nyeri somatik dalam

Nyeri tumpul dan tidak terlokalisasi dengan baik akibat rangsangan pada otot rangka, tulang, sendi, jaringan ikat.

3) Nyeri viseral

Nyeri karena perangsangan organ viseral atau organ yang menutupinya (pleura parietalis, perikardium, peritoneum). Nyeri tipe ini dibagi menjadi nyeri viseral terlokalisasi, nyeri parietal terlokalisasi, nyeri alih viseral dan nyeri alih parietal.

Berdasarkan derajat nyeri dikelompokkan menjadi³⁰:

- 1) Nyeri ringan adalah nyeri hilang timbul, terutama saat beraktivitas sehari hari dan menjelang tidur.
- 2) Nyeri sedang adalah nyeri terus menerus, aktivitas terganggu yang hanya hilang bila penderita tidur.
- 3) Nyeri berat adalah nyeri terus menerus sepanjang hari, penderita tidak dapat tidur dan sering terjaga akibat nyeri.

2.3.2 Mekanisme Nyeri

Nyeri merupakan suatu bentuk peringatan akan adanya bahaya kerusakan jaringan. Pengalaman sensoris pada nyeri akut disebabkan oleh stimulus noxius yang diperantarai oleh sistem sensorik nosiseptif. Sistem ini berjalan mulai dari perifer melalui medulla spinalis, batang otak, talamus dan korteks serebri. Apabila telah terjadi kerusakan jaringan, maka sistem nosiseptif akan bergeser fungsinya dari fungsi protektif menjadi fungsi yang membantu perbaikan jaringan yang rusak.²⁹

Nyeri inflamasi merupakan salah satu bentuk untuk mempercepat perbaikan kerusakan jaringan. Sensitifitas akan meningkat, sehingga stimulus non noxius atau noxius ringan yang mengenai bagian yang meradang akan menyebabkan nyeri. Nyeri inflamasi akan menurunkan derajat kerusakan dan menghilangkan respon inflamasi.²⁹

Perjalanan nyeri termasuk suatu rangkaian proses neurofisiologis kompleks yang disebut sebagai nosiseptif yang merefleksikan empat proses komponen yang nyata yaitu transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi, dimana terjadinya stimuli yang kuat di perifer sampai dirasakannya nyeri di susunan saraf pusat.²⁹

Transduksi

Proses dimana stimulus noxius diubah ke impuls elektrikal pada ujung saraf. Suatu stimuli kuat seperti tekanan fisik kimia, suhu dirubah menjadi suatu aktivitas listrik yang akan diterima ujung-ujung saraf perifer atau organ-organ tubuh. Kerusakan jaringan karena trauma baik trauma pembedahan atau trauma

lainnya menyebabkan sintesa prostaglandin, dimana prostaglandin inilah yang akan menyebabkan sensitisasi dari reseptor-reseptor nosiseptif dan dikeluarkannya zat-zat mediator nyeri seperti histamin, serotonin yang akan menimbulkan sensasi nyeri. Keadaan ini dikenal sebagai sensitisasi perifer.²⁹

Transmisi

Proses penyaluran impuls melalui saraf sensoris sebagai lanjutan proses transduksi melalui serabut A-delta dan serabut C dari perifer ke medulla spinalis, dimana impuls tersebut mengalami modulasi sebelum diteruskan ke talamus oleh traktus spinotalamikus dan sebagian ke traktus spinoretikularis. Traktus spinoretikularis terutama membawa rangsangan dari organ-organ viseral serta berhubungan dengan nyeri yang lebih difus dan melibatkan emosi. Selain itu juga serabut-serabut saraf disini mempunyai sinaps interneuron dengan saraf-saraf berdiameter besar dan bermielin. Selanjutnya impuls disalurkan ke talamus dan somatosensoris di korteks serebri dan dirasakan sebagai persepsi nyeri.²⁹

Modulasi

Proses perubahan transmisi nyeri yang terjadi disusunan saraf pusat. Proses terjadinya interaksi antara sistem analgesik endogen yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis anterior dengan input nyeri yang masuk ke kornu posterior medulla spinalis merupakan proses asenden yang dikontrol oleh otak. Analgesik endogen (enkefalin, endorphin, serotonin, noradrenalin) dapat menekan impuls nyeri pada kornu posterior medulla spinalis sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan impuls nyeri untuk analgesik endogen tersebut. Inilah yang menyebabkan persepsi nyeri sangat subjektif pada setiap orang.

