HUBUNGAN INTENSITAS MEROKOK DENGAN TIPE HISTOPATOLOGI KANKER PARU KARSINOMA BUKAN SEL KECIL

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

(Fitriati Silmi Kaffati, 030002300151)

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, Juni 2026

Bidang Ilmu: Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN INTENSITAS MEROKOK DENGAN TIPE HISTOPATOLOGI KANKER PARU KARSINOMA BUKAN SEL KECIL

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

(Fitriati Silmi Kaffati, 030002300151)

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, Juni 2026

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN INTENSITAS MEROKOK DENGAN TIPE HISTOPATOLOGI KANKER PARU KARSINOMA BUKAN SEL KECIL

Nama mahasiswa: Fitriati Silmi Kaffati

NIM 030002300151

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Rabu, Tanggal 1 Juli 2026

Pembimbing



Dr. dr. Reza Aditya Digambiro, M.Kes, M.Ked(PA), Sp.PA

NIK: 3282/Usakti

Dipindai dengan CamScanner

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN INTENSITAS MEROKOK DENGAN TIPE HISTOPATOLOGI KANKER PARU KARSINOMA BUKAN SEL KECIL

Nama Mahasiswa: Fitriati Silmi Kaffati

NIM 030002300151

Telah diuji dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari ……., Tanggal…….2026

Ketua Penguji

Nama: Dr. dr. Rina Kurniasari Kusumaratna, M.Kes, FFRI

NIK: 2264/Usakti

Anggota Penguji I

Nama: Dr. dr. Reza Aditya Digambiro, M.Kes, M.Ked(PA), Sp.PA

NIK: 3282/Usakti

Anggota Penguji II

Nama: dr. Yani Kurniawan, MM, M.Biomed

NIK: 3910/Usakti

Jakarta, …… 2026

Dekan

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp.FK

NIK: 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Fitriati Silmi Kaffati
NIM	: 030002300151
Program Studi	: S1 Kedokteran
Alamat Korespondensi	: Jalan Jawa no. 17A, Sapuro Kebulen, Pekalongan Barat, Kota Pekalongan
Telepon/ mobile	: 085788551168
E-mail	: silmikaffati777@gmail.com
Judul Skripsi	: Hubungan Intensitas Merokok Dengan Tipe Histopatologi Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana semestinya.

Jakarta, 14 Juli 2026



Fitriati Silmi Kaffati
NIM 030002300151

Dipindai dengan CamScanner

DAFTAR ISI

HALAMAN

HALAMAN COVER JUDUL i
HALAMAN PERSETUJUAN ii
HALAMAN PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI iv
DAFTAR ISI v
DAFTAR GAMBAR ix
DAFTAR LAMPIRAN x
DAFTAR SINGKATAN xi
BAB I 1
PENDAHULUAN 1
1.1 Latar belakang 1
1.2 Rumusan masalah 2
1.3 Tujuan 2
1.3.1 Tujuan umum 2
1.3.2 Tujuan khusus 3
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat penelitian 3
1.5.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan 3
1.5.2 Manfaat untuk profesi 3
1.5.3 Manfaat untuk masyarakat 3
BAB II 4
TINJAUAN PUSTAKA 4
2.1 Tinjauan Pustaka 4
2.1.1 Tipe histopatologi NSCLC 4
2.1.2 Intensitas merokok 5
2.1.3 Faktor risiko yang memengaruhi terjadinya kanker paru 7
2.1.4 Hubungan intensitas merokok dengan tipe histopatologi NSCLC 8
2.2 Ringkasan Pustaka 11

2.3 Kerangka teori 14
BAB III 15
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 15
3.1 Kerangka konsep 15
3.1.1 Variabel tergantung 15
3.1.2 Variabel bebas 15
3.1.3 Karakteristik subjek 15
3.2 Definisi operasional 16
BAB IV 18
METODE 18
4.1 Desain penelitian 18
4.2 Lokasi dan waktu penelitian 18
4.3 Populasi, subjek dan sampel penelitian 18
4.3.1 Populasi penelitian 18
4.3.2 Subjek penelitian 18
4.3.2.1 Kriteria pemilihan subjek 18
4.3.3 Sampel penelitian 19
4.3.3.1 Teknik pengambilan sampel 20
4.4 Bahan dan instrumen penelitian 20
4.4.1 Bahan penelitian 20
4.4.2 Instrumen penelitian 20
4.5 Analisis data 20
4.6 Alur kerja penelitian 21
4.7 Etika penelitian 21
4.8 Penjadwalan penelitian 22
REFERENSI 23
LAMPIRAN 27
Tabel 1. Karakteristik subjek 27
Tabel 2. Intensitas merokok 27

Tabel 3. Tipe histopatologi NSCLC 27

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ringkasan pustaka 11

Tabel 2. Definisi operasional 16

Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian 22

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka teori 14

Gambar 2. Kerangka konsep 15

Gambar 3. Alur kerja penelitian 21

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy table* 27

DAFTAR SINGKATAN

NSCLC	: *Non-Small Cell Lung Cancer*
SCLC	: *Small Cell Lung Cancer*
WHO	: *World Health Organization*
DNA	: *Deoxyribonucleic Acid*
PPOK	: Penyakit Paru Obstruktif Kronis
IARC	: *International Agency for Research on Cancer*
PA	: Patologi Anatomi
CI	: *Confidence Interval*
OR	: *Odds Ratio*
c-MET	*: mesenchymal-epithelial transition factor*
EMT	*: epithelial-mesenchymal transition*
GATS	*: Global Adult Tobacco Survey*
GLOBOCAN	*: Global Cancer Observatory*
IL	*: Interleukin*
KRAS	*: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*
nAChR	*: nicotinic acetylcholine receptor*
PAH	*: polycyclic aromatic hydrocarbons*
PM2.5	*: particulate matter* berdiameter *≤2,5 µm*
ROS	*: reactive oxygen species*
TNF-α	*: tumor necrosis factor-alpha*
TP53	*: tumor protein p53*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kanker paru hingga saat ini masih merupakan salah satu permasalahan utama di dunia karena berkontribusi besar terhadap angka kejadian dan kematian. Berdasarkan data dari *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2024, kanker paru memiliki prevalensi 5 tahun sebanyak 3.568.718 kasus di dunia dengan proporsi 44,0 per 100.000 penduduk. Pada tahun yang sama, kanker paru juga menjadi kanker dengan jumlah kasus baru terbanyak di dunia, yaitu 2.637.005 kasus atau 12,8% dari seluruh kanker, serta menjadi penyebab kematian kanker tertinggi dengan 1.861.839 kematian atau 19,1% dari seluruh kematian akibat kanker.(1)

Di Indonesia, data GLOBOCAN 2024 mencatat prevalensi kasus kanker paru sebanyak 79.119 dalam 5 tahun dengan proporsi 27,9 per 100.000 penduduk. Kanker paru juga menempati urutan kedua kasus kanker terbanyak di Indonesia dengan 58.446 kasus baru atau 12,3%, serta menjadi penyebab kematian kanker tertinggi dengan 53.323 kematian atau 18,8%. Pada laki-laki, kanker paru merupakan kanker dengan jumlah kasus baru tertinggi, yaitu 41.578 kasus atau 20,4% dari seluruh kasus kanker pada laki-laki.(1) Salah satu faktor utama terjadinya kanker paru adalah merokok. Data dari *Global Adult Tobacco Survey Indonesia* tahun 2021 menunjukkan bahwa 33,5% orang dewasa berusia ≥15 tahun merupakan perokok aktif, dengan prevalensi yang jauh lebih tinggi pada laki-laki, yaitu 64,7%, dibandingkan perempuan sebesar 2,3%. Data tersebut menunjukkan bahwa rokok masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang besar di Indonesia.(2)

Berdasarkan konsensus oleh *World Health Organization* (WHO) tahun 2021, mayoritas kasus kanker paru tergolong dalam karsinoma bukan sel kecil atau yang sering disebut dengan NSCLC (*Non-Small Cell Lung Cancer*). Ada beberapa tipe histopatologi pada kelompok ini meliputi adenokarsinoma, dan

karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar.[3] Penelitian oleh Tian *et al*. tahun 2025 melaporkan bahwa karsinoma paru sel bukan kecil mencakup sekitar 80% dari seluruh kasus kanker paru.

