

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker paru lebih sering ditemukan pada pria dibandingkan wanita. Angka harapan hidup 5 tahun penderita sangat rendah, yaitu hanya 22%. Kanker paru terbagi menjadi Kanker Paru Sel Kecil (15%) dan Kanker Paru Bukan Sel Kecil (85%), di mana adenokarsinoma merupakan subtype dominan. Sebagian besar kasus ditemukan pada stadium lanjut, mengurangi peluang pengobatan kuratif dan meningkatkan angka kematian. Penemuan mutasi onkogenik seperti *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) di Asia Timur dan Tenggara telah meningkatkan tatalaksana dan kualitas hidup pasien kanker paru.^{1,2,3,4}

Sitokin sebagai penanda inflamasi yang memiliki peran dalam pertumbuhan dan perkembangan keganasan dapat digunakan dalam penilaian atau penentuan prognosis kanker paru. Sitokin inflamasi sebagai biomarker seperti Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), dan *Tumor Growth Factor* β (TGF β) memberikan nilai prediksi. Penentuan prognosis pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) berperan dalam menentukan tatalaksana yang diberikan kepada pasien. Semakin dini dan akurat penentuan prognosis pasien, semakin baik perencanaan penatalaksanaan yang dapat diberikan.^{1,8}

Lebih dari 50 jenis sitokin telah diidentifikasi hingga kini, beberapa telah terbukti dapat digunakan sebagai penanda mutasi dan prognosis. Studi yang mengenai sitokin dalam proses biologis, baik secara fisiologis maupun patologis banyak dilakukan. Salah satu sitokin yang berperan dalam onkogenesis dan inflamasi adalah IL-1 β . Suatu studi *case control* mencapai 627 kasus dan 633 kontrol di Cina Timur Laut oleh Yin dan kawan-kawan menunjukkan bahwa IL-1 β berkaitan dengan risiko kejadian kanker paru.^{1,2} Berbagai penelitian telah dilakukan dengan hasil yang mendukung IL- sebagai biomarker prognostik kanker paru. Pengukuran kadar IL-1 β um pasien kanker paru yang telah dilakukan reseksi pada pasien lansia



menunjukkan peningkatan ekspresi IL-1 β yang tinggi berkaitan dengan kematian pasien 3 tahun kemudian. Yuan et al menemukan bahwa efektor hilir IL-1 β , yaitu IL-6 dan IL-8 memiliki nilai prognostik pada kanker paru. Suatu artikel jurnal oleh Yang pada tahun 2022 mengemukakan bahwa medikasi yang berfokus pada inhibisi IL-1 β atau reseptornya memiliki peluang keberhasilan yang cukup besar, sebagaimana penemuan pada *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)*.^{2,3,4.}

Pemeriksaan biomarker prognostik penting untuk memberikan informasi hasil akhir tanpa melakukan prosedur invasif. Sitokin yang dihasilkan oleh sel kanker dapat berfungsi sebagai biomarker prognosis. Penelitian tentang biomarker kanker paru berfokus pada pemilihan biomarker yang spesifik dan selektif sehingga memungkinkan penilaian malignansi, remisi, pemantauan terapi, dan prediksi respons terapi. Meskipun banyak penelitian tentang IL-1 β pada malignansi, penelitian mengenai IL-1 β sebagai biomarker prognostik untuk KPKBSK masih terbatas sehingga diperlukan studi lebih lanjut untuk memahami peran interleukin ini.³⁰

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian yaitu peran IL-1 β sebagai biomarker prognostik pada KPKBSK.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui peran IL-1 β sebagai biomarker prognostik KPKBSK.



1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi kadar IL-1 β bilasan bronkus dan serum pada KPKBSK.
2. Menganalisis kadar IL-1 β bilasan bronkus dan serum stadium pada KPKBSK
3. Mengetahui perbandingan kadar IL-1 β bilasan bronkus dan serum KPKBSK.
4. Mengetahui hubungan kadar IL-1 β bilasan bronkus dan serum pada KPKBSK dengan gambaran klinis
5. Mengetahui hubungan kadar IL-1 β bilasan bronkus dan serum terhadap kelangsungan hidup pasien KPKBSK

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah peningkatan kadar IL-1 β berkaitan dengan prognosis buruk pasien KPKBSK.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pendidikan

Hasil penelitian tentang pemeriksaan IL-1 β sebagai biomarker prognostik pada KPKBSK diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam khasanah ilmiah dalam dunia pendidikan mengenai peran IL-1 β sebagai biomarker prognostik pada KPKBSK.

1.5.2. Penelitian



Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan khasanah ilmiah bagi penelitian lain tentang pemeriksaan IL-1 β sebagai marker prognostik pada KPKBSK.

1.5.3. Pelayanan/ Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat bagi masyarakat, terutama pasien KPKBSK dan praktisi kesehatan dalam rangka menurunkan angka morbiditas dan mortalitas yang dapat meningkatkan kualitas hidup pasien di masa yang akan datang.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1 Kanker Paru

Kanker paru adalah penyebab kematian akibat kanker tertinggi. Kasus kanker paru meningkat sejak abad 20 seiring dengan meningkatnya jumlah perokok. Adenokarsinoma merupakan tipe kanker paru paling umum yang menyumbang 40% dari semua kasus dan sering terdiagnosis pada bukan perokok. Risiko adenokarsinoma dipengaruhi oleh riwayat keluarga, paparan lingkungan, dan mutasi gen p53. Angka kematian kanker paru mulai menurun sejak 1980 sebagai dampak dari kemajuan pengobatan. Diketahui pada tahun 2015 terdapat 221.200 kasus dengan 158.000 kematian di seluruh dunia.^{2,5,6}

Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil umumnya terdiagnosis pada usia 71 tahun, dengan risiko kejadian yang terus meningkat seiring bertambahnya usia. Penelitian menunjukkan bahwa perubahan biologis pada usia lanjut, seperti penurunan fungsi sistem imun dan akumulasi paparan karsinogen, berkontribusi terhadap meningkatnya kerentanan terhadap kanker paru. Studi oleh Jemal et al. (2018) mengkonfirmasi bahwa insiden KPKBSK meningkat signifikan setelah usia 45 tahun, terutama di kalangan pria.^{7,33,64}

Faktor gender juga berperan penting, laki-laki menunjukkan risiko lebih tinggi untuk mengembangkan kanker paru dibandingkan perempuan. Temuan ini berkaitan dengan kebiasaan merokok yang lebih umum di kalangan pria. Benson et al. (2017) menyoroti perbedaan biologis antara pria dan wanita dalam hal metabolisme dan respons imun yang dapat memengaruhi risiko kanker paru. Selain itu, faktor suku dan pekerjaan juga memengaruhi kejadian kanker paru, di mana suku Bugis dan Mandar memiliki risiko lebih tinggi, kemungkinan karena kebiasaan merokok yang lebih prevalen.^{37,65}



sekitar 90% kasus kanker paru berkaitan dengan merokok. Peningkatan pada perokok pasif sekitar 20% hingga 30% dibandingkan dengan yang

bukan perokok. Paparan zat karsinogenik seperti radiasi, kromium, dan asbestos, serta kondisi penyerta seperti hipertensi dan diabetes dapat memperburuk prognosis pasien KPKBSK. Penelitian oleh Katz et al. (2018) menunjukkan bahwa pasien dengan komorbiditas cenderung memiliki hasil klinis yang lebih buruk, sehingga pengelolaan penyakit penyerta sangat penting untuk meningkatkan prognosis dan kualitas hidup pasien, terutama pada individu di atas 45 tahun.^{10,14,23}