Persepsi

Hasil akhir dari proses interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya akan menghasilkan suatu proses subjektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri, yang diperkirakan terjadi pada talamus dengan korteks sebagai diskriminasi dari sensorik.

2.3.3 Nyeri pada Kanker

Nyeri bukan merupakan hal normal dari kanker. Semua nyeri dapat diobati dan sebagian besar nyeri dapat dikontrol. Jenis nyeri yang dirasakan akan menentukan terapi terbaik yang diperlukan untuk menghilangkannya.³¹

Nyeri akut merupakan nyeri yang parah dan berlangsung singkat. Nyeri akut sering menjadi tanda bahwa tubuh telah terluka. Nyeri ini biasanya hilang setelah luka teratasi. Nyeri kronik berlangsung dalam jangka waktu yang lebih lama (lebih dari 3 bulan). Nyeri kronik dapat mengganggu aktivitas sehari-hari apabila tidak diatasi. Nyeri kronik dapat berkisar dari ringan sampai berat. Nyeri ini tidak dapat hilang tapi dapat dikendalikan dengan meminum obat secara teratur.³¹

Breakthrough pain adalah nyeri yang tetap terjadi meskipun minum obat secara teratur pada nyeri kronik. Nyeri ini datang dengan cepat, berlangsung selama satu jam, dan terasa seperti nyeri kronik tapi lebih parah. Penyebabnya sama seperti nyeri kronik, yaitu karena kanker itu sendiri dan karena terapi kanker. Nyeri ini dapat terjadi saat melakukan aktivitas sehari-hari seperti berjalan dan ganti pakaian atau tidak dapat terprediksi dan tanpa sebab yang jelas.³¹

Sebanyak tiga-perempat sindrom nyeri kronis merupakan efek langsung dari kanker, sedangkan yang lainnya terkait dengan terapi yang diberikan untuk mengelola penyakit tersebut, tes yang berhubungan dengan kanker, atau gangguan yang tidak terkait dengan penyakit atau pengobatannya.¹² Nyeri yang dirasakan tergantung dari jenis kanker, stadium, dan ambang nyeri penderita. Orang dengan kanker stadium lanjut lebih mungkin untuk memiliki rasa sakit.³¹

1) Nyeri karena kanker

Nyeri kanker dapat terjadi karena tumor yang menekan tulang, saraf, atau organ tubuh.³¹

Kompresi sumsum tulang belakang: Ketika tumor menyebar ke tulang belakang, ia dapat menekan sumsum tulang belakang. Hal ini disebut kompresi sumsum tulang belakang. Tanda pertama dari kompresi biasanya nyeri pada leher dan/atau punggung, kadang-kadang dengan nyeri, mati rasa, atau kelemahan pada lengan dan kaki. Batuk, bersin, atau gerakan lain sering membuatnya lebih buruk. Kompresi ini harus ditangani dengan cepat agar tidak kehilangan kontrol kandung kemih, usus atau menjadi lumpuh. Pengobatan biasanya melibatkan terapi radiasi dan steroid untuk memperkecil ukuran tumor. Terapi juga bisa dilakukan secara pembedahan untuk mengangkat tumor yang menekan tulang belakang lalu diikuti radiasi.³¹

Nyeri tulang: Jenis nyeri ini dapat terjadi ketika kanker menyebar ke tulang. Pengobatan dapat ditujukan untuk mengendalikan kanker atau fokus melindungi tulang yang terkena. Radiasi eksternal dapat digunakan untuk mengobati tulang yang melemah. Obat radioaktif yang diberikan dapat

mengendap di daerah yang terkena tulang dan membantu untuk membuatnya lebih kuat. Bifosfonat adalah obat lain yang dapat membantu membuat tulang yang sakit tetap kuat dan membantu menjaga tulang agar tidak rusak dan patah.³¹

2) Nyeri karena terapi kanker

Prosedur dan pengujian: Beberapa tes digunakan untuk mendiagnosa kanker dan melihat seberapa baik terapi yang sudah dilakukan. Nyeri tidak dapat dihindari tapi tidak berlangsung lama.³¹

Nyeri pembedahan: Pembedahan sering menjadi bagian dari pengobatan untuk kanker yang tumbuh tumor padat. Nyeri akibat pembedahan dapat berlangsung selama beberapa hari sampai beberapa minggu, tergantung pada jenis operasi.³¹