Salah satu faktor utama terjadinya kanker paru adalah karena merokok. Menurut Hasan *et al.* pada penelitiannya pada tahun 2024, variasi tipe histopatologi kanker paru, seperti adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa berkaitan dengan riwayat dan intensitas merokok. Karsinoma sel skuamosa memiliki hubungan yang lebih kuat dengan kebiasaan merokok berat, sedangkan adenokarsinoma lebih sering ditemukan pada perokok ringan atau bukan perokok.[6] Oleh karena itu, besarnya intensitas merokok penting untuk dikaji karena risiko kanker paru dipengaruhi oleh status merokok, jumlah rokok yang dikonsumsi dan lama paparannya.[10,17]

Hasil pengukuran intensitas merokok yang lebih tinggi menunjukkan risiko lebih tinggi untuk terjadi kanker paru. Perbedaan intensitas merokok diduga memengaruhi proses karsinogenesis dan perbedaan tipe histopatologi NSCLC, khususnya pada adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa. Data di Indonesia mengenai hubungan antara intensitas merokok dengan perbedaan tipe histopatologi NSCLC masih terbatas, terutama pada fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lokal. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan intensitas merokok dengan tipe histopatologi kanker paru karsinoma bukan sel kecil pada pasien di Klinik dan Laboratorium Naura Medika dan RSUD Pasar Minggu.

1.2 Rumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara intensitas merokok dengan tipe histopatologi NSCLC pada pasien di Klinik dan Laboratorium Naura Medika dan RSUD Pasar Minggu?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan intensitas merokok dengan tipe histopatologi NSCLC.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui tipe histopatologi NSCLC pada pasien di Klinik dan Laboratorium Naura Medika dan RSUD Pasar Minggu.
2. Menganalisis hubungan intensitas merokok dengan distribusi tipe histopatologi NSCLC

1.4 Hipotesis

Hipotesis nol (H0): Tidak terdapat hubungan antara intensitas merokok dengan tipe histopatologi NSCLC.

Hipotesis alternatif (H1): Terdapat hubungan antara intensitas merokok dengan tipe histopatologi NSCLC.

1.5 Manfaat penelitian

1.5.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Memberikan data mengenai hubungan intensitas merokok dengan tipe histopatologi NSCLC.

1.5.2 Manfaat untuk profesi

Menjadi bahan pertimbangan dalam memahami karakteristik pasien kanker paru.

1.5.3 Manfaat untuk masyarakat

Meningkatkan pengetahuan dan pemahaman bagi masyarakat mengenai pengaruh merokok dengan risiko dan variasi gambaran histopatologi kanker paru.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Tipe histopatologi NSCLC

Kanker didefinisikan sebagai penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan serta pertambahan sel secara abnormal dan tidak dapat dikendalikan. Kanker dapat menyebar atau bermetastasis ke jaringan tubuh atau organ lain.[7] Karsinoma paru merupakan keganasan di organ paru yang dapat berasal langsung dari jaringan paru (primer) maupun berasal dari penyebaran organ lain (sekunder). Ada dua tipe sel pada kanker paru, yaitu karsinoma paru sel kecil atau SCLC (S*mall Cell Lung Cancer*) dan karsinoma bukan sel kecil NSCLC (N*on-Small Cell Lung Cancer*).[3] Konsensus WHO 2021 menjadi rujukan penting dalam klasifikasi tumor paru untuk menegakkan diagnosis histopatologi.[3] Berdasarkan konsensus tersebut, mayoritas kasus kanker paru tergolong dalam NSCLC. Tipe histopatologinya ada tiga: karsinoma sel besar, adenokarsinoma, dan karsinoma sel skuamosa.[3] Dari ketiga tipe tersebut, adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa adalah tipe yang sering didapatkan dalam jumlah besar.[3,5,7]

Adenokarsinoma merupakan salah satu tipe NSCLC yang paling sering ditemukan. Secara histopatologi, adenokarsinoma berasal dari sel epitel kelenjar dan dapat menunjukkan pembentukan struktur kelenjar, produksi musin, atau pola pertumbuhan tertentu seperti lepidik, asinar, papiler, mikropapiler, maupun solid.[3] Adenokarsinoma sering ditemukan pada bagian perifer paru dan dapat terjadi baik pada perokok maupun bukan perokok. Beberapa penelitian di Indonesia juga menunjukkan bahwa adenokarsinoma merupakan tipe histopatologi kanker paru yang paling banyak ditemukan.[5,8]

Karsinoma sel skuamosa merupakan tipe NSCLC yang berasal dari sel epitel skuamosa saluran napas. Secara histopatologi, tipe ini dapat menunjukkan keratinisasi, pembentukan jembatan antar sel (*intercellular bridge*) atau penanda diferensiasi skuamosa pada pemeriksaan penunjang.[3] Karsinoma sel skuamosa

lebih sering dikaitkan dengan riwayat merokok yang lebih berat dan biasanya lebih banyak ditemukan di daerah sentral atau bronkus besar. Beberapa studi menunjukkan bahwa paparan tembakau yang lebih berat berhubungan dengan karsinoma sel skuamosa. Hal ini dilaporkan oleh Fazlioglu *et al.* bahwa karsinoma sel skuamosa dan SCLC berhubungan dengan paparan tembakau yang lebih berat, sedangkan adenokarsinoma lebih sering ditemukan pada kelompok bukan perokok atau perokok pasif.[9]

2.1.2 Intensitas merokok

Arumsari *et al*. pada 2019 melaporkan bahwa salah satu faktor risiko utama penyebab kanker paru adalah merokok. Asap rokok mengandung berbagai zat karsinogenik yang dapat memicu stres oksidatif, inflamasi yang bersifat kronik, kerusakan pada DNA, serta perubahan genetik pada sel paru. Proses tersebut dapat memengaruhi karakteristik histopatologi kanker paru. Asap rokok merupakan campuran kompleks yang mengandung ribuan bahan kimia, termasuk karsinogen seperti *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH), nitrosamin spesifik tembakau, aldehid, logam berat, dan zat iritan. Studi Li dan Hecht tahun 2022 melaporkan bahwa tembakau dan asap rokok mengandung lebih dari 9.500 senyawa kimia, dengan 83 senyawa karsinogen berdasarkan klasifikasi IARC (*International Agency for Research on Cancer)*. Zat-zat tersebut dapat memicu kerusakan DNA, stres oksidatif, inflamasi kronik, gangguan apoptosis, perubahan epigenetik, hingga transformasi sel epitel paru menjadi ganas.[11,13,14]