Komorbid memperburuk respons terapi dan meningkatkan angka kematian sehingga perlu penanganan komprehensif. Tuberkulosis, PPOK, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, dan hipertensi merupakan komorbid tersering pada kanker paru. Sebuah studi oleh Izquierdo et al. (2021) menunjukkan bahwa 52% pasien kanker paru memiliki ≥ 1 komorbiditas, dengan PPOK (25,6%) dan hipertensi (39,5%) paling sering ditemukan.⁷⁹

2.1.1 Pemeriksaan Diagnostik

Pemeriksaan diagnostik kanker paru bertujuan menentukan jenis histopatologi, lokasi tumor, dan staging guna merencanakan terapi. Tindakan ini dapat dilakukan secara invasif maupun noninvasif. Tindakan noninvasif terdiri atas analisis sitologi sputum dan tumor marker. Prosedur invasif, termasuk bronkoskopi, TTNA (*trans thoracic needle aspiration*), dan biopsi, memungkinkan pengambilan spesimen untuk analisis lebih lanjut. Bronkoskopi menjadi metode utama karena dapat mengidentifikasi lesi dan tumor intraluminal. Beronkoskopi memungkinkan pengambilan spesimen yang akurat, dengan prosedur tambahan seperti *bronchoalveolar lavage* dan sikatan bronkus.^{37,46}

2.1.2 Klasifikasi Kanker Paru

Sebanyak 85% kanker paru adalah KPKBSK berdasarkan data dari WHO Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil (KPKSK). Secara histologis, kanker paru terbagi atas adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, kanker sel besar, dan kanker tipe yang tidak spesifik. Terdapat pula tumor paru karsinoid yang



terbagi atas karsinoid tipikal atau atipikal karsinoid. Tumor karsinoid biasanya terletak di tengah. Sistem klasifikasi ini mungkin masih akan terus berkembang seiring dengan penemuan-penemuan baru yang didapatkan dari berbagai studi terkini.²¹

2.1.3 Stadium Kanker Paru

Keparahan kanker paru dapat dinilai melalui sistem penderajatan atau *staging* dan dengan menilai kondisi fisik pasien secara umum. Klasifikasi *staging* tumor berfungsi sebagai dasar untuk menentukan pengobatan pasien kanker, memberikan nomenklatur yang konsisten terkait tingkat penyebaran penyakit secara keseluruhan. Dengan sistem yang tervalidasi dan seragam, dokter dapat menilai efektivitas strategi manajemen dan memprediksi hasil pasien secara lebih akurat. Dua badan utama yang mendefinisikan dan secara berkala memperbarui sistem klasifikasi ini adalah *Internationale Contre le Cancer* (UICC) dan *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Klasifikasi yang paling umum digunakan adalah TNM (Tumor, Nodul, Metastasis) Versi Tahun 2017 dengan penjabaran pada Tabel 1.^{67,68}

2.2. BIOMARKER

Biomarker adalah karakteristik terukur yang mencerminkan proses biologis dalam tumor. Terdapat tiga jenis biomarker dalam keganasan, yaitu diagnostik, prediktif, dan prognostik. Biomarker diagnostik mendeteksi dan membedakan penyakit. Biomarker prediktif mengidentifikasi individu yang mungkin mendapatkan manfaat dari perawatan tertentu. Biomarker prognostik menunjukkan kemungkinan kejadian klinis, seperti kekambuhan atau perkembangan penyakit, dan membantu memprediksi hasil penting selama

n.^{4,5}



Tabel 1. Stadium kanker paru TNM Edisi 8

T: Tumor Primer	
T0	Tidak tampak lesi atau tumor primer
Tx	Tumor primer tidak dapat ditentukan dengan hasil radiologi dan bronkoskopi tetapi sitologi sputum atau bilasan bronkus positif (ditemukan sel ganas)
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
T1	Ukuran ≤ 3 cm, tumor melibatkan pleura parietal atau visceral ipsilateral, dengan atau tanpa keterlibatan pleuravisceral diafragma atau mediastinal T1a(mi) karsinoma dengan invasi minimal T1a: ≤ 1 cm T1b: >1 tetapi ≤ 2 cm T1c: >2 tetapi ≤ 3 cm
T2	Tumor melibatkan pleura parietal atau visceral ipsilateral dengan keterlibatan salah satu: - Invasi pada otot diafragma - Invasi pada parenkim paru T2a: > 3 tetapi ≤ 4 cm T2b: >4 tetapi ≤ 5 cm
T3	Ukuran diameter terbesar tumor > 5 tetapi ≤ 7 cm, tumor melibatkan pleura parietal atau visceral ipsilateral dengan keterlibatan salah satu: - Invasi fascia intratoraks - Invasi lemak mediastinum - Fokus soliter tumor menginvasi jaringan lunak dinding dada - Keterlibatan perikardium nontransmural
T4	Ukuran diameter terbesar > 7 cm, tumor melibatkan pleura parietal atau visceral ipsilateral dengan keterlibatan salah satu: - Dinding dada dengan atau tanpa destruksi iga (difus/multifokal) - Peritonium - Pleura kontralateral - Organ-organ mediastinum trakea, esophagus, jantung pembuluh darah besar - Vertebrata, sumsum tulang belakang - Permukaan dalam perikardium (dengan atau tanpa efusi perikard)
N : Metastasis ke Kelenjar Getah Bening (KGB)	
Nx	Metastasis ke KGB mediastinal sulit dinilai dari gambaran radiologi
N0	Tidak ditemukan metastasis ke KGB
N1	Metastasis ke KGB peribronkus (#10), hilus (#10), intrapulmonary (#10) ipsilateral termasuk sebaran langsung
N3	Metastasis ke KGB peribronkial, hilus, intrapulmonari, mediastinum kontralateral dan atau KGB supraklavikula
M : Metastasis ke organ lain	
M0	Tidak ditemukan metastasis
Mx	Metastasis sulit dinilai dari gambaran radiologi
M1	Ditemukan metastasi
M1a	metastasis ke paru kontralateral, nodul di pleura, efusi pleura ganas, efusi perikardium
M1b	metastasis jauh ke satu organ luar paru (otak, tulang, hepar, ginjal atau KGB leher, aksila, suprarenal dll)
M1c	multiple metastasis ekstra toraks dalam 1 organ atau lebih

Dikutip dari kepustakaan 68



Tabel 2. Stadium kanker paru Versi 8 berdasarkan sistem TNM

Stage	T	N	M
<i>Occult carcinoma</i>	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a-c, T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T1a-c, T2a, b	N2	M0
IIIA	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T1a-c, T2a, b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
IIC	T3, T4	N3	M0
IV	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1
IVA	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1A, M1b
IVB	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1c

Dikutip dari kepustakaan 68

Prognosis kanker dipengaruhi oleh ukuran tumor, status nodul limfatik, metastasis, serta biomarker molekuler, seperti CEA (*carcinoembryonic antigen*) dan EGFR, yang membantu mendeteksi perkembangan kanker dan menentukan terapi yang tepat. Faktor lain, termasuk usia, jenis kelamin, status nutrisi, dan paparan rokok ikut berkontribusi pada hasil klinis. Invasi pleura dan limfovaskular menjadi indikator buruk pada kanker paru. Karsinoma sel skuamosa menunjukkan harapan hidup lebih baik dibandingkan adenokarsinoma pada stadium I yang direseksi. Tidak ada perbedaan signifikan antara Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil dan Karsinoma Sel Kecil.^{5,6,7}