Nyeri phantom: Nyeri phantom adalah efek pembedahan yang bertahan lebih lama, di luar nyeri pembedahan biasa. Setelah dilakukan amputasi pada kaki, lengan, atau menghilangkan payudara, nyeri dari organ yang tersebut masih bisa dirasakan. Tidak ada metode pengobatan tunggal untuk mengontrol nyeri phantom. Namun, banyak metode telah digunakan untuk mengobatinya, termasuk obat nyeri, terapi fisik, obat-obatan antidepresan, dan stimulasi saraf listrik transkutan.³¹

Efek samping dari kemoterapi dan radiasi Beberapa efek samping pengobatan menyebabkan rasa sakit. Nyeri bahkan dapat menyebabkan beberapa orang untuk menghentikan pengobatan jika tidak berhasil. Beberapa contoh dari rasa sakit yang disebabkan oleh pengobatan kanker³¹:

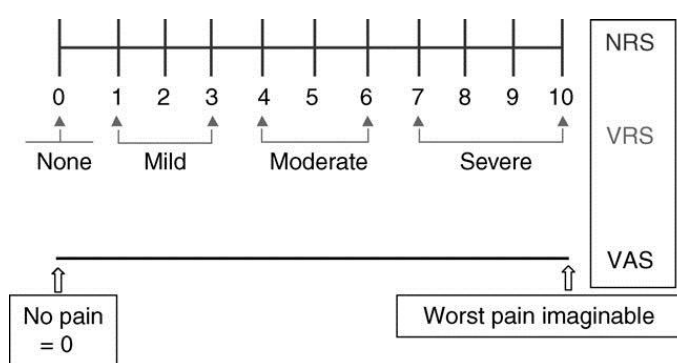
- **Neuropati perifer.** Kondisi ini mengacu pada rasa sakit, terbakar, kesemutan, mati rasa, kelemahan, kecanggungan, kesulitan berjalan, atau sensasi yang tidak biasa di tangan, lengan, dan kaki. Neuropati perifer terjadi karena kerusakan saraf yang disebabkan oleh beberapa jenis kemoterapi, kekurangan vitamin, kanker, dan masalah lainnya.
- **Mukositis.** Kemoterapi dapat menyebabkan luka dan rasa sakit di mulut dan tenggorokan. Rasa sakit dapat menyebabkan orang mengalami kesulitan makan, minum, dan bahkan berbicara.
- **Cedera radiasi.** Nyeri dari radiasi eksternal tergantung pada bagian tubuh yang diobati. Radiasi dapat menyebabkan luka bakar pada kulit, mukositis, dan jaringan parut dan semuanya dapat menyebabkan rasa sakit. Tenggorokan, usus, dan kandung kemih juga rentan terhadap cedera radiasi.

2.3.4 Pengukuran Derajat Nyeri

Langkah umum untuk menilai derajat nyeri pada penyakit keganasan maupun terapinya adalah dengan menentukan skor *Visual Analogue Scale (VAS)*. Hal ini sejalan dengan tujuan *The European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC)* untuk merancang VAS berbasis komputer untuk pengukuran derajat nyeri pada pasien kanker stadium lanjut serta pasien yang tidak bisa berkomunikasi dengan baik.³²

Jenis dari VAS sendiri bervariasi. VAS yang paling sederhana berupa satu dimensi garis lurus dengan dua skala. Selain itu, ada yang sudah dikategorikan menjadi empat skala dan skala numerik dengan angka dari 1-10. Ketiganya sangat

sensitif menilai derajat nyeri saat itu juga, namun ada kelemahan dalam mengukur derajat nyeri 24 jam yang lalu dan seminggu yang lalu, meskipun tetap sering digunakan.³³ Instrumen ini harus diisi sendiri oleh pasien karena nyeri bersifat subjektif, personal dan pengalaman pribadi, namun hanya bisa diisi kurang dari 1 menit agar hasil tetap akurat.³²