Karsinogenesis paru akibat merokok diawali ketika asap rokok masuk ke saluran napas dan zat karsinogenik mengendap pada epitel bronkus maupun jaringan paru perifer. Tar membawa senyawa berbahaya seperti PAH, nitrosamin, fenol, dan karsinogen lain. Paparan berulang dapat menyebabkan iritasi mukosa, gangguan pembersihan mukosilier, cedera epitel berulang, regenerasi berlebihan, serta perubahan praneoplastik berupa metaplasia, displasia, hingga transformasi ganas. PAH seperti *benzo[a]pyrene* dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 menjadi metabolit reaktif yang dapat membentuk DNA *adduct*. DNA *adduct* merupakan ikatan antara metabolit reaktif suatu karsinogen dengan DNA. Apabila

ikatan tersebut tidak diperbaiki sebelum replikasi sel, dapat terjadi kesalahan pembacaan DNA dan mutasi pada gen seperti TP53 dan KRAS yang mengatur pertumbuhan serta kematian sel, sehingga meningkatkan risiko transformasi ganas. Nitrosamin juga berperan dalam pembentukan DNA *adduct*, peningkatan radikal bebas, dan mutasi genetik. Thapa *et al*. menjelaskan nitrosamin merupakan karsinogen kuat dalam asap rokok yang dapat merusak DNA dan mendorong pertumbuhan keganasan, termasuk kanker paru.[11,12]

Paparan asap rokok juga meningkatkan *reactive oxygen species* atau ROS yang menyebabkan stres oksidatif dan merusak DNA, lipid membran, serta protein sel. Cha *et al*. tahun 2023 menjelaskan bahwa paparan kronik asap rokok dapat menyebabkan stres oksidatif persisten, inflamasi, apoptosis serta berkontribusi terhadap penyakit paru kronik termasuk kanker paru.[13] Selain itu, asap rokok memicu inflamasi kronik dan kemudian meningkatkan sitokin proinflamasi seperti IL-1β, IL-6, IL-8, dan TNF-α. Sitokin tersebut dapat memperpanjang proses inflamasi kronik, meningkatkan proliferasi sel, menghambat apoptosis, dan membentuk *tumor-promoting microenvironment.*[12,14]

Nikotin terutama menyebabkan adiksi sehingga memperpanjang paparan tubuh terhadap karsinogen. Selain itu, nikotin dapat berperan sebagai promotor tumor melalui ikatan dengan *nicotinic acetylcholine receptors* atau nAChR, terutama α5-nAChR dan α7-nAChR.[15] Aktivasi reseptor ini merangsang jalur yang dapat meningkatkan proliferasi, angiogenesis, migrasi, invasi, EMT, serta menghambat apoptosis. Cai *et al*. tahun 2025 menjelaskan bahwa α5-nAChR merupakan mediator penting dalam progresi kanker paru yang berhubungan dengan nikotin.

Pada tingkat sel, Wang *et al*. tahun 2024 menunjukkan bahwa cigarette smoke extract dapat menyebabkan kerusakan DNA dan transformasi ganas pada sel epitel bronkus manusia melalui aktivasi fosforilasi c-MET dan respons kerusakan DNA. Hal ini menunjukkan bahwa asap rokok tidak hanya mengiritasi saluran napas, tetapi juga dapat mengubah perilaku biologis sel epitel menjadi lebih proliferatif dan ganas.[16]

Intensitas merokok menggambarkan besarnya paparan rokok aktif pada individu. Paparan rokok tidak cukup hanya dinilai dari status merokok saja tetapi juga perlu dilihat dari banyaknya rokok yang dikonsumsi setiap hari dan lamanya kebiasaan merokok seseorang berlangsung.[10,17] Pengukuran intensitas merokok dalam penelitian oleh Arumsari *et al*. tahun 2019 dan Laily *et al*. tahun 2020 didapatkan dengan mengalikan lama merokok yang dihitung dalam tahun dengan jumlah rokok yang dihisap setiap hari. Pengukuran tersebut dinamakan Indeks Brinkman. Dengan demikian, Indeks Brinkman menggambarkan beban paparan rokok kumulatif pada seseorang. Berdasarkan hasil perhitungan indeks tersebut, intensitas merokok dapat dikategorikan menjadi ringan untuk hasil perhitungan 1–199, sedang untuk hasil perhitungan 200–599, dan berat untuk hasil perhitungan >600.[10,17]

2.1.3 Faktor risiko yang memengaruhi terjadinya kanker paru

Karsinoma paru merupakan penyakit multifaktorial yang terjadi akibat interaksi kompleks antara faktor biologis, perilaku, dan lingkungan. Kanker paru tidak hanya dipengaruhi oleh satu faktor risiko namun juga merupakan akumulasi berbagai paparan yang menyebabkan kerusakan genetik, inflamasi kronik, gangguan perbaikan DNA, serta perubahan mikrolingkungan tumor hingga akhirnya terjadi transformasi sel epitel paru menjadi ganas.[18]

Faktor biologis merupakan karakteristik individu yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap terjadinya kanker paru. Faktor tersebut meliputi usia, predisposisi genetik, riwayat kanker pada keluarga, serta penyakit paru kronik, seperti PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronis). Individu dengan riwayat keluarga kanker paru memiliki risiko lebih tinggi mengalami kanker paru dibandingkan populasi tanpa riwayat tersebut. Selain itu, inflamasi kronik pada PPOK dapat menyebabkan stres oksidatif, kerusakan DNA, dan perubahan mikrolingkungan jaringan paru sehingga meningkatkan risiko terjadinya karsinogenesis.[19,20] Berbagai kebiasaan hidup, seperti merokok, konsumsi alkohol, pola makan yang tidak sehat, obesitas, serta kurangnya aktivitas fisik diketahui berkontribusi terhadap peningkatan risiko berbagai jenis kanker.[21]

Faktor lingkungan juga berkontribusi terhadap terjadinya kanker paru. Paparan polusi udara terutama partikulat halus (PM2.5), asbes, silika, kromium, arsenik, dan emisi diesel telah terbukti meningkatkan risiko kanker paru melalui peningkatan stres oksidatif, inflamasi kronik, serta akumulasi kerusakan DNA. Risiko tersebut akan semakin meningkat apabila paparan lingkungan terjadi bersamaan dengan kebiasaan merokok.[22,23]

Di antara berbagai faktor risiko tersebut, perilaku merokok merupakan faktor yang paling dominan dalam terjadinya kanker paru. Asap rokok mengandung lebih dari 9.500 senyawa kimia, termasuk lebih dari 80 zat karsinogenik seperti *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* (PAH), nitrosamin spesifik tembakau, aldehid, dan logam berat yang dapat menyebabkan kerusakan DNA, stres oksidatif, inflamasi kronik, serta perubahan epigenetik pada sel epitel paru. Oleh karena itu, semakin tinggi intensitas paparan rokok, semakin besar risiko terjadinya proses karsinogenesis paru.[11]