2.3. Interleukin-1 β

Terdapat lebih dari 50 sitokin dan turunan protein yang telah dilakukan pengkodean. Kejadian dan perkembangan tumor tidak lepas dari ekspresi interleukin yang digunakan secara klinis pada diagnosis kanker paru. Telah diketahui bahwa IL-1 β memiliki fungsi pro onkogenik pada keganasan. Peningkatan IL-1 β mendukung penyebaran kanker dengan memicu kejadian angiogenesis, pertumbuhan tumor, invasi, adhesi, produksi sitokin, dan *tumor epithelial to mesenchymal transition*. Interleukin-1 β sebagai sitokin pro inflamasi seperti Interleukin-1 α , dengan peran berbeda pada lingkungan mikro tumor yang diproduksi oleh makrofag aktif.³

2.3.1 Struktur IL-1

Telah lama dipelajari bahwa IL-1 (interleukin-1) merupakan mediator sentral imunitas bawaan dan peradangan yang mencakup 7 ligan dengan aktivitas agonis dan 3 antagonis. Tujuh ligan agonis yang dimaksud adalah IL-1 α (interleukin-1 α), IL-1 β (interleukin-1 β), IL-18 (interleukin-18), IL-33 (interleukin-33), IL-36 α (interleukin-36 α), IL-36 β (interleukin-36 β), IL-36 γ (interleukin-36 γ). Tiga ligan antagonis, yaitu IL-1Ra (interleukin-1 *Receptor antagonist*), IL-36Ra (interleukin-36 *Receptor antagonist*), dan IL-38 ((interleukin-38) serta IL-37 (interleukin-37) sebagai sitokin antiinflamasi. Semua regulasi interleukin ini memastikan keseimbangan antara penguatan imunitas bawaan dan peradangan yang tidak terkontrol. Keluarga IL-1 mempengaruhi semua sistem kekebalan bawaan dan memainkan peran kunci dalam diferensiasi dan fungsi sel limfoid bawaan maupun adaptif yang terpolarisasi.¹¹

Interleukin-1 merupakan pengatur utama peradangan melalui pengendalian berbagai proses kekebalan *innate*. Fungsi biologis IL-1 yang telah diketahui diantaranya bertindak sebagai pirogen leukosit, mediator demam dan endogen leukosit, serta penginduksi beberapa komponen respons fase akut dan mengaktif Limfosit – *Lymphocyte Activating Factor* (LAF) yang kemudian mediator imun turunan makrofag, mengatur regulasi limfosit T dan B. jipula bahwa IL-1 mampu menginduksi perekrutan *Tumor Associated*



Macrophages (TAMs) dan *Myeloid Derived Suppression Cells* (MDSCs) yang mendorong perkembangan dan progresivitas kanker paru. Suatu penelitian menunjukkan peningkatan ekspresi IL-1 β , IL-6, IL-10 (interleukin-10), IL-13 (interleukin-13), INF- γ (interferon γ), dan TNF α (*tumor necrosis factor α*) secara signifikan pada *bronchoalveolar lavage* dan plasma tikus percobaan yang dilakukan stimulasi peningkatan produksi MDSCs.^{13,16}

Sebuah penelitian pada tikus menunjukkan bahwa tikus dengan IL-1 β yang lebih sedikit mengembangkan lebih sedikit tumor dibandingkan tikus dengan kekurangan IL-1 β . Interleukin-1 β menginduksi angiogenesis tumor dan menstimulasi penyebaran metastasis tumor. Aktivasi sel B teraktivasi berkontribusi terhadap peningkatan ekspresi gen IL-1 β . Aktivasi Myeloid Differentiation 88 (MyD88) dilaporkan menstimulasi protein pengikat RNA (*ribonucleic acid*) yang menurunkan regulasi ekspresi I κ B (*inhibitor of kappa B*) yang kemudian meningkatkan ekspresi IL-1 β . Proses ini cukup panjang dan rumit hingga menuju pada pembentukan Pro- IL-1 β .¹⁴

Tabel 3. Anggota keluarga interleukin-1

No.	Anggota IL-1	Reseptor	Keterangan
1.	IL-1 α	IL-1R1	Peradangan
2.	IL-1 β	IL-1R1	Peradangan
3.	IL-1Ra	IL-1R1	Antagonis IL-1R1
4.	IL-18	IL-18R α	Peradangan
5.	IL-33	ST2	Peradangan Th2
6.	IL-36Ra	IL-1Rrp2	Antagonis IL-1Rrp2
7.	IL-36 α	IL-1Rrp2	Peradangan
8.	IL-36 β	IL-1Rrp2	Peradangan
9.	IL-36 γ	IL-1Rrp2	Peradangan
10.	IL-37	IL-18R α	Antiinflamasi
11.	IL-38	IL-1Rrp2	Antagonis IL-1Rrp2

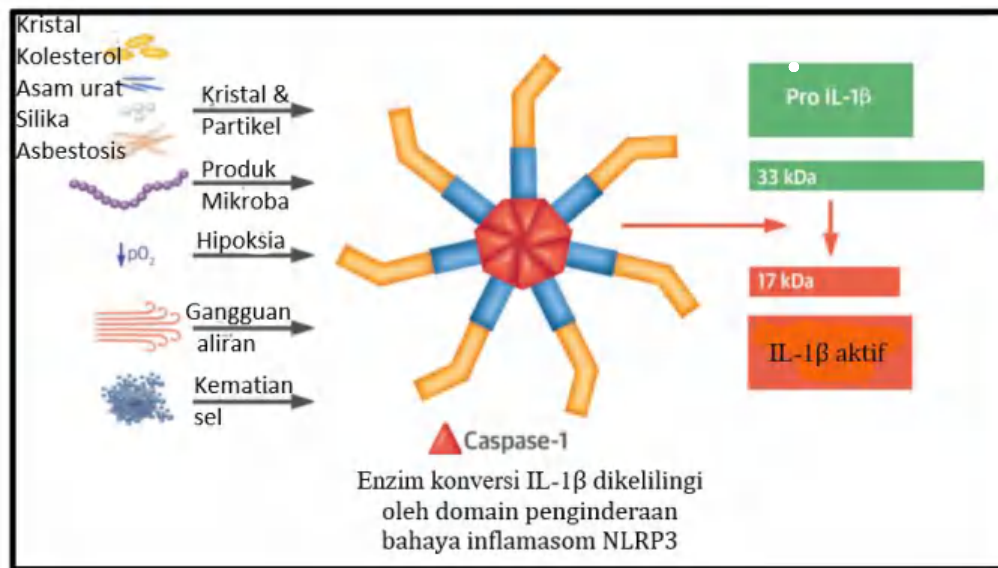
Dikutip dari kepustakaan 4

2.3.2 Sekresi Interleukin-1 β



Interleukin-1 β bertindak sebagai mediator kunci respons inflamasi. IL-1 β penting dalam respons imun dan sebagai bentuk resistensi patogen. Namun diketahui pula dari berbagai studi bahwa IL-1 β mampu

memperburuk kondisi selama penyakit kronis maupun akut akibat respons inflamasinya. IL-1 β sebelum melaksanakan fungsi fisiologisnya, disekresi dalam bentuk inaktif oleh sel hematopoietik, yaitu monosit darah, makrofag jaringan, sel dendritik kulit dan mikroglia otak sebagai respons *Tol Like Receptor* (TLR), komponen komplemen teraktivasi, sitokin-sitokin lain (seperti *Tumor Necrotizing Factor* - α , TNF- α), dan IL-1 itu sendiri.¹¹

