

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) merupakan jenis kanker paling umum yang menjadi masalah kesehatan masyarakat dan secara signifikan menyebabkan banyak kematian secara global. Perkiraan Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) tahun 2020 mengenai kejadian dan kematian akibat kanker yang dihasilkan oleh Badan Internasional untuk Penelitian Kanker (IARC) menunjukkan bahwa kanker paru masih menjadi penyebab utama kematian akibat kanker dengan perkiraan 1,8 juta kematian (18%) pada tahun 2020.<sup>1</sup>

Lingkungan mikro tumor termasuk KPKBSK, Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin dengan konsentrasi tinggi. Tingginya kadar IL-6 di lingkungan mikro tumor mempengaruhi berbagai aspek tumorigenesis, termasuk apoptosis, proliferasi, angiogenesis, invasi, metastasis, dan metabolisme. Interleukin-6 memfasilitasi pembentukan tumor sekunder atau metastasis dan telah diidentifikasi sebagai salah satu sitokin yang banyak ditemukan dibandingkan dengan sitokin yang lain di dalam lingkungan mikro tumor dari berbagai jenis kanker termasuk pada KPKBSK. Bukti yang berkembang menunjukkan bahwa peradangan kronik memiliki peran penting dalam etiologi kanker paru dan IL-6 merupakan salah satu sitokin pleiotropik yang terlibat dalam respons peradangan dan patogenesis kanker.<sup>2</sup>

Sejumlah bukti yang terus berkembang menunjukkan bahwa peradangan kronik berperan penting dalam memicu terjadinya kanker paru. Salah satu mediator utamanya adalah IL-6, yaitu sitokin yang terlibat dalam proses peradangan, respons imun, hingga perkembangan kanker. Beberapa penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa kadar IL-6 yang tinggi berhubungan langsung dengan harapan hidup yang lebih pendek pada pasien kanker paru. Interleukin 6 sendiri berkontribusi terhadap pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dan pertumbuhan tumor. Sejumlah studi melaporkan bahwa kadar IL-6 meningkat pada pasien dengan keganasan, termasuk kanker paru, terutama pada KPKBSK dan kondisi ini seringkali dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk.<sup>1,2</sup>

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa IL-6 memegang peranan penting sebagai biomarker prognostik pada KPKBSK. Hasil dari penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekspresi IL-6 dan reseptornya GP80 dan GP130 banyak ditemukan pada jaringan KPKBSK, serta dapat terdeteksi dalam sekret pernapasan, serum, dan efusi pleura malignansi pasien KPKBSK. Penelitian Zhao (2023) menunjukkan bahwa peningkatan kadar IL-6 dalam sirkulasi darah pasien KPKBSK berkorelasi dengan respons kemoterapi yang buruk dan prognosis yang buruk.<sup>3</sup> Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan yang lebih baik tentang peran IL-6 dalam biomarker prognosis KPKBSK, serta membuka jalan untuk pengembangan strategi diagnosis, pemantauan, dan terapi yang lebih efektif dalam penanganan penyakit ini.<sup>4</sup>

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah penelitian yaitu bagaimana peran IL-6 sebagai biomarker prognostik pada pasien dengan kanker paru karsinoma bukan sel kecil

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui peran IL-6 sebagai biomarker prognostik pada Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui perbandingan kadar IL-6 bilasan bronkus dan serum pada kanker paru dan bukan kanker paru
2. Menganalisis perbedaan kadar IL-6 bilasan bronkus dan serum pasien KPKBSK berdasarkan gambaran klinis
3. Menganalisis hubungan kadar IL-6 bilasan bronkus dan serum terhadap kelangsungan hidup pasien KPKBSK
4. Mengetahui perbandingan antara kadar IL-6 bilasan bronkus dan serum terhadap prognostik dan kelangsungan hidup pasien KPKBSK

#### **1.4. Hipotesis Penelitian**

Hipotesis pada penelitian ini adalah kadar IL- 6 yang tinggi berkaitan dengan prognosis buruk pada pasien Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil.anfaat Penelitian

##### **1.4.1. Pendidikan**

Hasil penelitian tentang pemeriksaan IL-6 sebagai biomarker prognostik pada Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam khazanah ilmiah dalam dunia pendidikan mengenai peran IL-6 sebagai biomarker prognostik pada Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil.

