

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker paru karsinoma bukan sel kecil (non-small cell lung cancer) merupakan salah satu jenis kanker paru yang paling umum, mencakup sekitar 85% dari semua kasus kanker paru. Penyakit ini menjadi penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia, dengan prognosis yang buruk terutama pada pasien yang terdiagnosis pada stadium lanjut. Salah satu aspek yang menarik perhatian dalam penelitian kanker paru adalah peran faktor-faktor inflamasi, termasuk *Tumor Necrosis Factor - Alpha* (TNF- α), dalam perkembangan dan prognosis KPKBSK.¹

Diagnosis KPKBSK melibatkan berbagai pendekatan, termasuk pencitraan seperti rontgen dada dan computed tomography (CT) scan untuk mendeteksi kelainan pada paru. Konfirmasi diagnosis dilakukan melalui biopsi jaringan menggunakan teknik seperti biopsi jarum halus, bronkoskopi, atau mediastinoskopi. Selain itu, analisis molekuler penting untuk mendeteksi mutasi genetik spesifik seperti EGFR, ALK, atau KRAS yang relevan dengan pilihan terapi. Penanda inflamasi, termasuk TNF- α , juga mulai digunakan untuk mengevaluasi aktivitas tumor dan potensi respons terhadap terapi.²

Prognosis KPKBSK bergantung pada berbagai faktor, termasuk stadium penyakit, histologi tumor, dan keberadaan mutasi genetik tertentu. Pada pasien dengan stadium awal (I dan II), peluang kelangsungan hidup lima tahun berkisar antara 60-90%, terutama jika dilakukan pembedahan atau terapi adjuvan. Sebaliknya, pada stadium lanjut (III dan IV), tingkat kelangsungan hidup lima tahun menurun drastis menjadi kurang dari 10%. TNF- α , sebagai salah satu sitokin pro-inflamasi, memiliki peran penting dalam mikrolingkungan tumor, memengaruhi proliferasi, angiogenesis, dan invasi tumor. Kadar TNF- α yang tinggi sering dikaitkan dengan progresi penyakit yang lebih agresif dan prognosis yang



Penelitian ini dilakukan untuk mengeksplorasi peran TNF- α dalam perkembangan dan prognosis KPKBSK. Meskipun TNF- α diketahui berperan dalam inflamasi kronis dan onkogenesis, pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme spesifiknya dalam KPKBSK masih terbatas. Dengan menghubungkan kadar TNF- α dengan parameter klinis dan molekuler KPKBSK, diharapkan penelitian ini dapat memberikan wawasan baru yang berpotensi digunakan dalam pengembangan terapi yang lebih efektif dan personalisasi perawatan pasien.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian yaitu peran TNF- α sebagai biomarker prognostik pada Kanker Paru Jenis Karsinoma bukan Sel Kecil

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui peran Kadar TNF- α sebagai biomarker prognostik pada Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui perbandingan kadar TNF- α bilasan bronkus dan serum pada pasien KPKBSK
- b. Menganalisis kadar TNF- α bilasan bronkus dan serum pada stadium KPKBSK
- c. Menganalisis hubungan kadar TNF- α bilasan bronkus dan serum terkait jenis histologis KPKBSK
- d. Mempelajari perbedaan kadar TNF- α bilasan bronkus dan serum pasien KPKBSK berdasarkan gambaran klinis
- e. Menentukan korelasi kadar TNF- α bilasan bronkus dan serum terhadap kelangsungan hidup pasien KPKBSK.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah tingginya kadar TNF- α dengan prognosis buruk pada pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel



1.5 Manfaat Penelitian

a. Pendidikan

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

b. Penelitian

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

c. Pelayanan/Pengabdian

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 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 TNF- α pada serum dan cairan bilasan bronkus pada pasien KPKBSK, kemudian melihat progresivitas penyakit pasien dengan memantau *one year survival* (*survival analysis*).

2.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian akan dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Pengumpulan data dan pemeriksaan sampel dilakukan pada bulan Juni-Oktober 2024. Sampel yang diperiksa adalah sampel yang terkumpul mulai 1 Juni 2022 sampai 31 Mei 2023 dan tersimpan di Bank Sampel *Hasanuddin University Medical Research Unit*. Pengambilan sampel di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Sampel disimpan di Bank Sampel pada suhu -80°C, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar TNF- α di *Hasanuddin University Medical Research Unit* (HUM-Rc).