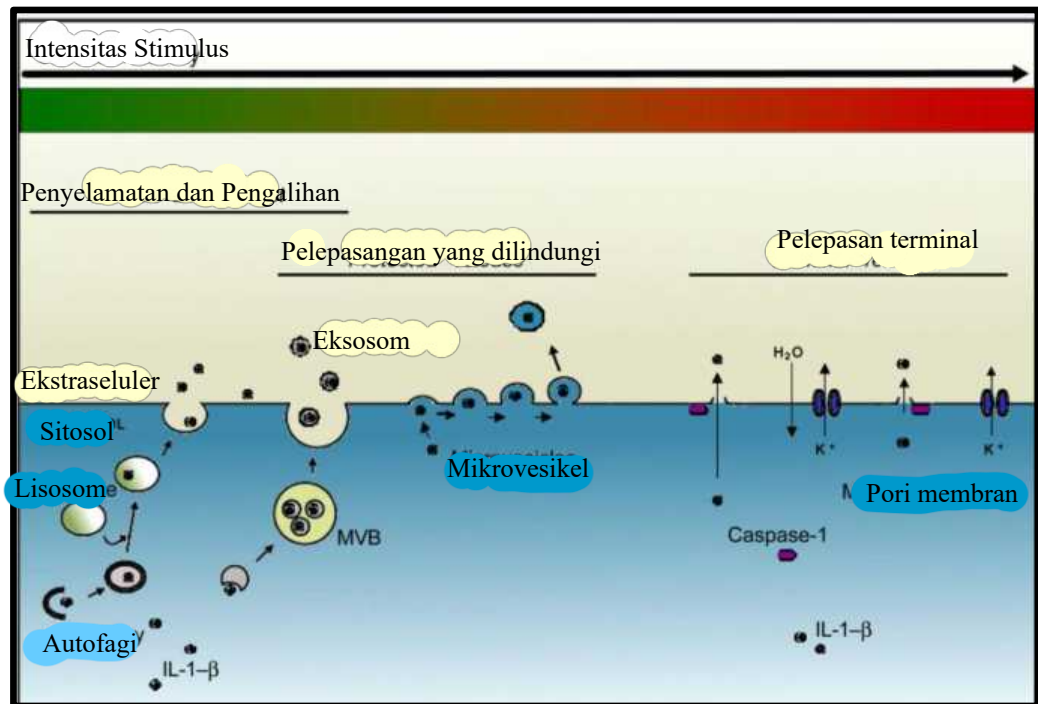


Gambar 1. Aktivasi pro- IL-1 β melalui Caspase-1

Dikutip dari kepustakaan 26

Interleukin-1 β dilepaskan dalam bentuk tidak aktif sebagai prekursor IL-1 β dalam bentuk inaktif prekursor 31kDa, dibelah oleh caspase-1, melepaskan sitokin aktif ke ruang ekstraseluler. Caspase-1 didefinisikan sebagai caspase inflamasi yang diaktifkan melalui perakitan inflammasom, yaitu pembentukan kompleks multiprotein sitosol yang bertujuan untuk memulai respons inflamasi terhadap adanya infeksi atau kerusakan sel. Caspase didefinisikan sebagai protease sistein yang bekerja mempercepat reaksi kimia dengan mengarahkan substrat targetnya. Terdapat dua jenis caspase, yaitu caspase yang dimediasi (Caspase-2, 3, 6, 7, 8, 9, dan 10) serta caspase yang dimediasi (Caspase-1, 4, 5, 11, 12).^{4, 15}





Gambar 2. Sekresi IL-1 β

Dikutip dari kepustakaan 8

Terdapat reseptor yang memfasilitasi pengenalan pola molekuler terkait kerusakan-*Damage Associated Molecular patterns* (DAMPs) atau pola molekuler terkait patogen-*Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) yang disebut Reseptor Pengenalan Pola-*Pattern Recognition Receptors* (PRR). Reseptor ini mampu mendeteksi infeksi dan kimia berbahaya baik secara langsung maupun tidak langsung sehingga menyebabkan peradangan yang menginduksi respons imun dan komponen perbaikan jaringan. Transduksi sinyal yang distimulasi oleh PRR ini kemudian mengarah pada proses inflamasi yang bertujuan mengatur eliminasi patogen dan atau menghancurkan sel yang terinfeksi.^{13,15}



Berbagai penelitian telah melaporkan sejumlah mekanisme sekresi IL-1 β . Gambar 1 mengilustrasikan mekanisme sekresi IL-1 β yang bersifat akut atau berlangsung terus-menerus. Proses ini bergantung kekuatan inflamasi yang dirasakan oleh sel sekretor yang diklasifikasikan sebagai

penyelamatan dan pengalihan, pelepasan yang terlindungi, dan pelepasan terminal. Faktor lain yang mungkin jarang disebutkan sebagai faktor yang mempengaruhi pelepasan IL-1 β adalah lingkungan mikro sel, suhu, pH, keseimbangan redoks, dan osmolaritas.⁸

Terdapat beberapa PRR, seperti *Tol Like Receptor* (TLR), *Retionic Acid-Inducible Gene I* (RIG-I) *Like Receptor* (RLR), *Nucleotide Oligomerization Domain* (NOD) *Receptor Like* (NLR) dan *Type-C Lektin receptor* (CLR). *Nucleotide Oligomerization Domain Receptor Like* berinteraksi dengan protein kemudian memainkan jalur caspase-1 bersama inflamasom yang penting dalam pematangan dan sekresi IL-1 β . Inflamasom dibentuk oleh berbagai protein yang mengandung domain pirin, seperti *absent in melanoma 2* (AIM2) dan *Interferon Inducible Protein 16* (IFI-16). *Nucleotide Oligomerization Domain* (NOD) *Receptor Like Protein 3* (NLRP3) mampu memantau integritas membran dan toksin pembentuk pori, serta rangsangan lain yang paling banyak terlibat pada pembentukan dan pematangan IL-1 β .¹³

Interleukin-1 β diproses oleh caspase-1 yang juga dikenal dengan enzim pengonversi IL-1 β - *IL-1 β Converting Enzyme* (ICE) ke dalam inflamasom dan menuju terminal C 153 AA dalam bentuk IL-1 β aktif. Studi pada tikus menunjukkan IL-1 β yang berasal dari neutrofill dilepaskan sebagai proses dari stimulasi polisakarida. Protease neutrofil seperti elastase, kimase, granzyme A, katepsin G, dan proteinase membelah precursor IL-1 β menjadi bentuk inaktif sebelum disekresikan. Penjelasan ini menjadi alasan IL-1 β ditemukan banyak di lokasi-lokasi yang mengalami peradangan kronis.¹³