Gambar 2. Instrumen Pengukuran Nyeri

Sumber: *British Journal of Anaesthesia* 101 (2008)³³

2.4 Kualitas Hidup

2.4.1 Definisi Kualitas Hidup

Kualitas hidup adalah suatu terminologi yang menunjukkan kesejahteraan secara menyeluruh, termasuk aspek kebahagiaan dan kepuasan hidup secara holistik.³⁴ Kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan dapat diartikan sebagai respon emosi dari penderita terhadap aktivitas sosial, emosional, pekerjaan dan hubungan antar keluarga, rasa senang atau bahagia, adanya kesesuaian antara harapan dan kenyataan yang ada, adanya kepuasan dalam melakukan fungsi fisik, sosial dan emosional serta kemampuan mengadakan

sosialisasi dengan orang lain.³⁵ Konsep kualitas hidup yang berkaitan dengan kesehatan (*Health-Related Quality of Life*) dan faktor-faktor penentunya telah berkembang sejak tahun 1980-an mencakup aspek-aspek kualitas hidup keseluruhan yang dengan jelas mempengaruhi kesehatan baik fisik maupun mental.³⁴

Beberapa aspek kesehatan tidak menunjukkan pengaruh langsung terhadap kualitas hidup pada saat penilaian, misalnya penyakit, paparan dan predisposisi genetik yang tidak diketahui oleh individu tanpa gejala.³⁴ Meskipun kesehatan adalah aspek yang penting dalam kualitas hidup, namun masih terdapat aspek-aspek lain yang juga harus dipertimbangkan seperti pekerjaan, rumah tangga, sekolah, kehidupan bermasyarakat, aspek budaya, serta nilai-nilai dan spiritual.³⁵

Pertanyaan-pertanyaan tentang kesehatan fisik dan mental menjadi komponen penting pengamatan kesehatan dan dianggap sebagai indikator yang valid dari penilaian kebutuhan pelayanan dan hasil intervensi. Penilaian status kesehatan yang dilakukan sendiri oleh seseorang merupakan prediktor yang kuat terhadap mortalitas dan morbiditas dibandingkan dengan beberapa pengukuran kesehatan secara objektif. Pengukuran kualitas hidup yang berkaitan dengan kesehatan dapat membantu menentukan beban penyakit yang dapat dicegah, luka serta kecacatan.³⁴ Selain itu, pengukuran ini juga membantu memantau kemajuan pencapaian kesehatan bangsa. Analisis data pengamatan kualitas hidup dapat mengidentifikasi kelompok dengan kesehatan yang relatif kurang baik dan membantu memandu untuk meningkatkan kesehatan mereka.³⁴

2.4.2 Kualitas Hidup Pasien Kanker Paru

Kualitas hidup pasien kanker paru dipengaruhi oleh beberapa faktor yang berhubungan dengan gejala klinis yang dialami pasien, stadium penyakit dan karakteristik pengobatan. Gejala klinis yang paling mengganggu aktivitas adalah batuk kronis, sindroma Pancoast, kerusakan saraf yang diantaranya menyebabkan suara serak dan sulit menelan serta penyakit lain yang menyertainya. Siklus kemoterapi, variasi lini kemoterapi dan efek samping kemoterapi seperti nyeri dan kelelahan juga mempengaruhi kualitas hidup.³⁶

Selain oleh penyakit keganasan dan pengobatan, kualitas hidup juga dipengaruhi oleh latar belakang pasien diluar penyakit. Beberapa faktor tersebut adalah:

1) Jenis Kelamin

Jenis kelamin merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kualitas hidup. Secara umum, kesejahteraan pria dan wanita tidak jauh berbeda, namun wanita lebih banyak terkait dengan aspek hubungan yang bersifat positif sedangkan kesejahteraan tinggi pada pria lebih terkait dengan aspek pendidikan dan pekerjaan yang lebih baik.³⁷

2) Usia

Usia juga merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kualitas hidup.³⁷ Adanya kontribusi dari faktor usia terhadap kualitas hidup subjektif individu yang disebabkan karena individu pada masa usia tua sudah melewati masa untuk melakukan perubahan dalam hidupnya sehingga mereka cenderung mengevaluasi hidupnya dengan lebih positif dibandingkan saat masa mudanya.

3) Pendidikan

Tingkat pendidikan adalah salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kualitas hidup subjektif.³⁷ Kualitas hidup akan meningkat seiring dengan lebih tingginya tingkat pendidikan yang didapatkan oleh individu.³⁸

4) Pekerjaan

Moons, Marquet, Budst, dan de Geest (2004) mengatakan bahwa terdapat perbedaan kualitas hidup antara penduduk yang berstatus sebagai pelajar, penduduk yang bekerja, penduduk yang tidak bekerja (atau sedang mencari pekerjaan), dan penduduk yang tidak mampu bekerja.³⁷