##### **1.4.2. Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan khasanah rujukan ilmiah bagi penelitian selanjutnya tentang pemeriksaan IL-6 sebagai biomarker prognostik pada Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil.

##### **1.4.3. Pelayanan/ Pengabdian Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat bagi masyarakat, terutama bagi pasien Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil dan praktisi kesehatan dalam rangka menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil serta sebagai terapi target sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien di masa yang akan datang.

## **BAB II METODE PENELITIAN**

### **2.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif. Observasi dilakukan dengan pengambilan data pada pemeriksaan kadar IL-6 pasien Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil kemudian melihat progresivitas penyakit pasien dan kelangsungan hidup 1 tahun.

### **2.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Pengumpulan data dan sampel pada pasien Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil yang baru terdiagnosis pada Juni 2022- Mei 2023 sampai jumlah sampel mencukupi.

### **2.3 Populasi Penelitian**

#### **3.3.1 Populasi Target**

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil yang baru terdiagnosis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

#### **3.3.2 Populasi Terjangkau**

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil yang baru terdiagnosis pada bulan Juni 2022- Mei 2023.

### **2.4 Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel**

Penarikan sampel untuk analisis dilakukan dengan metode *total sampling* yaitu seluruh pasien Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil yang memenuhi kriteria sampel saat penelitian dilakukan akan diambil sebagai sampel penelitian. Penarikan sampel dilakukan pada populasi terjangkau (pasien di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar) yang memenuhi kriteria kelengkapan variabel hingga jumlah sampel penelitian terpenuhi.

## **2.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

### **3.5.1 Kriteria Inklusi**

Kriteria inklusi adalah sampel atau populasi yang memenuhi syarat untuk dimasukkan dalam penelitian. Adapun yang menjadi kriteria inklusi penelitian ini antara lain:

1. Pasien yang dilakukan prodiagnostik bronkoskopi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo
2. Pasien dewasa usia >20 tahun
3. Pasien yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan (informed consent).

### **3.5.2 Kriteria Eksklusi**

Kriteria eksklusi adalah sampel atau populasi yang tidak memenuhi syarat untuk masuk dalam penelitian. Adapun kriteria eksklusi penelitian ini antara lain:

1. Pasien dengan data klinis atau hasil laboratorium yang tidak lengkap
2. Pasien KPKBSK yang pernah mendapat terapi kanker paru
3. Pasien KPKBSK yang lepas pemantauan

## **2.6 Identifikasi Variabel**

Beberapa variabel yang telah diidentifikasi dan diklasifikasi adalah sebagai berikut:

1. Variabel bebas adalah kadar IL-6 pasien Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil
2. Variabel perancu adalah riwayat keganasan lain dan komorbid.
3. Variabel tergantung adalah Prognosis

## **2.7 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif**

Beberapa definisi operasional dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) yang terdiri dari beberapa subtype, yaitu adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, karsinoma sel besar, dan karsinoma adenosquamous. Kriteria Objektif : Diagnosis KPKBSK ditegakkan dengan pemeriksaan sitologi/ histologi patologi oleh bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penentuan stadium menggunakan klasifikasi *Tumor, Nodule, and Metastatic* (TNM) berdasarkan *International Union Against Cancer / American Joint Committee on Cancer* (UICC/AJCC) Edisi 8 tahun 2017. <sup>(9,10)</sup>