Terdapat dua langkah aktivasi IL-1 β melalui NLRP3 yang diketahui, yaitu mulai dari *priming* NLRP3 sebagai sintesis pertama prekursor IL-1 β yang tidak aktif secara biologis dengan pengikatan *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B) untuk mentranskripsi gen IL-1 β kemudian disusul langkah kedua yaitu pembentukan IL-1 β menjadi bentuk aktif secara biologis oleh caspase-1. Proses ini terjadi di

organ, termasuk timus, limpa, kelenjar getah bening, sumsum tulang, organ pencernaan, organ-organ reproduksi, ginjal, dan hepar. Baik IL-1 β IL-1 α disekresikan oleh makrofag.^{13,14,16,17.}



Pada orang dewasa sehat normal, konsentrasi serum IL-1 β adalah sekitar 0.5-12 pg/ml. Kelompok lansia menunjukkan nilai yang relatif lebih tinggi dibandingkan individu muda walau masih dalam rentang nilai normal. Penelitian oleh Angelo pada tahun 2022 mengevaluasi faktor-faktor yang mempengaruhi kadar IL-1 β serum dengan menggunakan data dari proyek *Invecchiare in Chianti* (InCHIANTI) di Florence mendukung hipotesis bahwa tidak ada hubungan antara kadar IL-1 β serum dengan usia dan jenis kelamin. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian sebelumnya sehingga dapat disimpulkan dibutuhkan lebih banyak studi untuk menentukan sebuah kesimpulan yang lebih meyakinkan.^{27,28,29}

Konsentrasi IL-1 β dapat diidentifikasi pada serum dan cairan tubuh lain. Pada kasus saluran respirasi, kadar IL-1 β dapat ditemukan pada bilasan bronkus – *bronchoalveolar lavage* (BAL). Pemeriksaan profil BAL pasien dengan *Corona Virus Infection Disease 19* (COVID-19) mengandung berbagai sitokin pro inflamasi akibat kerusakan paru sebagai akibat dari respons inflamasi oleh sitokin, seperti IL-1 β . Penelitian oleh Pascal Bazel pada 2018 hingga 2019 menunjukkan tidak ada perbedaan konsentrasi IL-1 β yang signifikan pada BAL maupun serum pada pasien kanker paru. Penelitian lain menunjukkan bahwa kadar IL-1 β BAL mendekati batas bawah dan sulit diidentifikasi sehingga hampir tidak menunjukkan korelasi dengan kadar IL-1 β yang diukur dalam serum individu yang sama.^{18,27}

2.3.3 Interleukin-1 β pada Proses Inflamasi

Peran IL-1 β pada inflamasi sangat besar. Badai sitokin pada Covid-19 diakibatkan oleh peningkatan sitokin-sitokin inflamasi, seperti IL-1 β , IL-10, dan TNF α . Interleukin-1 β merupakan sitokin paling kuat dalam menimbulkan inflamasi sebagai respons tubuh dalam melawan infeksi dan cedera. Diantara keluarga IL-1, IL-1 β telah muncul sebagai terapi target untuk berbagai penyakit peradangan



maupun sistemik yang disebut penyakit autoinflamasi. Pengobatan dengan IL-1 β berhasil menurunkan keparahan penyakit dengan cepat dan aman. Beberapa penyakit tersebut berkaitan dengan peningkatan asam urat, penyakit karditis berulang, rematoid arthritis, dan mieloma. Tingkat keparahan

penyakit-penyakit tersebut terbukti sejalan dengan peningkatan ekspresi IL-1 β .^{18,19}

Tabel 4. Tatalaksana penyakit dengan blokade IL-1 β

Penyakit Autoinflamasi Klasik	
1.	<i>Familial Mediteranian Fever</i>
2.	<i>Pyogenic Arthritis, Gangrenosum Pyoderma, Acne</i>
3.	Sindrom periodik terkait cryopyrin
4.	Sindrom hiper IgD
5.	Sindrom Schnitzler
6.	Sindrom periodic terkait reseptor TNF
7.	Sindrom Blau
8.	Defisiensi antagonis reseptor IL-1
Terduga Penyakit Autoinflamasi	
1.	Sindrom antiserintetik IL-1 β
2.	Kondritis berulang
3.	Penyakit Behcet
4.	Histiosis (Sindrom Erdhem-Chuster)
5.	Sinovitis, jerawat meradang, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO)
6.	Perikarditis idiopatik berulang
7.	Sindrom Aktivasi Makrofag
8.	Vaskulitis urtikaria
Penyakit Umum yang Dimediasi IL-1 β	
1.	Rematoid Arthritis
2.	<i>Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis Syndrome</i> (PFAPA)
3.	Arthritis Kristal Urat
4.	Diabetes Tipe 2
5.	Gagal Jantung pasca Infark Miokard
6.	Osteoarthritis

Dikutip dari kepustakaan 20

Caspase-1 selain mengaktivasi pro- IL-1 β juga dapat memicu kematian sel inflamasi yang disebut piroptosis yang ditandai dengan aktivasi inflamasi caspase dan pelepasan *Lactate Dehydrogenase* (LDH) melalui permeabilitas membran yang dimediasi oleh gasdermin D. Proses ini mengalami oligomerisasi menjadi struktur berbentuk cincin membentuk pori membran sebagai jalur keluar IL-1 β yang telah teraktivasi. Selain itu, pori membran yang terbentuk memungkinkan natrium dan air masuk ke dalam sel. Fusi membran mampu menutup pori tersebut jika gasdermin D dalam jumlah yang sedikit, namun tingginya gasdermin D mengakibatkan membran pecah sehingga IL-1 β dan pro-uar. Proses ini merupakan peristiwa penting yang memicu inflamasi akut.^{17,22}



Inflamasi merupakan reaksi dalam rangka melawan stimulasi yang bersifat merusak dan sebagai langkah awal perbaikan. Proses fisiologis ini terkadang dirusak oleh suatu disregulasi atau proses autoinflamasi sehingga inflamasi terjadi terus-menerus. Seperti pada penyakit artritis rematoid, dilakukan blokade IL-1 dengan antagonis reseptor IL-1 alami atau Anakinra dan terbukti mampu mengurangi tanda dan gejala artritis rematoid serta memperlambat kerusakan sendi secara progresif. Kombinasi dengan deksametason tidak menimbulkan efek samping yang berarti. Anakinra melakukan blokade pada IL-1 β dan juga memberikan respons memuaskan pada penyakit autoinflamasi yang tidak dapat dikendalikan dengan baik melalui terapi immunosupresif atau pemblokiran TNF α .^{18,19,20}

2.3.4 Interleukin-1 β pada Infeksi

Penelitian mengenai peran sitokin pada penyakit infeksi tidak lepas pada badai sitokin yang terjadi pada infeksi berat Covid-19. Walaupun telah diketahui bahwa badai sitokin yang terjadi pada Covid-19 tidak hanya akibat proses infeksi itu saja, namun telah berkaitan dengan respons imun yang lebih kompleks. Makrofag sebagai respons imun *innate* teraktivasi setelah distimulasi oleh virus yang kemudian mengeluarkan berbagai macam sitokin proinflamasi untuk merekrut lebih banyak sel imun lainnya sehingga sitokin proinflamasi lebih banyak lagi dihasilkan. Akibatnya terjadi kerusakan epitel alveolar dan barrier endotel pulmonal. Jaringan yang cedera kemudian mengeluarkan DAMPs yang juga akan menstimulasi sel-sel pro inflamasi menghasilkan molekul-molekul inflamasi lainnya, salah satunya IL-1 β .¹⁹