5) Status pernikahan

Moons, Marquet, Budst, dan de Geest (2004) juga mengemukakan bahwa terdapat perbedaan kualitas hidup antara individu yang tidak menikah, individu bercerai ataupun janda dan individu yang menikah.³⁷

6) Status sosial ekonomi

Status sosial ekonomi juga jadi salah satu hal yang mempengaruhi kualitas hidup. Penduduk dengan penghasilan rendah memiliki kualitas hidup yang lebih buruk.³⁹

2.4.3 Pengukuran Kualitas Hidup

Sebagian besar pengobatan kanker khususnya kemoterapi pada penyakit yang telah mengalami metastasis diberikan dengan tujuan paliatif, dimana lama hidup atau kualitas hidup menjadi sasaran pengobatan. Kualitas hidup saat ini telah menjadi suatu parameter yang sama pentingnya dengan karakteristik kesuksesan pengobatan seperti rerata kelangsungan hidup, kondisi bebas penyakit

atau kondisi keganasan yang terkontrol, bahkan kualitas hidup pasien dijadikan acuan untuk menentukan apakah terapi paliatif dapat dilanjutkan, harus dimodifikasi atau dihentikan.⁴⁰

Alat ukur kualitas hidup harus bersifat multidimensional yang menyinggung aspek fisik, sosial dan emosional, sederhana, mudah dimengerti dan dijawab oleh semua pasien dan harus bisa divalidasi.⁴¹ Salah satu alat ukur yang banyak digunakan untuk menilai kualitas hidup pasien kanker adalah kuesioner yang dikeluarkan oleh *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Kuesioner kualitas hidup EORTC ini adalah suatu sistem terintegrasi untuk menilai kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan pasien kanker yang berpartisipasi di dalam uji klinik internasional. Kuisisioner ini telah digunakan secara luas pada uji klinik kanker oleh sejumlah besar kelompok penelitian dan telah digunakan pada studi non uji klinik.⁴⁰

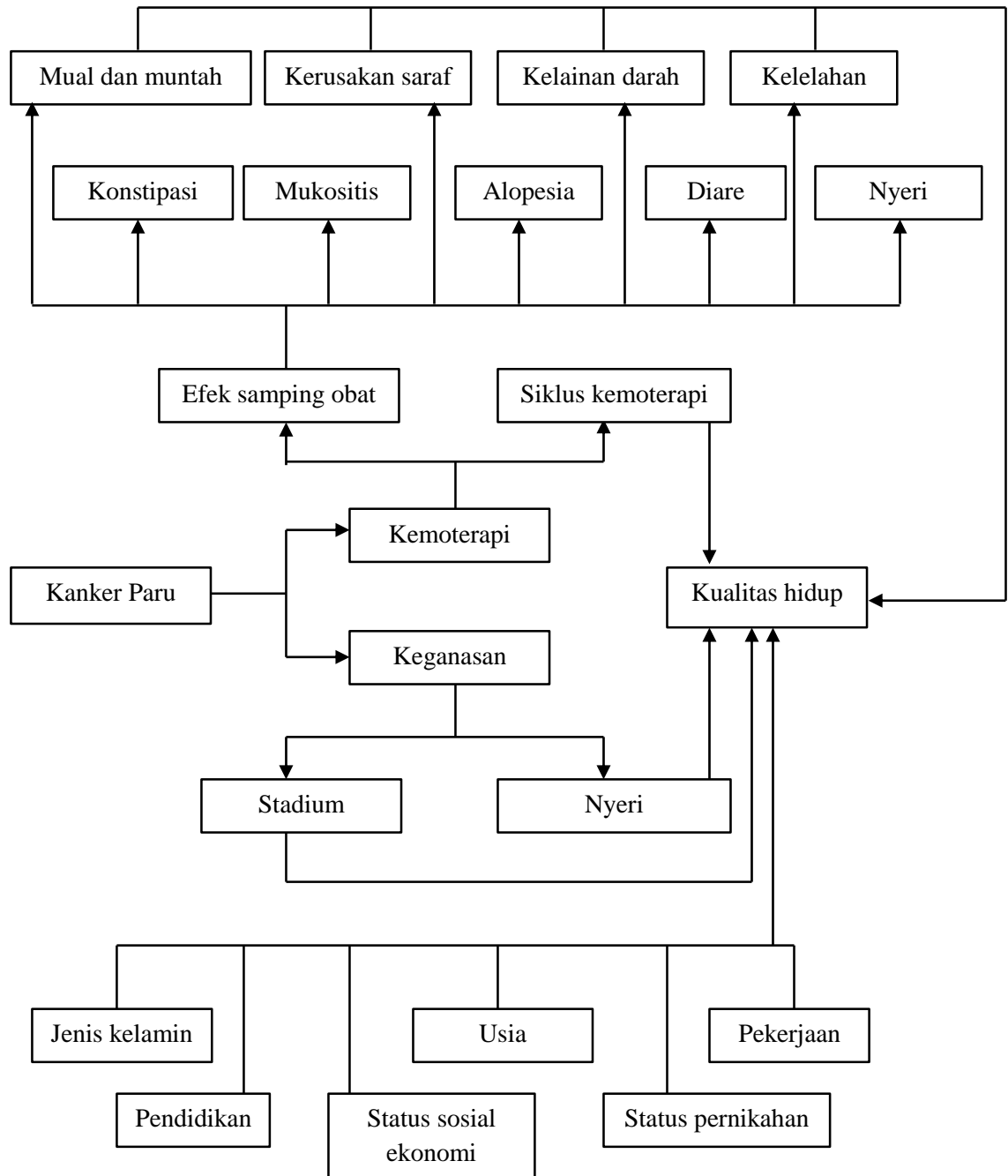
Kuesioner kualitas hidup EORTC dibagi berdasarkan jenis penyakit kanker yang dialami pasien. Dalam penelitian ini yang digunakan adalah *European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-LC13) yang merupakan kuesioner kualitas hidup yang lebih spesifik pada pasien kanker paru dengan 13 pertanyaan. Namun, sebelum mengisi kuesioner tersebut, ada kuesioner yang harus diisi terlebih dahulu yaitu *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) yang merupakan kuesioner kualitas hidup pada pasien kanker pada umumnya yang berisi 30