2.1.4 Hubungan intensitas merokok dengan tipe histopatologi NSCLC

Merokok telah diketahui sebagai faktor risiko utama kanker paru tetapi hubungan paparan rokok dengan kanker paru tidak bersifat seragam pada setiap tipe histopatologi. Tipe histopatologi yang terbentuk merupakan hasil interaksi antara besarnya paparan karsinogen, lama paparan, lokasi deposisi asap rokok, jenis sel epitel yang mengalami cedera, serta kerentanan biologis individu. Oleh karena itu, intensitas merokok tidak hanya berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya kanker paru, tetapi juga diduga memengaruhi kecenderungan terbentuknya tipe histopatologi tertentu pada kelompok NSCLC.[6,11]

Intensitas merokok menggambarkan paparan kumulatif terhadap zat karsinogenik yang terkandung dalam asap rokok. Semakin tinggi nilai Indeks Brinkman, semakin besar jumlah paparan terhadap PAH, nitrosamin spesifik tembakau, aldehid, logam berat, dan senyawa oksidan lainnya. Paparan kumulatif tersebut meningkatkan kemungkinan terbentuknya DNA *adduct*, mutasi genetik, stres oksidatif, inflamasi kronik, serta gangguan mekanisme perbaikan DNA. Semakin lama, hal tersebut dapat menyebabkan sel epitel saluran napas

kehilangan kontrol terhadap proliferasi dan apoptosis, kemudian mengalami transformasi ganas.[11,13,14]

Penelitian oleh Hasan *et al.* pada tahun 2024 menyebutkan bahwa tipe histopatologi kanker paru bervariasi sesuai riwayat merokok dan intensitas merokok. Hasilnya menunjukkan bahwa insiden kanker paru pada perokok lebih tinggi pada NSCLC tipe karsinoma sel skuamosa dan SCLC.[6] Studi observasional tahun 2025 oleh Fazlioglu *et al*. juga mengungkapkan bahwa paparan tembakau yang lebih berat berasosiasi dengan karsinoma sel skuamosa. Hasil tersebut mendukung adanya hubungan biologis antara peningkatan paparan kumulatif rokok dan kecenderungan terbentuknya karsinoma sel skuamosa.[9]

Penelitian lain oleh Hasan *et al.* pada tahun 2025 menyatakan bahwa adenokarsinoma secara signifikan berhubungan dengan durasi merokok pada 81 pasien di Bangladesh.[24] Studi oleh Erefai *et al*. tahun 2022 di Maroko menunjukkan peningkatan proporsi adenokarsinoma dalam beberapa dekade terakhir berkaitan dengan perubahan karakteristik rokok dan pola merokok.[25] Penelitian oleh Blessing *et al.* pada 2025 melaporkan bahwa merokok berasosiasi dengan pola pertumbuhan solid pada adenokarsinoma paru primer.[26] Angriawan *et al.* pada 2022 menyebutkan, rokok berfilter dapat membuat asap terhirup lebih dalam dan meningkatkan deposisi karsinogen di bagian tepi bronkus sehingga kanker yang sering muncul adalah adenokarsinoma.[27]

Secara teori dan berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya, merokok telah terbukti berperan dalam karsinogenesis paru serta memiliki kekuatan asosiasi yang berbeda menurut tipe histopatologi. Analisis yang dilakukan oleh Rusmaully *et al.* mendukung bahwa kekuatan asosiasi merokok dengan kanker paru berbeda menurut tipe histopatologi. Hasil penelitian menunjukkan hubungan paling kuat berdasarkan intensitas, durasi, dan lama merokok terdapat pada karsinoma sel kecil, diikuti karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma.[28] Hal tersebut juga dipaparkan pada studi *case-control* tahun 2024 yang dilakukan oleh Bittoni *et al.* Risiko kanker paru dapat berbeda menurut tipe histopatologi. Hasilnya, jumlah pada karsinoma sel skuamosa lebih tinggi dibanding

adenokarsinoma pada kelompok NSCLC.[29] Secara keseluruhan, temuan tersebut mendukung bahwa besarnya paparan rokok dapat menghasilkan pola risiko yang berbeda pada setiap tipe histopatologi kanker paru.

Namun, tidak semua penelitian menemukan hubungan yang bermakna. Hasil penelitian oleh Gupta *et al*. pada tahun 2026 menunjukkan bahwa tipe histopatologi kanker paru tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan status merokok.[30] Hal ini juga diungkapkan oleh Nur *et al.* pada penelitian tahun 2023 bahwa tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara gambaran tipe histopatologi kanker paru dan riwayat merokok.[31] Perbedaan hasil tersebut dapat disebabkan oleh variasi populasi, jumlah sampel, distribusi jenis kelamin, karakteristik rokok, serta cara mengukur paparan. Penelitian yang hanya membedakan subjek menjadi perokok dan bukan perokok tidak dapat menggambarkan variasi jumlah rokok maupun lama merokok. Akibatnya, individu dengan paparan ringan dan berat dapat dimasukkan ke dalam kelompok yang sama sehingga hubungan dosis-paparan dengan tipe histopatologi menjadi kurang terlihat.

2.2 Ringkasan Pustaka

Tabel 1. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi	Desain Studi	Subjek	Variabel	Lama Studi	Hasil	Gap Penelitian
Putri *et al.*	Medan, Indonesia (2025)	Deskriptif observasional, *cross-sectional*	63 pasien kanker paru yang telah terdiagnosis secara histopatologi	Usia, jenis kelamin, manifestasi klinis, ukuran tumor, dan tipe histopatologi kanker paru	Juli–September 2024	Adenokarsinoma merupakan tipe histopatologi terbanyak, diikuti karsinoma sel skuamosa.	Belum menganalisis variabel merokok, khususnya intensitas merokok sehingga belum menjelaskan hubungan dengan tipe histopatologi NSCLC
Salsabila *et al.*	Padang, Indonesia (2023)	Deskriptif, *cross-sectional*	192 pasien karsinoma paru primer yang memenuhi kriteria inklusi dari total 372 kasus	Tipe sel karsinoma paru primer, usia, jenis kelamin, dan paparan rokok	November 2022–Maret 2023	Adenokarsinoma menjadi tipe sel terbanyak dengan mayoritas usia ≥40 tahun pada lelaki perokok	Paparan rokok hanya dijelaskan secara deskriptif, belum menilai intensitas merokok maupun hubungannya dengan tipe histopatologi NSCLC
Hasan *et al.*	Dhaka, Bangladesh (2024)	*Cross-sectional*	81 pasien kanker paru primer yang memiliki riwayat merokok	Kebiasaan merokok, durasi merokok, *pack-years*, lokasi tumor paru, dan tipe histologi kanker paru	Juli 2021-Juni 2022	Adenokarsinoma paling banyak ditemukan pada perokok, diikuti oleh karsinoma sel kecil	Penelitian mencakup seluruh tipe kanker paru namun dilakukan di luar negeri, sehingga perlu penelitian terbaru yang lebih spesifik
Fazlioglu *et al.*	Tekirdag, Turki (2025)	*Retrospective cohort*	539 pasien kanker paru	Kebiasaan merokok, durasi merokok, *pack-years*, jenis kelamin, dan tipe histologi kanker paru	Tahun 2017-2024	Karsinoma sel skuamosa dan SCLC berhubungan dengan paparan rokok yang lebih berat sedangkan adenokarsinoma lebih sering pada perokok pasif atau bukan perokok	Penelitian mencakup seluruh tipe histopatologi kanker paru, termasuk karsinoma sel kecil sehingga belum spesifik membandingkan tipe histopatologi NSCLC saja