2.3 Populasi Penelitian

2.3.1 Populasi Target

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien KPKBSK yang terdiagnosis mulai 1 Maret 2022 sampai 31 Mei 2023 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar..

2.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma bukan Sel Kecil yang dilakukan tindakan diagnostik mulai Maret 2022.



2.4 Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel

Pemeriksaan sampel untuk analisis dilakukan dengan metode *total sampling* seluruh pasien Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil yang memenuhi 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

2.5.1 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. Semua pasien yang terdiagnosis KPKBSK yang di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
2. Pasien yang melakukan kontrol pengobatan di Poliklinik Onkologi Paru RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo
3. Bersedia ikut dalam penelitian sampai akhir selama obsevasi 1 tahun sejak terdiagnosis kanker paru dengan menandatangani *informed consent*.

2.5.2 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 penyakit keganasan lain
2. Pasien KPKBSK yang tidak bersedia mengikuti penilaian progresivitas.
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 TNF- α serum dan bilasan bronkus pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil
2. Variabel perancu adalah Riwayat keganasan lain dan komorbid
3. Variabel tergantung adalah status dan waktu kelangsungan hidup 1 tahun



Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

a definisi operasional dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. TNF- α adalah sitokin proinflamasi yang memfasilitasi dan memperkuat respons inflamasi akibat adanya keganasan. Kriteria Obyektif: Pemeriksaan TNF- α serum sebagai TNF- α larut serum dan BAL yang dapat diperiksa dengan menggunakan kit pemeriksaan TNF- α metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).
2. Kanker Paru Karsinoma bukan sel Kecil adalah jenis kanker paru yang didefinisikan dari pemeriksaan mikroskop, dengan tiga sub tipe utama adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma paru sel besar. Kriteria Objektif: Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil didiagnosis berdasarkan hasil pemeriksaan biopsi sel atau jaringan tumor.
3. Komorbid adalah riwayat penyakit yang diderita subjek penelitian yang terdiri dari komorbid penyakit tuberkulosis, Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK), hipertensi penyakit kardiovaskular, dan diabetes mellitus.
4. 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 ≤ 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 ≥ 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.
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

atif :

tidak merokok adalah individu yang tidak pernah mengonsumsi produk tembakau dalam bentuk apa pun, 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 mengonsumsi 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 ≤ 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. 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.
 9. Gambaran CT-scan Toraks adalah pemeriksa CT-scan Toraks pasien kanker paru prodiagnostik yang diinterpretasi oleh dokter spesialis Radiologi sesuai yang tertulis di rekam medis pasien.
 10. Gambaran bronkoskopi adalah hasil pemeriksaan yang didapatkan setelah dilakukan prosedur bronkoskopi pada pasien.
 11. Tumor Primer (T) adalah ukuran tumor yang dinilai berdasarkan hasil CT-scan Toraks.
 12. 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.



stasis (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.

14. 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.
15. Kelangsungan hidup adalah jangka waktu tertentu dimana subjek penelitian masih hidup terhitung sejak penegakan diagnosis KPKBSK.
16. *Progression-free survival* adalah periode waktu hidup subjek penelitian tanda adanya perkembangan penyakit lebih lanjut yang dapat diukur berdasarkan klinis atau RECIST.
17. Penilaian evaluasi perjalanan penyakit secara gambaran ukuran tumor dinilai berdasarkan RECIST. Kriteria Objektif :
 - Respon Lengkap/Complete response (CR). Jika pada evaluasi tumor hilang 100% dan kondisi ini menetap lebih 4 minggu
 - Respons sebagai/Partial respons (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% atau muncul tumor/lesi baru di paru atau di tempat lain.
 - Tumor progresif/*progressive disease* (PD), jika terjadi penambahan ukuran tumor >25% atau muncul tumor/lesi baru di paru atau di tempat lain.

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. Pencatatan data demografis dan data klinis dilakukan meliputi umur, jenis kelamin, suku, riwayat merokok, dan pekerjaan yang diambil dari rekam medis, wawancara, atau keluarga pasien. Kemudian dilakukan pemeriksaan sampel darah dan bilasan bronkus untuk menilai kadar TNF- α , serta pemeriksaan histopatologi untuk kan diagnosis jenis KPKBSK. Pasien kemudian dilakukan pemantauan n status kelangsungan hidup hingga kematian atau selama 1 tahun.