Interleukin-1 β dihasilkan oleh APC (*Antigen Presenting Cell*) yang diaktifkan dengan cara menginduksi respons imun tipe 1. Proses ini terlihat dari peningkatan frekuensi limfosit T sitotoksik yang memproduksi Interferon- γ dan polarisasi sel T $\alpha\beta$ CD4⁺ menuju sel T helper tipe 1. Selain itu, IL-1 β juga mendorong produksi Th17 yang diinduksi oleh sel T memori CD4⁺. Penelitian oleh da tahun 2006 menunjukkan bahwa pemberantasan penyakit akibat *aphylococcus aureus* sangat bergantung pada proses inflamasi oleh IL-



1 β . Selain itu, ekspresi IL-1 β juga berkontribusi terhadap keparahan penyakit inflamasi baik pada pasien noninfeksi.⁸

Tabel 5. Pengaruh negatif IL-1 β

No.	Tipe Sel	Pengaruh IL-1 β
1.	Kanker dan Sel Induk	Promosi transisi epitel ke mesenkim selama onkogenesis
2.	Sel endotel	Meningkatkan adhesi leukosit, mediator inflamasi dan produksi prostaglandin
3.	Sel tumor dan stroma	Meningkatkan produksi proteinase yang mendegradasi membrane basal yang terlibat dalam invasi dan metastasis kanker. Menginduksi supresi imun, resistensi apoptosis dan angiogenesis melalui induksi jalur COX2-PGE2 pada sel tumor
4.	Hepatosit	Meningkatkan protein C-reaktif fase akut
5.	Leukosit	Meningkatkan produksi sitokin inflamasi, kemokin, dan lipid

Dikutip dari kepustakaan 8

Interleukin-1 β juga berperan dalam infeksi *Mycobacterium Tuberculosis*. Diketahui beberapa polimorfisme pada gen IL-1 β dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap kejadian tuberkulosis. Hal ini memunculkan suatu strategi untuk menjadikan IL-1 sebagai target pada tatalaksana tuberkulosis. Alel T pada posisi -511 secara fungsional berkaitan dengan produksi IL-1 β terbukti berkaitan dengan kerentanan terjadinya Tuberkulosis pada studi di Gambia, sedangkan studi di Kolombia melaporkan alel +3953T yang berkaitan dengan produksi IL-1 β rendah berpengaruh pada proteksi infeksi tuberkulosis. Alel T pada posisi -31 yang juga berkaitan dengan produksi IL-1 β berhubungan dengan peningkatan risiko Tuberkulosis dan kondisi klinis yang buruk. Penelitian menunjukkan kematian fase akut yang tinggi pada tikus terinfeksi *Mycobacterium Tuberculosis* kekurangan IL-1 β .²²

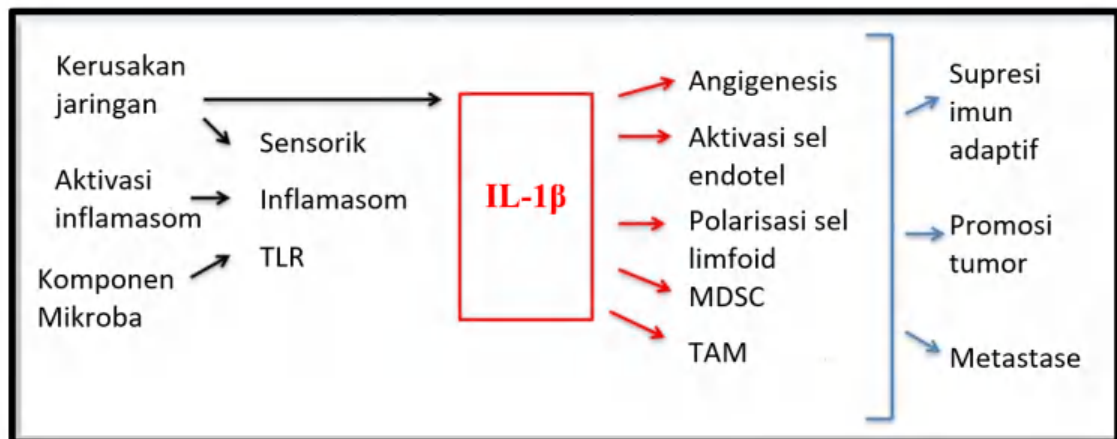


Interleukin-1 β pada Tumor

Sebagai penelitian menunjukkan bahwa peningkatan IL-1 β berkaitan dengan prognosis buruk. Sebuah penelitian analisis retrospektif pada pasien

lansia yang telah dilakukan reseksi KPKBSK melaporkan bahwa kadar IL-1 β yang tinggi pada pasien tersebut berkaitan dengan kematian dalam 3 tahun akibat KPKBSK. Interleukin-1 β dapat dijadikan biomarker prognostik pada pasien KPKBSK karena ekspresi yang sangat tinggi pada kasus keganasan. Ekspresi IL-1 β tidak lepas dari interleukin dan penanda inflamasi lainnya. Diketahui bahwa ekspresi IL-1 β menstimulasi ekspresi IL-6, IL-8 dan berkaitan dengan peningkatan CRP.²⁰

Interleukin-1 β merupakan cikal bakal ekspresi IL-6 yang dapat ditemui pada inflamasi dan kanker. Kedua interleukin ini diketahui sebagai penanda pertumbuhan tumor dan angiogenesis. Proses ini dimediasi oleh induksi aktivasi IL-6 pada sinyal transduser dan aktivasi transkripsi 3, serta jalur NF- κ B sehingga menghasilkan peningkatan proliferasi sel tumor, ketahanan hidup sel tumor, angiogenesis, dan memicu kemampuan melakukan invasi. Selain itu, IL-1 β juga menghasilkan CRP (*C reactive protein*) yang telah dikenal sebagai penanda inflamasi kronik di berbagai stadium penyakit, termasuk kanker paru. Berbagai hasil penelitian ini menunjukkan bahwa IL-1 β dan turunannya, dapat digunakan sebagai biomarker prognostik pada pasien kanker paru^{21, 22}.



Gambar 3. Interleukin IL-1 β dan Efeknya pada Tumor

Dikutip dari kepustakaan 8



Di dalam lingkungan mikro tumor, IL-1 β mendorong karsinogenesis, mendukung pertumbuhan tumor, dan metastasis melalui berbagai mekanisme utama, seperti mendorong peradangan kronis yang berlangsung terus menerus, aktivasi sel endotel, angiogenesis tumor, dan induksi sel supresi imun. Secara klinis, terdapat korelasi antara ekspresi IL-1 β yang tinggi dengan kejadian prognosis buruk pasien kanker. Berbagai penelitian yang berkaitan dengan IL-1 β dilakukan untuk mendukung IL-1 β sebagai biomarker prognosis kanker.²⁴

Sebuah penelitian pada pasien dalam pengobatan kemoterapi dengan penambahan inhibitor IL-1 β mampu mengurangi pertumbuhan tumor, namun meningkatkan kejadian metastasis sehingga walaupun peningkatan IL-1 β menunjukkan prognosis buruk pada kanker, pemberian inhibitor IL-1 β belum digalakkan dalam pengobatan kanker untuk dikombinasikan dengan terapi konvensional lain. Berbagai penelitian lain dilakukan dengan blokade IL-1 β , namun belum ada satu pun yang mendukung pemberian penghambat IL-1 β sebagai terapi tambahan, seperti imunoterapi.^{23,24}