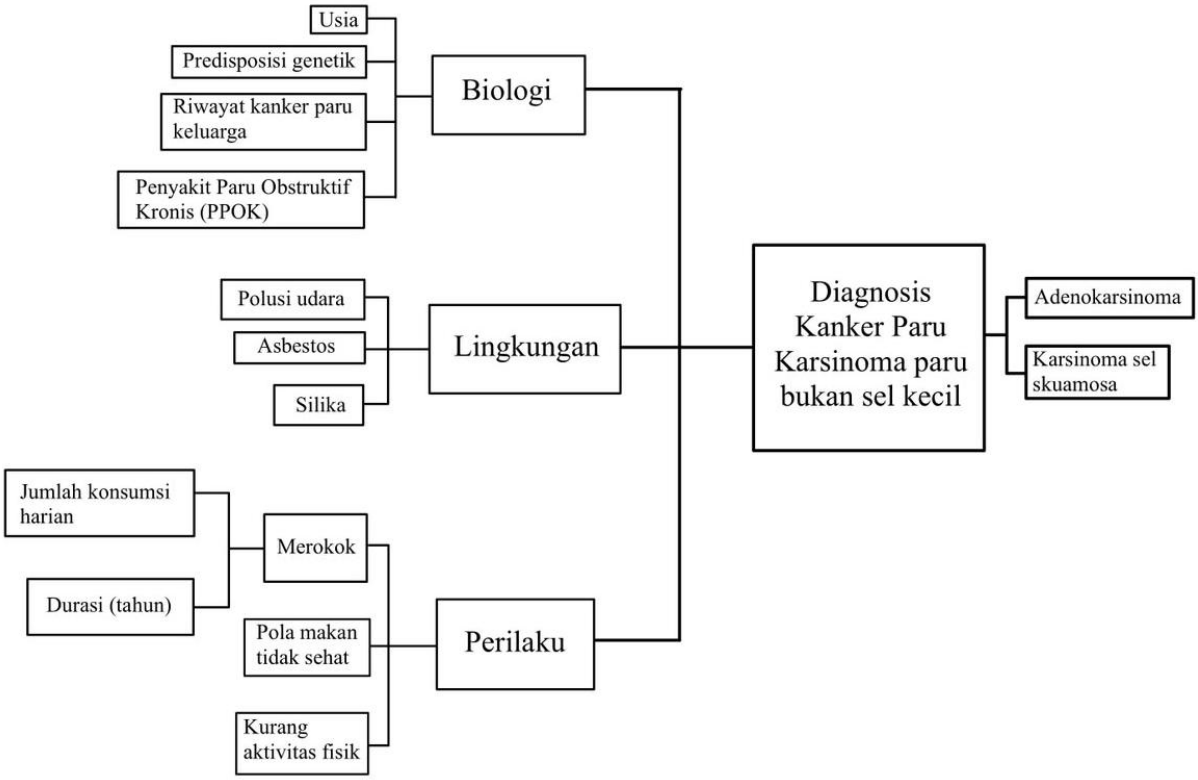
Peneliti	Lokasi	Desain Studi	Subjek	Variabel	Lama Studi	Hasil	Gap Penelitian
Blessing *et al.*	Freiburg, Jerman (2026)	*Retrospective*	196 pasien adenokarsinoma paru yang menjalani reseksi R0	Status & intensitas merokok (*pack-years*) dan pola pertumbuhan histologis adenokarsinoma	Tahun 1998-2009	Perokok berat berhubungan signifikan dengan pola solid pada adenokarsinoma. Pada perokok ringan atau bukan perokok lebih sering pola acinar	Penelitian hanya fokus pada adenokarsinoma paru, sehingga tidak membandingkan tipe histopatologi lain dari NSCLC
Rusmaully *et al.*	Paris, Prancis (2021)	*Case-control*	716 perempuan dengan kanker paru dan 757 kontrol sesuai usia	Riwayat merokok, intensitas merokok, durasi merokok, *pack-years*, waktu sejak berhenti merokok, pola merokok, dan tipe histologi kanker paru	Tahun 2014-2017	Risiko kanker paru meningkat seiring intensitas dan durasi merokok serta lebih kuat pada karsinoma sel kecil dibanding adenokarsinoma	Penelitian dilakukan di Prancis, sehingga hasilnya belum tentu sesuai dengan populasi di Indonesia
Bittoni *et al.*	Ohio, Amerika Serikat(2024)	*Case-control*	256 pasien kanker paru usia <50 tahun dan 2.921 kontrol tanpa kanker	Riwayat merokok kumulatif (*pack-years*), vaping, dan subtipe histologi	Tahun 2013-2021	Pada perokok, risiko karsinoma sel skuamosa cenderung lebih tinggi dibanding adenokarsinoma	Fokus utama penelitian pada risiko kanker paru, bukan hubungan langsung intensitas merokok dengan tipe histopatologi NSCLC
Erefai *et al*.	Rabat, Maroko (2022)	Retrospektif-deskriptif	606 pasien kanker paru primer	Status merokok dengan distribusi subtipe histologis	Tahun 2014-2017	Adenokarsinoma merupakan tipe histopatologi yang paling banyak ditemukan	Variabel hanya berupa status merokok. Penelitian belum mengukur intensitas atau derajat paparan rokok
Gupta *et al.*	Bengal Timur, India (2026)	Retrospektif, *cross-sectional*	310 kasus kanker paru dengan konfirmasi histologi/sitologi	Status merokok (aktif, pasif atau tidak) dan subtipe histologi	Mei 2022-Desember 2024	Tidak terdapat hubungan signifikan antara status merokok dan subtipe histopatologi kanker paru	Penelitian belum menganalisis intensitas merokok secara rinci, sehingga hubungan derajat merokok dan tipe histopatologi belum dapat dijelaskan

Peneliti	Lokasi	Desain Studi	Subjek	Variabel	Lama Studi	Hasil	Gap penelitian
Nur *et al.*	Palembang, Indonesia (2023)	Analitik observasional, *cross-sectional*	Pasien kanker paru di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	Usia, jenis kelamin, riwayat merokok, keluhan utama, dan gambaran histopatologi kanker paru	Tahun 2019-2021	Adenokarsinoma merupakan tipe histopatologi terbanyak. Tidak terdapat hubungan signifikan antara riwayat merokok dan gambaran histopatologi kanker paru	Penelitian menilai riwayat merokok sebagai status paparan tetapi belum menganalisis intensitas merokok secara rinci terhadap tipe histopatologi NSCLC

Kebaruan penelitian

Sebagian besar penelitian sebelumnya masih mencakup seluruh tipe kanker paru, menggunakan pengukuran paparan rokok yang berbeda atau dilakukan pada populasi luar negeri. Oleh karena itu, fokus pada penelitian ini adalah untuk melihat pola hubungan intensitas merokok dengan dua tipe histopatologi utama NSCLC, yaitu adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa pada data pasien di Klinik dan Laboratorium Naura Medika dan RSUD Pasar Minggu yang menjadi salah satu pusat rujukan utama untuk penanganan kanker di wilayah DKI Jakarta (Pusat Rujukan Kanker Induk Daerah).