2.8.1 Pengumpulan Sampel

Pengumpulan data identitas pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Setiap pasien diberikan penjelasan lengkap tentang tindakan medis yang akan dilakukan. Penderita yang setuju diminta mengisi dan menandatangani lembar persetujuan tindakan medis (*informed consent*). Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pengambilan sampel bilasan bronkus saat tindakan bronkoskopi diagnostik dan darah vena sebanyak masing-masing 3 ml. Bilasan bronkus disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 2000 rpm. Serum diperoleh setelah darah dibiarkan membeku selama 5 menit dalam suhu ruang dan disentrifugasi selama 5 menit dengan kecepatan 3000 rpm, kemudian dipisahkan antara serum dan komponen darah. Kedua sampel tersebut lalu disimpan di dalam *freezer* -80°C.

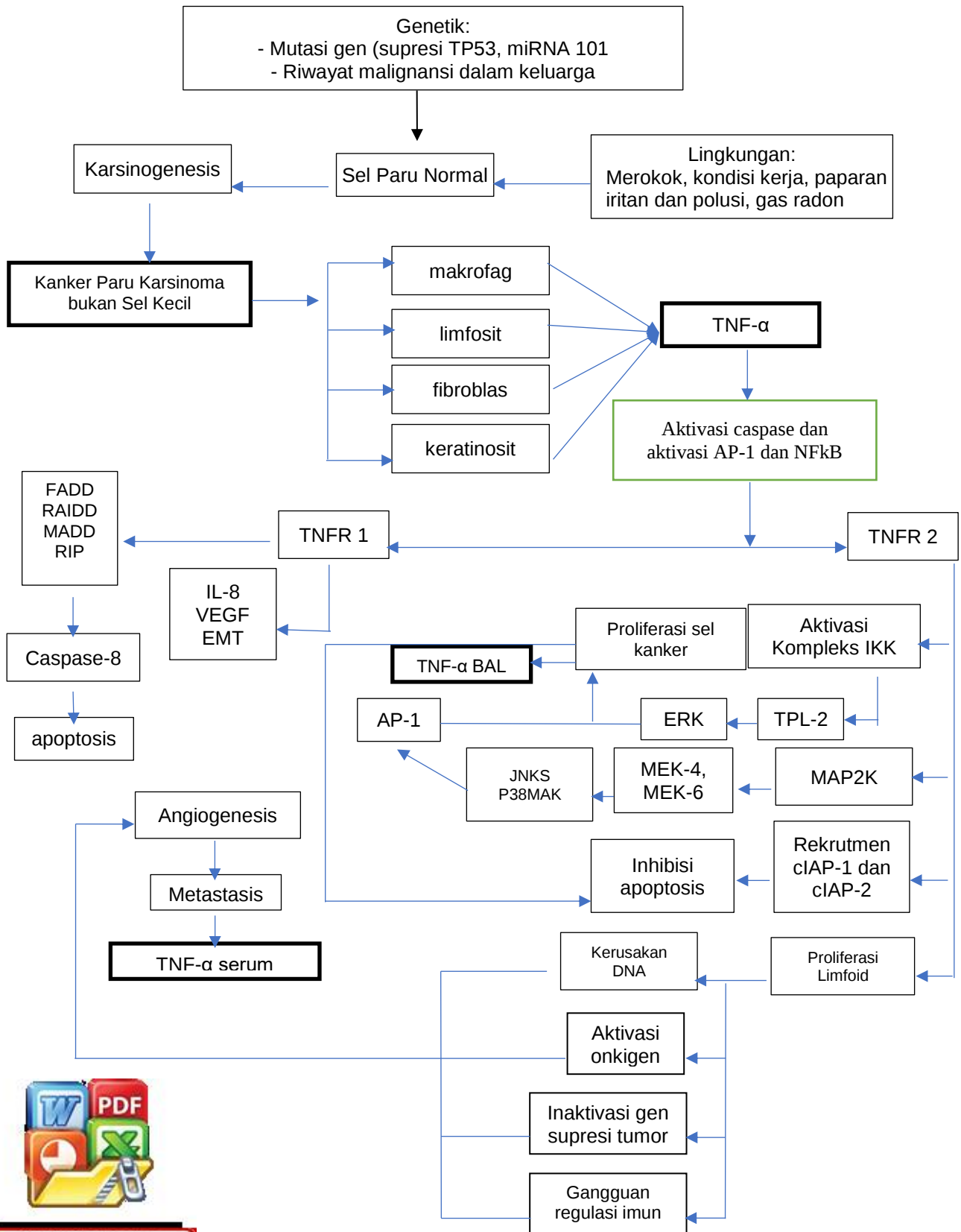
2.8.2 Uji Kadar TNF- α dengan Metode ELISA