2. Interleukin-6 adalah sitokin proinflamasi yang memfasilitasi dan memperkuat respons inflamasi akibat keganasan serta menjadi promotor dari kanker paru  
Kriteria Objektif : Pemeriksaan IL-6 serum sebagai IL-6 larut serum dan bilasan bronkus yang diperiksa dengan menggunakan kit pemeriksaan IL-6 metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* spektrofotometer dengan panjang gelombang 450 nm untuk menghitung kadar IL-6 dalam besaran pg/ml.
3. Usia merupakan rentang kehidupan yang diukur dengan tahun sejak lahir hingga saat penelitian. Usia diukur dengan mengurangi tahun pasien saat dijadikan sampel penelitian dengan tahun lahir pasien. Usia dalam penelitian ini memiliki konteks yang berkaitan dengan KPKBSK yaitu sebagai berikut:
  - Usia  $\leq 45$  tahun dikelompokkan berdasarkan resiko rendah kanker paru.
  - Usia  $>45$  -  $<60$  tahun dikelompokkan berdasarkan peningkatan risiko kanker paru yang pada umum ditemukan  $>45$  tahun.
  - Usia  $\geq 60$  tahun dikelompokkan berdasarkan progresifitas tinggi pasien kanker paru karena pada usia ini kemampuan tubuh dalam melawan perkembangan kanker menurun drastis sehingga mengarahkan pada prognosis yang lebih buruk.
4. Jenis kelamin secara biologis berdasarkan data rekam medis.
5. Suku adalah kelompok etnis subjek penelitian yang terdiri atas suku yang berasal dari Sulawesi Selatan sebagai Lokasi penelitian, yaitu suku Bugis, Makassar, Toraja, Mandar, dan Suku lain.
6. Riwayat merokok adalah catatan atau informasi mengenai kebiasaan merokok seseorang termasuk durasi, frekuensi, dan jumlah rokok yang dikonsumsi selama periode waktu tertentu. Informasi yang diambil dari anamnesis.

Kriteria Objektif :

- Tidak merokok adalah individu yang tidak pernah mengkonsumsi produk tembakau dalam bentuk apapun, baik dalam bentuk rokok, cerutu, atau produk tembakau lain.
- Perokok pasif adalah individu yang tidak merokok secara aktif tetapi menghirup asap rokok dari orang lain di sekitar.
- Perokok aktif adalah individu yang secara langsung dan rutin mengkonsumsi produk tembakau, seperti rokok, cerutu, atau pipa. Perokok aktif dikelompokkan dengan menggunakan kategori *Indeks Brinkman (IB)*: jumlah batang rokok per hari yang dikalikan dengan lama merokok dalam tahun. Hasil interpretasi IB terbagi atas 3 kelompok, yaitu IB perokok ringan  $\leq 200$ , IB perokok sedang bila 201-600, dan IB perokok berat bila  $>600$ .

7. Pekerjaan adalah profesi subjek penelitian sesuai yang tertera pada data diri di Sistem Informasi Rumah Sakit (SIMRS) Dr. Wahidin Sudirohusodo yang dikelompokkan menjadi Pegawai Negeri Sipil (PNS), Wiraswasta, Petani, Ibu Rumah Tangga, Pensiunan, dan lain-lain.
8. Komorbid adalah riwayat penyakit yang pernah diderita subjek penelitian yang didapatkan melalui anamnesis terdiri dari komorbid penyakit Tuberkulosis, Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK), Kardiovaskuler, Hipertensi dan Diabetes Mellitus.
9. Stadium kanker paru dalam penelitian ini adalah tahap atau tingkat perkembangan kanker di dalam tubuh yang menggambarkan seberapa jauh kanker telah menyebar dari tempat asal. Stadium KPKBSK ditentukan berdasarkan pemeriksaan fisik dan radiologi yang terdiri atas stadium I, II, III, dan IV. Pada penelitian ini stadium KPKBSK terdiri atas stadium III dan IV sesuai dengan epidemiologi KPKBSK yang umum terdiagnosis pada stadium tersebut.
10. Penilaian evaluasi perjalanan penyakit secara gambaran ukuran tumor dinilai berdasarkan RECIST.

Kriteria Objektif:

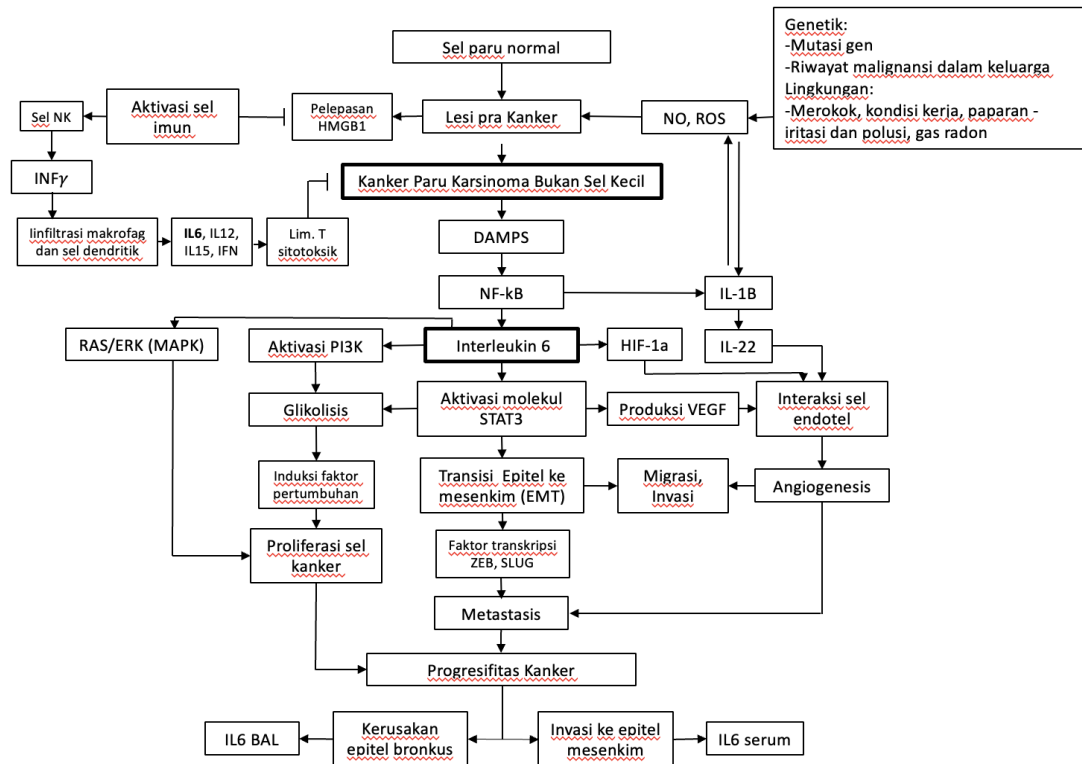
- Respons lengkap/*complete response* (CR), jika pada evaluasi tumor hilang 100% dan kondisi ini menetap lebih 4 minggu.
  - Respons sebagian/*partial response* (PR) jika pada evaluasi ukuran tumor berkurang >50% tetapi <100%.
  - Respons menetap/*stable disease* (SD) jika pada evaluasi ukuran tumor tidak berubah atau mengecil >25%, namun <50%.
  - Tumor progresif/*progressive disease* (PD), jika terjadi penambahan ukuran tumor >25% atau muncul tumor/lesi baru di paru atau di tempat lain.
11. Gambaran CT-scan Toraks adalah pemeriksaan CT-scan Toraks pasien kanker paru prodiagnostik yang diinterpretasi oleh dokter spesialis Radiologi sesuai yang tertulis di rekam medis pasien.
  12. Gambaran bronkoskopi adalah hasil pemeriksaan yang didapatkan setelah dilakukan prosedur bronkoskopi pada pasien.
  13. Tumor Primer (T) adalah ukuran tumor yang dinilai berdasarkan hasil CT scan Toraks.
  14. Nodul/*Node* (N) merujuk pada keterlibatan Kelenjar Getah Bening (KGB) regional. Klasifikasi N menentukan apakah kanker telah menyebar ke nodul limfatik terdekat atau jauh dari tumor primer. Nodul dinilai berdasarkan hasil ekspertise radiologis pada CT-scan Toraks dan pemeriksaan fisis.

15. Metastasis (M) adalah proses penyebaran sel kanker dari tempat asal (tumor primer) ke bagian tubuh lain yang jauh melalui aliran darah atau sistem limfatik. Metastasis dinilai berdasarkan hasil ekspertise radiologi yaitu CT-scan Toraks.
16. Antikanker adalah terapi yang diberikan untuk menghambat, menghentikan, atau menghancurkan pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. Pada penelitian ini dibagi dalam dua kelompok yaitu *Inhibitor Tirosin Kinase* (TKI) dan kemoterapi sistemik.
17. Kelangsungan hidup adalah ukuran waktu atau periode tertentu seseorang masih hidup setelah didiagnosis KPKBSK.
18. *Progression-free survival* adalah periode waktu selama pasien tetap hidup tanpa perkembangan penyakit lebih lanjut yang dapat diukur berdasarkan klinis atau *RECIST*