2.3 Kerangka teori



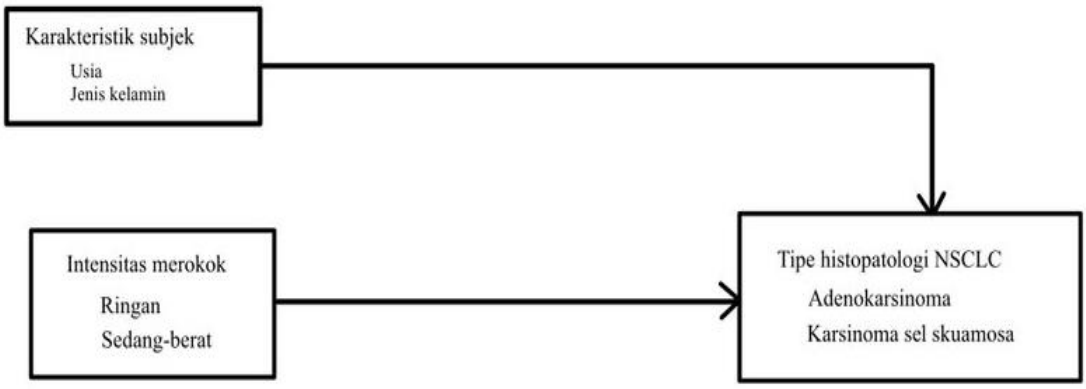
Gambar 1. Faktor risiko terjadi karsinoma paru

Disusun dan dimodifikasi dari Nicholson *et al*.[3], Arumsari *et al*.[10], Li dan Hecht[11], Laily *et al*.[17], Hanahan[18], Kim *et al*.[19], Forder *et al.*[20], Digambiro *et al*.[21], Ramamoorthy *et al*.[22], dan Olsson *et al*.[23]

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka konsep



Gambar 2. Pendekatan histopatologi dan faktor risiko

3.1.1 Variabel tergantung

Dalam penelitian ini, tipe histopatologi NSCLC menjadi variabel tergantung. Tipe NSCLC yang banyak ditemukan, yaitu adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa. Tipe histopatologi lain dikeluarkan karena jumlah kasus sedikit.

3.1.2 Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah intensitas merokok yang dikategorikan menjadi ringan dan sedang-berat.

3.1.3 Karakteristik subjek

Karakteristik subjek yang dicatat dalam penelitian ini meliputi usia dan jenis kelamin. Kedua variabel tersebut digunakan untuk menggambarkan karakteristik subjek dan tidak termasuk dalam analisis hubungan utama.

3.2 Definisi operasional

Tabel 2. Definisi operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala	Referensi
1	Tipe histopatologi NSCLC	Tipe histopatologi NSCLC adalah hasil diagnosis histopatologi dengan tipe tersering berupa adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa	Rekam medis (hasil histopatologi)	Mencatat tipe histopatologi dari laporan patologi anatomi	1. Adenokarsinoma 2. Karsinoma sel skuamosa	Nominal	Nicholson *et al.* (2022)[3]
2	Intensitas merokok	Derajat paparan rokok yang dihitung menggunakan Indeks Brinkman, yaitu hasil perkalian dari jumlah rokok yang dihisap setiap hari dengan lama merokok dalam tahun. Pada penelitian ini, hasil perhitungan dikategorikan menjadi ringan dengan nilai 1–199 dan sedang-berat dengan nilai ≥200.	Rekam medis	Mencatat hasil Indeks Brinkman kemudian mengkategorikannya menjadi ringan dan sedang-berat. Kategori sedang dan berat digabungkan sehingga hasil ukur variabel intensitas merokok terdiri atas dua kategori.	1. Ringan (1-199) 2. Sedang-berat (≥200)	Ordinal	Arumsari *et al.* (2019)[10] Laily *et al.* (2020)[17]

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	skala	Referensi
3	Usia	Lama hidup pasien sejak lahir hingga saat didiagnosis NSCLC	Rekam medis	Mencatat usia pasien, kemudian mengelompokkannya sesuai dengan kategori usia penelitian.	1. <40 tahun 2. ≥40 tahun	Ordinal	Salsabila *et al.*[8]
4	Jenis kelamin	Karakteristik biologis pasien yang tercatat dalam rekam medis	Rekam medis	Mencatat jenis kelamin sesuai dengan rekam medis pasien	1. Laki-laki 2. Perempuan	Nominal	

BAB IV

METODE

4.1 Desain penelitian

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan metode *cross-sectional* menggunakan data sekunder berupa rekam medis atau laporan hasil histopatologi.

4.2 Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian direncanakan dilakukan di Klinik dan Laboratorium Naura Medika dan RSUD Pasar Minggu. Kedua tempat tersebut menjadi rujukan utama untuk rumah sakit pemerintah dan swasta untuk pemeriksaan patologi anatomi di wilayah DKI Jakarta. Sumber data penelitian berasal dari rekam medis dan/atau laporan Patologi Anatomi (PA) sesuai ketersediaan di fasilitas tersebut. Data rekam medis yang diteliti adalah data dari bulan Januari 2021-Januari 2026.

4.3 Populasi, subjek dan sampel penelitian

4.3.1 Populasi penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah pasien yang terdata pada rekam medis dan memiliki diagnosis NSCLC.

4.3.2 Subjek penelitian

Subjek penelitian adalah rekam medis pasien dengan diagnosis NSCLC yang memiliki hasil pemeriksaan histopatologi dan data riwayat merokok.

4.3.2.1 Kriteria pemilihan subjek

Kriteria inklusi:

1. Rekam medis atau laporan histopatologi pasien dengan diagnosis NSCLC.
2. Tersedia data intensitas merokok dan tipe histopatologi.

Kriteria eksklusi:

1. Rekam medis atau hasil patologi anatomi yang tidak memuat data riwayat merokok (jumlah konsumsi setiap hari dan lama merokok) dan tipe histopatologi.
2. Tipe histopatologi selain adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa.

3. Rekam medis atau laporan histopatologi anatomi pasien yang tidak memiliki riwayat merokok aktif.

4.3.3 Sampel penelitian

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan untuk uji hubungan dua variabel kategorik (uji *Chi-square test of independen*ce), yaitu hubungan antara intensitas merokok (ringan dan sedang-berat) dengan tipe histopatologi NSCLC (karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma). Rumus ukuran sampel untuk uji *Chi-square test of independence* pada tabel kontingensi r×c menggunakan pendekatan *large-sample approximation* (berbasis *effect size* Cohen's w).[32]

$$N = (z\alpha + z\beta)^2 / w^2 + (r - 1)(c - 1)$$

Keterangan:

N = total sampel minimal

$z\alpha$ = nilai Z untuk taraf signifikansi α ($\alpha = 0,05 \rightarrow z\alpha = 1,96$)

$z\beta$ = nilai Z untuk kekuatan uji (*power* 80% → $z\beta = 0,84$)

w = Cohen's w (*effect size Chi-square*)

r, c = jumlah baris dan kolom pada tabel kontingensi

Penetapan desain tabel:

Tabel kontingensi direncanakan 2 x 2 (r = 2 tipe histopatologi; c = 2 kategori intensitas merokok), sehingga:

$$(r - 1)(c - 1) = (2 - 1)(2 - 1) = 1$$

Pada uji *Chi-square,* besar sampel minimal dicari dari nilai N yang memberikan power 80% pada α = 0,05 dengan df = 1 dan w = 0,30 (merepresentasikan *effect size* sedang untuk uji Chi-square).