Sampel adalah bilasan bronkus dan serum yang diperoleh dari 3 ml darah vena subjek penelitian. Sampel stabil selama 24 jam pada suhu 2-8°C. Alat yang digunakan adalah kulkas, *deep freezer* (-80°C), spektrofotometer, inkubator, ELISA plate, ELISA reader, sentrifus, spinner, alat sterilisasi, microtube 1,5 ml serta mikropipet dan tip. Sedangkan bahan yang digunakan, yaitu air suling, es, dan *Human ELISA kit* dari *BioSciences Inc.*

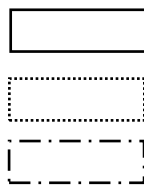
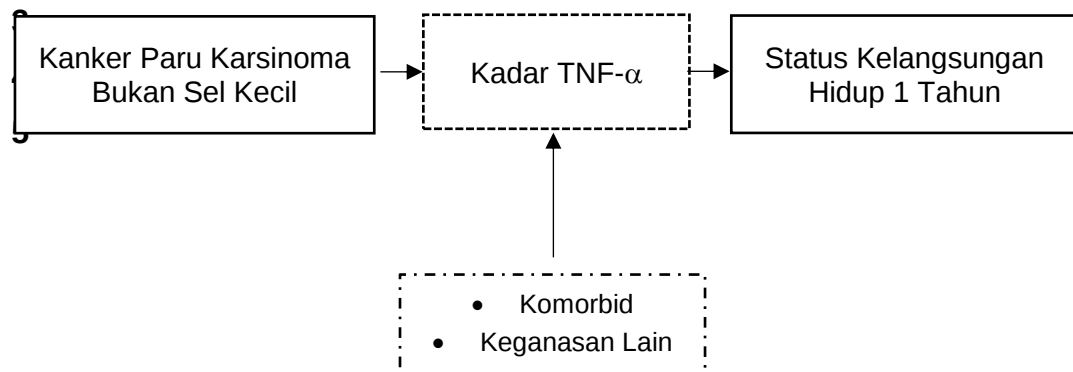
Tes ini menggunakan *enzyme-linked immunoabsorbant assay* (ELISA) dengan metode *sandwich biotin double antibody* untuk mengukur kadar TNF- α . TNF- α 1 ditambahkan ke dalam well yang telah dilapisi dengan antibodi TNF- α kemudian diinkubasi. Ditambahkan antibodi TNF- α yang berlabel biotin untuk bereaksi dengan streptavidin-HRP yang membentuk kompleks imun. Enzim yang tidak terikat setelah diinkubasi dikeluarkan dengan pencucian, kemudian ditambahkan substrat A dan B. Larutan akan berubah warna menjadi biru dan kemudian menjadi kuning karena efek dari asam. Tingkat warna larutan dan kadar TNF- α berkorelasi positif.