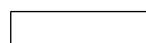
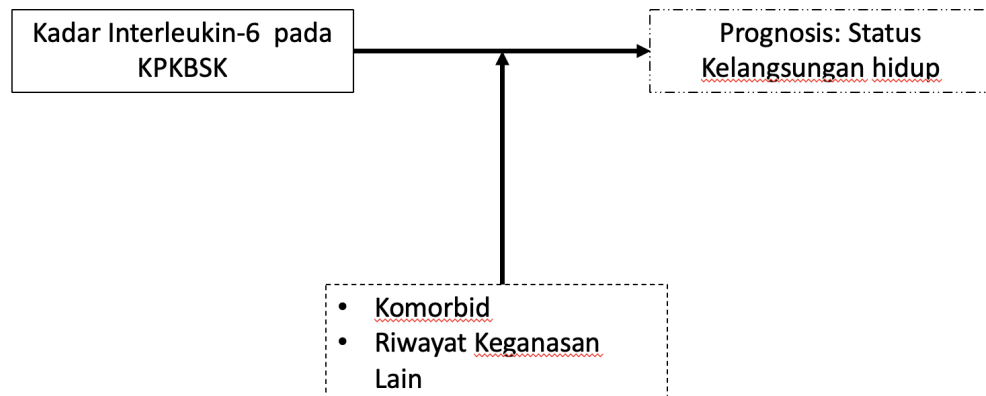
## **2.8 Prosedur Penelitian**

Semua pasien dengan diagnosis awal kanker paru yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dilakukan penegakan diagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang. Dilakukan pencatatan data demografis dan data klinis yang meliputi umur, jenis kelamin, pekerjaan yang datanya diambil dari rekam medis pasien, wawancara dengan pasien atau keluarga pasien. Dilakukan pemeriksaan sampel darah dan bilasan bronkus untuk menilai kadar IL-6 serta pemeriksaan histopatologi untuk menegakkan diagnosis jenis KPKBSK