$N = (Z\alpha + Z\beta)^2 / w^2 + (r - 1)(c - 1)$

$N = (1,96 + 0,84)^2 / (0,30)^2 + 1$

$N = (2,80)^2 / 0,09 + 1$

$N = 7,84 / 0,09 + 1$

$N = 87,11 + 1$

$N = 88,11$

N = 89 subjek

4.3.3.1 Teknik pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel menggunakan *total sampling* terhadap seluruh subjek yang memenuhi kriteria pada periode penelitian.

4.4 Bahan dan instrumen penelitian

4.4.1 Bahan penelitian

Data yang dikumpulkan meliputi usia, jenis kelamin, hasil perhitungan Indeks Brinkman tipe histopatologi NSCLC, dan riwayat merokok.

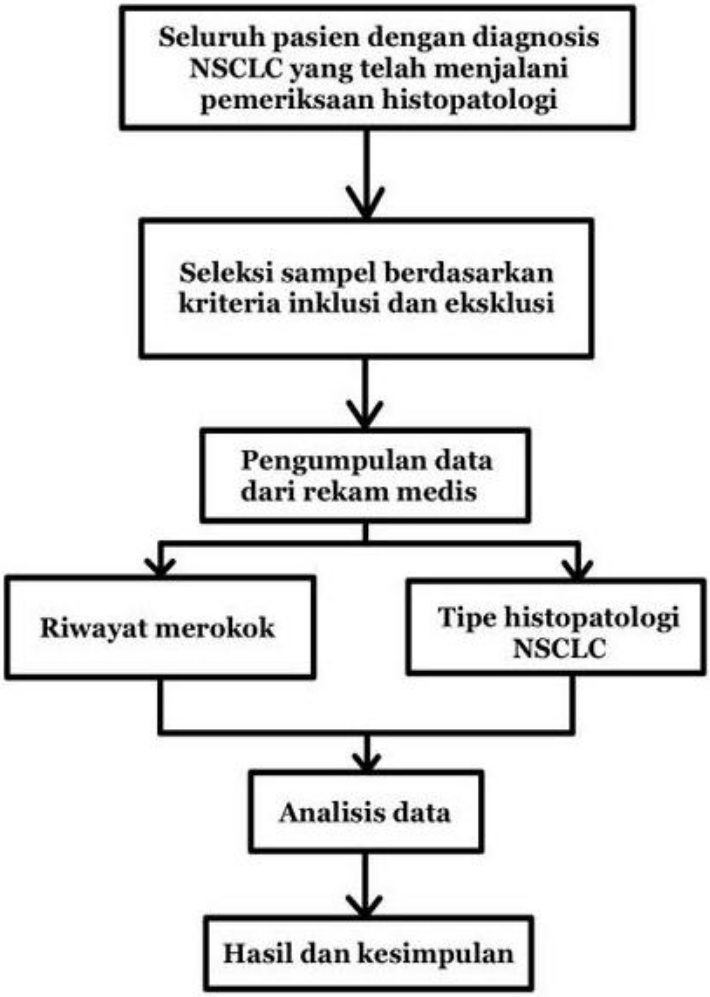
4.4.2 Instrumen penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan meliputi lembar ekstraksi data yang disusun berdasarkan variabel dan definisi operasional dan bersumber dari rekam medis dan laporan hasil patologi anatomi.

4.5 Analisis data

Analisis univariat dilakukan untuk menampilkan distribusi frekuensi variabel penelitian dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Analisis bivariat dilakukan untuk menilai hubungan antara intensitas merokok dan tipe histopatologi NSCLC menggunakan uji statistik kategorik *Chi-square*, serta alternatif *Fisher's exact* bila syarat *Chi-square* tidak terpenuhi. Besarnya hubungan intensitas merokok dengan tipe histopatologi NSCLC akan dinyatakan sebagai *Odds Ratio* (OR) dengan 95% *Confidence Interval* (CI) dan nilai p, dengan tingkat kemaknaan $p<0,05$.

4.6 Alur kerja penelitian



Gambar 3. Alur kerja penelitian

4.7 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan setelah memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Data yang dikumpulkan hanya data yang relevan dengan tujuan penelitian. Kerahasiaan identitas subjek akan dijaga dengan tidak mencantumkan nama, alamat, nomor rekam medis, atau identitas pribadi lain dalam lembar pengumpulan data maupun dalam laporan hasil penelitian. Data penelitian akan diakses terbatas hanya oleh peneliti dan pembimbing. Seluruh proses pengambilan, pencatatan, pengolahan,

analisis, dan pelaporan data akan dilakukan secara jujur, transparan, dan bertanggung jawab.

4.8 Penjadwalan penelitian

Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	2026						
	Januari	Februari	Maret	April	Mei	Juni	
	21	2		29	2	4	25
Pemilihan judul							
Penyusunan dan penyelesaian BAB I (**Pendahuluan**)							
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka**)							
Penyusunan dan penyelesaian BAB III (**Kerangka konsep & definisi operasional**)							
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV (**Metode**)							
Persiapan ujian							

REFERENSI

1. Ervik M, Laversanne M, Lam F, Colombet M, Ferlay J, Filho AM, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today* (2024 *estimates, version* 1.0) [*Internet*]. Lyon: *International Agency for Research on Cancer*; 2026 [*cited* 2026 Jul 8].
2. *World Health Organization Regional Office for South-East Asia*. *Global Adult Tobacco Survey Indonesia Report* 2021. Jakarta: *World Health Organization Regional Office for South-East Asia*; 2024. ISBN: 978-92-9021-172-3.
3. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. *The* 2021 WHO *Classification of Lung Tumors: impact of advances since* 2015. J Thorac Oncol. 2022;17(3):362–87. doi:10.1016/j.jtho.2021.11.003.
4. Tian Z, Cen L, Wei F, Dong J, Huang Y, Han Y, et al. *EGFR mutations in non-small cell lung cancer: classification, characteristics and resistance to third-generation EGFR-tyrosine kinase inhibitors*. Oncol Lett. 2025;30(2):375. doi:10.3892/ol.2025.15121.
5. Putri RA, Lumongga F, Permatasari A, Laksmi LI. *Clinicopathologic profile of lung cancer patients at* Murni Teguh *Memorial Hospital in* 2023. Indones J Cancer. 2025;19(4):513–8. doi:10.33371/ijoc.v19i4.1371.
6. Hasan MT, Uddin JM, Yasmin MT, Chatterjee M. *Effect of smoking duration and pack-year history on histological subtypes of lung cancer*. SAS J Med. 2024;10(11):1338–43. doi:10.36347/sasjm.2024.v10i11.008.
7. Digambiro RA, Parwanto E. Pedoman penelitian kanker. Andriyanto, editor. 1st ed. Klaten: Penerbit Lakeisha; 2024. ISBN: 978-623-119-252-3.
8. Salsabila S, Intan SA, Fitrina DW. Gambaran tipe sel kanker paru berdasarkan usia, jenis kelamin, dan paparan rokok di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2018–2020. J Ilmu Kesehat Indones. 2023;4(4):281–8. doi:10.25077/jikesi.v4i4.1118.
9. Fazlıoğlu N, İnan B, Demirer SS, Belyurt MK, Bağ CA, Arslan E, et al. *Smoking patterns and their association with histological subtypes in lung*

cancer patients. Nam Kem Med J. 2025;13(3):341–4. doi:10.4274/nkmj.galenos.2025.46074.