2.9 Kerangka Teori



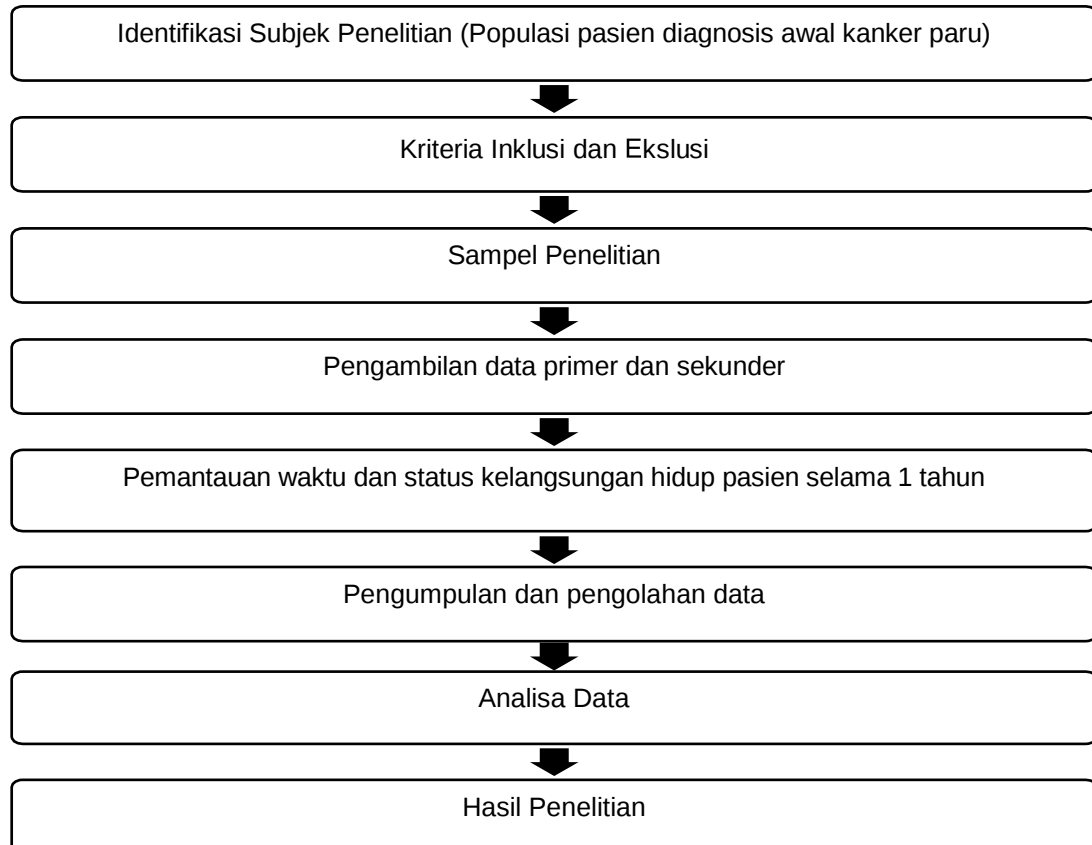
2.10 Kerangka Konsep



Variable Bebas
Variable Tergantung
Variable Perancu



2.11 Skema Alur Penelitian



Penelitian ini dimulai dengan identifikasi subjek penelitian yang terdiri dari populasi pasien dengan diagnosis awal kanker paru. Kemudian dilakukan penerapan kriteria inklusi dan eksklusi untuk menentukan sampel penelitian yang sesuai. Setelah sampel penelitian ditentukan, pengambilan data dilakukan melalui dua cara yaitu data primer dan sekunder. Kemudian dilanjutkan dengan pengambilan sampel bilasan bronkus dan serum dari pasien. Sampel tersebut digunakan untuk pemeriksaan kadar TNF- α pada bilasan bronkus dan serum.

Pasien dalam penelitian ini dipantau waktu dan status kelangsungan hidup selama periode 1 tahun. Data yang diperoleh kemudian dikumpulkan dan diolah. Tahap berikut adalah melakukan analisis data secara menyeluruh. Akhir dari hasil yang dapat diperoleh dari rangkaian proses tersebut.



2.1. 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 pengelompokkan data dalam bentuk tabel menurut sifat-sifat yang dimiliki sesuai dengan tujuan penelitian agar dapat mudah dianalisa.

4. *Cleaning*

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

2.2. Analisis Data

Semua data yang diperoleh dicatat dalam formulir data penelitian, kemudian dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data. Kemudian dilakkukan analisis dengan Kaplan-Meier:

1. Persiapan data dilakukan dengan mengambil data yang terkumpul sejak April hingga sampel mencukupi.



asi dan pembuatan kurva Kaplan-Meier untuk menghitung kurva survival an kadar TNF- α dengan menggunakan perangkat lunak *Statistical age for the Social Sciences* (SPSS).

3. Uji Log-rank dilakukan untuk membandingkan kurva survival antara kelompok dengan kadar TNF- α rendah dan tinggi. Hal ini dilakukan untuk melihat apakah ada perbedaan signifikan diantara kedua golongan.

2.3. Penyajian Data

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

2.4. Interpretasi Data

Data diinterpretasikan secara deskriptif untuk menggambarkan variabel-variabel yang telah ditentukan.

2.5. Pelaporan

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

2.6. Organisasi Penelitian

Susunan organisasi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

Peneliti Utama: dr. Auliah Ratna.

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. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K), FISR, MHPE.

2.7. 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



1 Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar nomor UH24080641 dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo setelah tikan persetujuan dengan nomor 18334/UN4.6.8/PT.01.04/2024.