Interleukin-1 α maupun IL-1 β diproduksi oleh sel imun bawaan, namun dikodekan oleh dua gen dengan tingkat homologi urutan yang rendah. Interleukin-1 β perlu diubah untuk menjadi bentuk aktif, sedangkan IL-1 α langsung tersekresi dalam bentuk aktif. Interleukin-1 α dapat masuk ke dalam nukleus dan mengatur diferensiasi sel pada sel normal, neoplasma, maupun sel kanker. Jika sel mengalami kematian, baik pada proses apoptosis atau nekrosis, IL-1 α bertranslokasi ke dalam sitosol dan dilepaskan ke ruang ekstraseluler. Berbeda dengan IL-1 β yang pembentukannya lebih ketat, melalui dua tahap yang mengarah pada aktivasi kompleks inflamasi. Selain makrofag, IL-1 β dapat pula diproduksi oleh fibroblast dan sel kanker.¹⁷

Penggunaan pengukuran IL-1 β sebagai biomarker prognosis atau diagnostik kejadian tumor tidak dapat diterapkan untuk semua jenis tumor atau keganasan. Peran IL-1 β sebagai proses fisiologis ataupun patologisnya sangat bervariasi terhadap perkembangan kanker. Evaluasi kadar IL-1 β dilakukan dengan mengukur ekspresi IL-1 β mRNA atau mengukur polimorfisme gen yang

mempengaruhi ekspresinya dibandingkan dengan *database The Cancer Atlas* (TCGA). Pasien kanker payudara dengan ekspresi mRNA (*micro ic acid*) IL-1 β tinggi terbukti memiliki prognosis lebih baik dibanding ekspresi mRNA IL-1 β rendah. Hal serupa terjadi pada pasien kanker



serviks. Sebaliknya, ekspresi CD133 yang berkorelasi dengan tingginya sekresi IL-1 β berkaitan dengan prognosis buruk pada pasien glioma.^{17,20}

2.3.6 Interleukin-1 β pada Kanker Paru

Penelitian mengenai IL-1 β masih terus dilakukan. Hal ini cukup sulit karena waktu paruh IL-1 β cukup singkat. Interleukin-1 β dilepaskan melalui vesikel atau melalui permeabilitas membran. Sebagian IL-1 β maupun pro- IL-1 β terlokalisasi di sitoplasma atau di dalam endosome atau lisosom sehingga tidak teridentifikasi. Sebagian IL-1 β yang berada di dalam lisosom ditargetkan untuk degradasi, sedangkan sebagian lain disiapkan untuk disekresi. Lingkungan pH asam lisosom melindungi degradasi IL-1 β yang mungkin dipersiapkan untuk proses autofagosom.¹⁷

Pemeriksaan IL-1 β dari sampel *bronchoalveolar lavage* menunjukkan bahwa ekspresi yang tinggi berkaitan dengan proses keganasan dibandingkan tumor jinak. Studi menunjukkan IL-1 β mendorong karsinoma dengan menekan ekspresi *Micro Ribonucleic Acid* 101 (miR-101) melalui jalur siklooksigenase 2 (COX2)/HIF α 1. Efek penghambatan transformasi ganas dan perkembangan kanker ada pada miR-101 dengan mengatur ekspresi onkogen secara negatif. Proses ini khususnya telah dipelajari pada KPKBSK. Peran miR-101 pada keganasan adalah karena pengkodean dua transkrip prekursornya yang berfungsi sebagai penekan tumor melalui penargetan onkogen kritis atau antionkogen.^{17,20,23}

Ekspresi IL-1 β yang tinggi berkaitan kelangsungan hidup pasien KPKBSK yang lebih pendek secara keseluruhan dan bebas perkembangan yang diobati dengan kemoterapi kombinasi berbasis platinum. Interleukin1 β juga berkaitan dengan resistensi terapi yang diberikan. Beberapa pengobatan terapi target berkaitan dengan peningkatan ekspresi IL-1 β yang berujung pada resistensi antikanker tersebut (Pemrolizumab). Penelitian dengan inhibitor spesifik IL-1 β secara substansial mengurangi kejadian kanker paru dan kematian akibat kanker

tu dengan Canakinumab yang mampu menghambat peradangan pro
ang didorong oleh IL-1 β pada tingkatan lingkungan mikro tumor
oresif serta memfasilitasi respons imun anti-tumor.^{17,23,25}



Interleukin-1 β terlibat dalam peningkatan pertumbuhan tumor dan metastasis melalui induksi faktor pertumbuhan endotel vascular, prostaglandin E2, dan transformasi faktor pertumbuhan β . Penyimpangan sinyal IL-1 β mendukung onkogenesis melalui berbagai jalur, sebagaimana yang telah dijelaskan sebelumnya. Pada penyakit paru, IL-1 β merupakan salah satu mediator inflamasi utama, ditandai dengan terjadinya infiltrasi makrofag dan peningkatan ketebalan fibrosis saluran napas sehingga menyebabkan suatu oklusi pada saluran udara kecil.⁸

2.3.7 Interleukin-1 β sebagai Penanda Kanker Paru

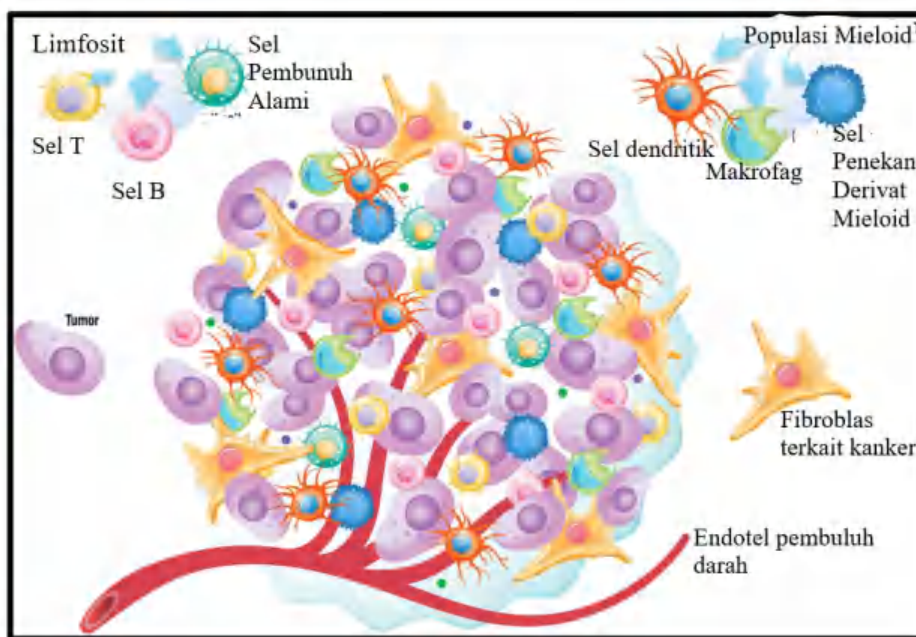
Pada suatu analisis restropektif jaringan tumor pasien KPKBSK stadium awal yang diberi tatalaksana pembedahan dilaporkan memiliki IL-1 β yang tinggi berkaitan dengan kematian pada 3 tahun kemudian. Mekanisme ini mungkin akibat dari berbagai mekanisme rumit yang melibatkan efektor hilir IL-1 β , seperti IL-6 dan IL-8 yang telah lebih dahulu diteliti berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas pasien kanker paru. Identifikasi IL-6 pada pasien berkaitan dengan kemunculan kanker paru 2 tahun kemudian sedangkan peningkatan IL-8 berkaitan dengan kemunculan kanker paru 5 tahun kemudian. Temuan ini mengarahkan pada kemungkinan IL-6 terlibat dalam perkembangan tumor, sedangkan IL-8 berperan dalam inisiasi dan promosi tumor.^{8,9}