10. Arumsari D, Artanti KD, Martini S, Widati S. *The description of smoking degree based on Brinkman Index in patients with lung cancer.* J Berk Epidemiol. 2019;7(3):249–56. doi:10.20473/jbe.V7I32019.250-257.
11. Li Y, Hecht SS. *Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: a* 2022 *update.* Food Chem Toxicol. 2022;165:113179. doi:10.1016/j.fct.2022.113179.
12. Thapa R, Moglad E, Goyal A, Bhat AA, Almalki WH, Kazmi I, et al. *Deciphering* NF-kappaB *pathways in smoking-related lung carcinogenesis*. EXCLI J. 2024;23:991–1017. doi:10.17179/excli2024-7475.
13. Cha SR, Jang J, Park SM, Ryu SM, Cho SJ, Yang SR. *Cigarette smoke-induced respiratory response: insights into cellular processes and biomarkers.* Antioxidants (Basel). 2023;12(6):1210. doi:10.3390/antiox12061210.
14. Addissouky TA, El Sayed IET, Ali MMA, Wang Y, El Baz A, Elarabany N, et al. *Oxidative stress and inflammation: elucidating mechanisms of smoking-attributable pathology for therapeutic targeting*. Bull Natl Res Cent. 2024;48:16. doi:10.1186/s42269-024-01174-6.
15. Cai J, Wang J, Wang Z, Wang J, Jia Y, Ma X. *Perspectives on the α5 nicotinic acetylcholine receptor in lung cancer progression*. Front Cell Dev Biol. 2025;13:1489958. doi:10.3389/fcell.2025.1489958.
16. Wang L, Chen J, Li Q, Liu A, Lei Z, Li M, et al. *Cigarette smoke extract induces malignant transformation and DNA damage via* c-MET *phosphorylation in human bronchial epithelial cells*. Ecotoxicol Environ Saf. 2024;283:116985. doi:10.1016/j.ecoenv.2024.116985.
17. Laily LL, Martini S, Artanti KD, Widati S. *Risk factors of lung adenocarcinoma in patients at* Dr. Soetomo *District General Hospital Surabaya in* 2018. Indones J Public Health. 2020;15(3):295–303. doi:10.20473/ijph.v15i3.2020.295-303.
18. Hanahan D. *Hallmarks of cancer: new dimensions.* Cancer Discov. 2022;12(1):31–46. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059.

19. Kim SH, Lee H, Kim BG, Kim SH, Sohn JW, Yoon HJ, et al. *The association between family history of lung cancer and development of lung cancer: analysis from the KoGES data in Korea*. Cancers (Basel). 2024;16(11):2063. doi:10.3390/cancers16112063.
20. Forder A, Zhuang R, Souza VGP, Brockley LJ, Pewarchuk ME, Telkar N, et al. *Mechanisms contributing to the comorbidity of COPD and lung cancer*. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2859. doi:10.3390/ijms24032859.
21. Digambiro RA, Armielia AA, Abadi YB. Makanan dan gaya hidupmu penyebab kanker? Masruroh A, editor. 1st ed. Kabupaten Bandung: Widina Media Utama; 2023. ISBN: 978-623-459-760-8.
22. Ramamoorthy T, Nath A, Singh S, Mathew S, Pant A, Sheela S, et al. *Assessing the global impact of ambient air pollution on cancer incidence and mortality: a comprehensive meta-analysis*. JCO Glob Oncol. 2024;10:e2300427. doi:10.1200/GO.23.00427.
23. Olsson A, Bouaoun L, Schüz J, Vermeulen R, Behrens T, Ge C, et al. *Lung cancer risks associated with occupational exposure to pairs of five lung carcinogens: results from a pooled analysis of case-control studies* (SYNERGY). Environ Health Perspect. 2024;132(1):017005. doi:10.1289/EHP13380.
24. Hasan MT, Uddin JM, Yasmin MT, Chatterjee M, Roy C. *Location and histological pattern of lung carcinoma in relation to the smoking habit*. Sir Salimullah Med Coll J. 2025;32(1):10–5. doi:10.3329/ssmcj.v32i1.84525.
25. Erefai O, Soulaymani A, Mokhtari A, Hami H. *Clinical and histopathological pattern of lung cancer in Morocco*. Pan Afr Med J. 2022;42:283. doi:10.11604/pamj.2022.42.283.35593.
26. Blessing A, Csanadi A, Kayser C, Oberndorfer F, Kayser G. *Tobacco smoking is associated with solid growth pattern in primary lung adenocarcinoma.* Discov Oncol. 2025;17(1):92. doi:10.1007/s12672-025-04187-3.
27. Angriawan M, Angeline R, Angka RN. *Literature review*: pengaruh rokok terhadap gambaran histopatologi kanker paru. J Kedokt Meditek. 2022;28(3):372–81. doi:10.36452/jkdoktmeditek.v28i3.2342.

28. Rusmaully J, Tvardik N, Martin D, Billmann R, Cénée S, Antoine M, et al. *Risk of lung cancer among women in relation to lifetime history of tobacco smoking: a population-based case-control study in France* (the WELCA study). BMC Cancer. 2021;21(1):711. doi:10.1186/s12885-021-08433-z.
29. Bittoni MA, Carbone DP, Harris RE. *Vaping, smoking and lung cancer risk*. J Oncol Res Ther. 2024;9(3):10229. doi:10.29011/2574-710X.10229.
30. Gupta A, Basu J, Das C. *Association of sociodemographic characteristics and smoking with various subtypes of lung cancer: a record based study*. J Clin Diagn Res. 2026;20(4):XC01–XC05. doi:10.7860/JCDR/2026/85114.22802.
31. Nur I, Susilawati S, Fertilita S. *Association between patient characteristics and histopathological features of lung cancer at* RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Biomed J Indones. 2023;9(2):19–25. doi:10.32539/bji.v9i2.149.
32. Taha IM. *Sample size calculation: from classical methods to recent developments.* 1st ed. Cairo: Ibrahim Mohamed Taha; 2026. doi:10.5281/zenodo.18923467.

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy table*

Tabel 1. Karakteristik subjek

No	Karakteristik	Kategori	n	%
1	Usia	<40 tahun ≥40 tahun		
2	Jenis kelamin	Laki-laki		
		Perempuan		
3	Lokasi pengambilan data	Klinik dan Laboratorium Naura Medika		
		RSUD Pasar Minggu		

Tabel 2. Intensitas merokok

No	Intensitas merokok	n	%
1	Ringan		
2	Sedang-berat		
	Total		

Tabel 3. Tipe histopatologi NSCLC

No	Tipe histopatologi NSCLC	n	%
1	Adenokarsinoma		
2	Karsinoma sel skuamosa		
	Total		