## 2.9 Kerangka Teori



## 2.10 Kerangka Konsep

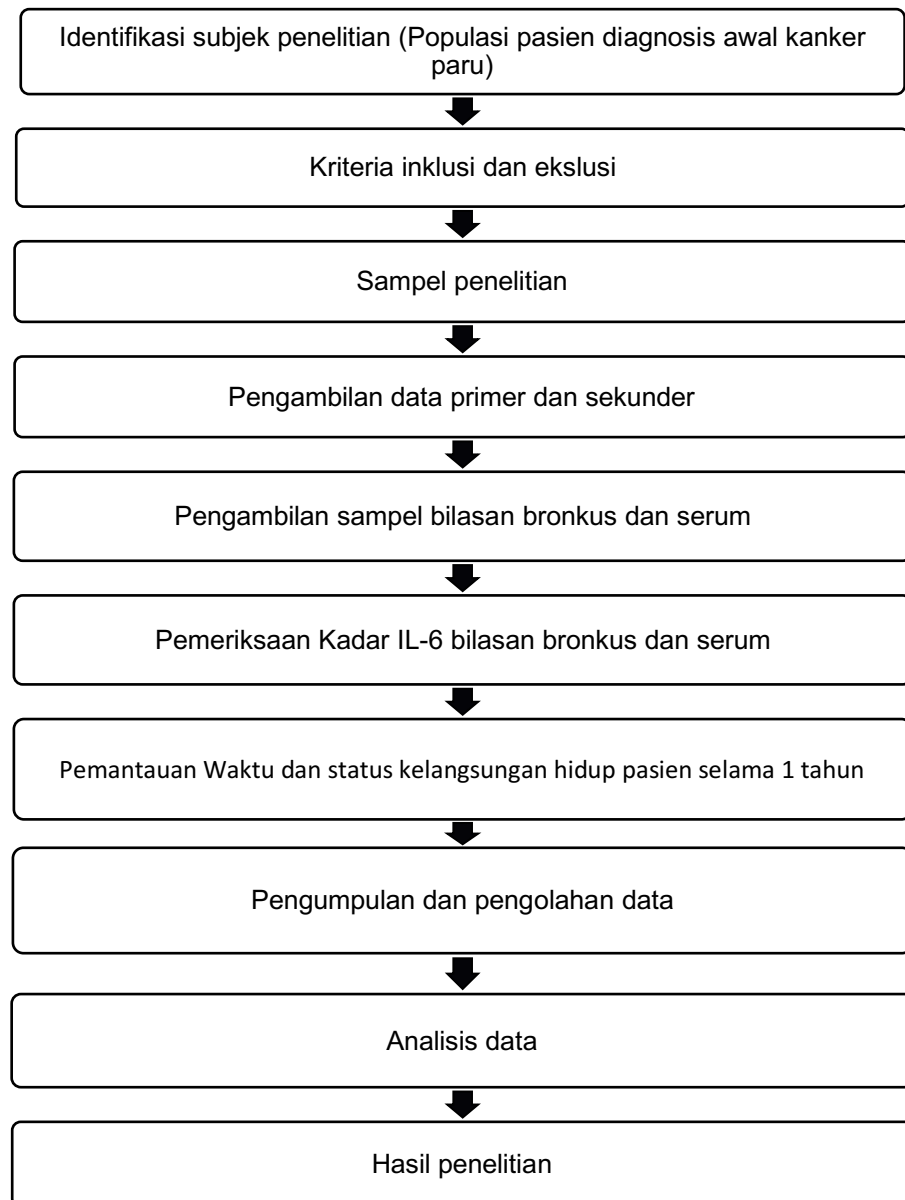


Variabel Bebas

Variabel Tergantung

Variabel Perancu

## 2.11 Skema Alur Penelitian



## 2.12 Pengolahan Data

Data yang diperoleh dari rekam medis, dimasukkan kedalam tabel induk/ matrik dengan menggunakan program excel, kemudian diolah menggunakan SPSS melalui tahapan:

### 1. *Editing*

Tahap ini meliputi proses penyuntingan untuk memastikan bahwa data yang diperoleh dari rekam medis pasien telah lengkap. Hal ini dilakukan dengan tujuan agar data yang diperoleh merupakan informasi yang benar dan lengkap sesuai dengan variabel yang

direncanakan.

## 2. Coding

Tahap ini meliputi pemberian kode numerik pada variabel yang bersifat kualitatif. Pengkodean ini bertujuan untuk menyingkat data yang diperoleh sehingga mempermudah dalam pengolahan dan analisis data dengan memberi kode dalam bentuk angka.

## 3. Tabulasi

Tahap ini meliputi pengelompokan data dalam bentuk tabel menurut sifat- sifat yang dimilikinya, sesuai dengan tujuan penelitian agar selanjutnya mudah dianalisa.

## 4. Cleaning

Tahap ini meliputi pembersihan data dengan cara pemeriksaan kembali data yang sudah dimasukkan dalam master tabel untuk memastikan bahwa tidak ada kesalahan. Pemeriksaan ini meliputi pemeriksaan ulang terhadap data, dan pengkodean.

### 2.13 Analisis Data

Semua data yang diperoleh dicatat dalam formulir data penelitian, kemudian dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data. Selanjutnya dipilih metode statistik yang sesuai, yaitu :

#### 1. Analisis Univariat

Analisis univariat bertujuan untuk mendeskripsikan gambaran distribusi variabel-variabel penelitian.

#### 2. Analisis Bivariat

Analisis dilakukan untuk mengetahui grafik kadar IL-6 dan hasil *RECIST*.

### 2.14 Penyajian Data

Data hasil penelitian disajikan dalam bentuk narasi, tabel dan gambar/ grafik. Penyajian dalam bentuk narasi digunakan untuk menjelaskan tabel atau gambar.

### 2.15 Interpretasi Data

Data diinterpretasikan secara deskriptif untuk menggambarkan variabel-

variabel yang telah ditentukan.

## **2.16 Pelaporan**

Data disusun dalam bentuk laporan penelitian yang dipresentasikan di hadapan staf Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

## **2.17 Organisasi Penelitian**

Susunan organisasi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

Peneliti Utama : dr. Andika Aji Saputra

Peneliti merupakan peserta Program Pendidikan Dokter spesialis Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUH-RSUP Wahidin Sudirohusodo.

Pembimbing Materi I : dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR Pembimbing

Materi II : Dr. dr. Jamaluddin Maddolangan, Sp.P(K)

## **2.18 Etik Penelitian**

Penelitian ini memerlukan izin dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk dapat melakukan penelusuran data rekam medis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Etika penelitian dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo setelah mendapatkan persetujuan