pertanyaan. Kuesioner ini diisi atas kehendak pasien baik diisi sendiri atau dengan wawancara oleh peneliti.⁴¹

2.5 Hubungan Nyeri dengan Kualitas Hidup

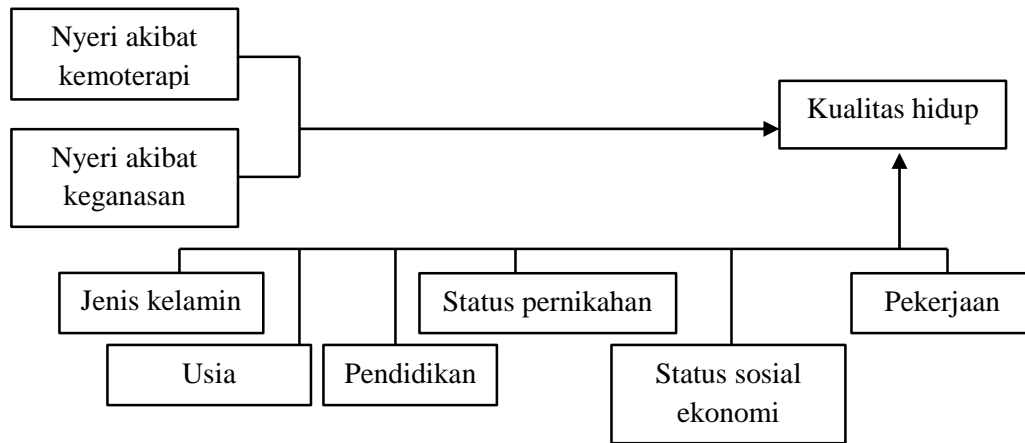
Nyeri merupakan kondisi paling menyedihkan dan menakutkan pada pasien kanker. Nyeri yang terjadi baik karena terapi maupun kanker itu sendiri, merupakan nyeri kronik. Apabila tidak diatasi dengan baik, nyeri dapat mengakibatkan terganggunya aktivitas sehari-hari. Selain itu, dampak dari nyeri itu sendiri akan menimbulkan respon stres metabolik yang akan mempengaruhi semua sistem tubuh dan memperberat kondisi pasiennya. Hal ini akan merugikan pasien akibat timbulnya perubahan fisiologi dan psikologi pasien itu sendiri, seperti perubahan kognitif, neurohumoral, neuroendokrin, serta status fungsional yang pada akhirnya akan mempengaruhi kualitas hidup pasien tersebut.

2.6 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

Terdapat hubungan antara derajat nyeri dengan tingkat kualitas hidup pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi. Semakin tinggi derajat nyeri maka kualitas hidup akan semakin menurun.