Komponen utama lingkungan mikro tumor terdiri dari fraksi seluler dan nonseluler. Komponen seluler terdiri atas sel kanker, sel endotel, perisit, fibroblast terkait karsinoma, dan sel imun. Kompartemen imun terdiri atas beberapa populasi, seperti sel B, sel T, dan *natural killer cell*, makrofag terkait tumor, sel penekan turunan myeloid, dan sel dendritik. Komponen ekstraseluler terdiri atas pelepasan sitokin, kemokin, dan vesikel ekstraseluler yang berkaitan. Komponen tersebut berinteraksi secara kesinambungan dalam melakukan aktivitas onkogenitas demi pertumbuhan dan perkembangan tumor.⁸

Sebuah studi prospektif berbasis populasi terhadap individu berusia 55 tahun lebih melaporkan nilai CRP tinggi berkaitan dengan kejadian kanker, terutama kanker paru. Sebuah penelitian mengenai kadar CRP serum pada KPKBSK melaporkan peningkatan kejadian metastasis. Hal ini kemudian



digunakan sebagai landasan bahwa CRP dapat digunakan menjadi prediksi perkembangan tumor dan prognosis buruk KPKBSK. Sebuah penelitian lain juga menunjukkan nilai CRP yang tinggi pada pasien KPKBSK preoperasi berkaitan dengan kelangsungan hidup yang buruk untuk pasien dengan reseksi KPKBSK. Semua ini menunjukkan bahwa IL-1 β berperan sebagai biomarker dan indikator prognosis pasien kanker paru.^{9,11}

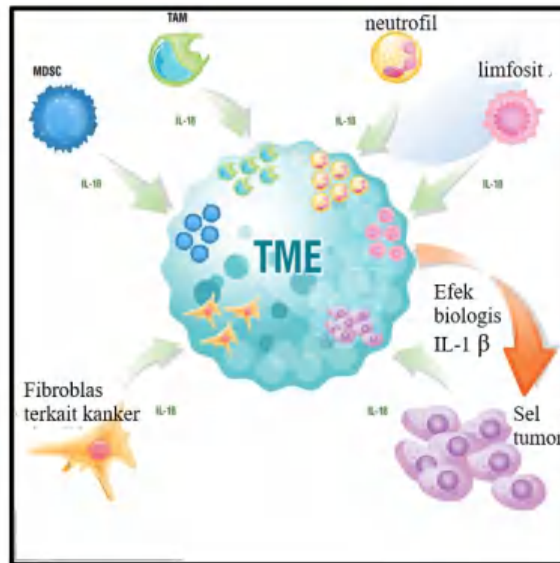


Gambar 4. Target IL-1 β dan inflamasi pada Kanker Paru
Dikutip dari kepustakaan 17

Peran IL-1 β adalah sebagai sitokin pada lingkungan mikro tumor, mendukung pertumbuhan dan invasi tumor, menginduksi angiogenesis, dan menciptakan lingkungan yang bersifat immunosupresif. Kehidupan dan proliferasi sel tumor didukung oleh ekspresi IL-1 β yang tinggi pada inflamasi kronis. Oleh karena itu, menargetkan IL-1 β dalam suatu pengobatan tumor memberikan efek



pada lingkungan mikro tumor. Supresi IL-1 β menurunkan pertumbuhan dan menghambat pelepasan sel tumor dari lokasi utama menuju sirkulasi. Obat IL-1 β juga berkaitan dengan peningkatan infiltrasi tumor oleh sel imun memberikan efek immunosupresi.^{11,22}



Gambar 5. Peran IL-1 β pada Lingkungan Mikro Tumor

Dikutip dari kepustakaan 17

Penelitian terhadap kerja Canakinumab sebagai antibodi monoklonal yang menargetkan IL-1 β dilakukan untuk mengevaluasi proses onkogenesis dengan menghambat IL-1 β menggunakan Canakinumab. Hasil penelitian ini diharapkan mampu mengubah kejadian kanker, termasuk kanker paru pada populasi berisiko tinggi, seperti hsCRP tinggi, riwayat infark miokard, dan paparan asap rokok yang tinggi. Penelitian berlangsung selama 3,7 tahun dengan hasil kematian pada pasien dengan pemberian Canakinumab lebih rendah daripada yang tidak diberikan Canakinumab.^{8,11}

2.4. Interleukin-1 β sebagai Biomarker Prognostik KPKBSK



Keganasan pada suatu organ melibatkan berbagai senyawa dan lan dalam sebuah proses yang rumit. Berbagai biomarker molekular memiliki peran dan dapat digunakan sebagai alat diagnostik dan liksi kejadian, progresivitas, dan prediksi keberhasilan terapi. Interleukin-

IL-1 β sebagai sitokin yang berperan dalam infeksi, inflamasi dan keganasan memiliki andil dalam penentuan prognosis kanker paru. Walaupun begitu, makna tingginya ekspresi IL-1 β akan berbeda untuk setiap keganasan. Hal ini mungkin berkaitan dengan pengaruh IL-1 β yang cukup luas sehingga menimbulkan fenotip yang berbeda. Telah dilakukan berbagai studi mengenai IL-1 β pada kanker paru yang menunjukkan peran IL-1 β mulai dari karsinogenesis, progresivitas, metastasis, hingga peningkatan angka mortalitas atau rendahnya angka harapan hidup sehingga IL-1 β dapat digunakan sebagai biomarker prognostik KPKBSK.^{8,18,22,23}

2.4.1 Interleukin-1 β Mendukung Karsinogenesis

Hubungan antara keganasan dan inflamasi dikaitkan melalui suatu jalur intrinsik. Peristiwa genetik yang menimbulkan suatu keganasan membentuk lingkungan mikro tumor yang ramai akan inflamasi. Peradangan hebat terjadi melalui jalur ekstrinsik dan bersifat kronis yang tidak teratasi sehingga mendorong terjadinya suatu karsinogenesis. Percobaan dengan tikus hingga studi klinis menunjukkan peran keluarga IL-1 dalam kedua jalur ini. Studi oleh Ron Apte menemukan bahwa tikus yang secara genetik mengalami defisiensi IL-1 β atau reseptornya (IL-1R1) lebih terlindungi dari karsinogenesis yang diinduksi oleh metilkanolantren. Pada studi lain dengan menggunakan tikus menunjukkan bahwa defisiensi keluarga IL-1 berkaitan dengan pertahanan integritas mukosa dan *microbial sensing* yang lebih baik.^{20,26}

Telah dijelaskan bahwa IL-1 β merupakan efektor hulu yang merangsang sitokin inflamasi lainnya, termasuk aktivasi makrofag M2 dan *Myeloid Derived Suppressor Cells* (MDSC) yang menurunkan respons imun dan mendukung karsinogenesis. Selain itu, aktivitas IL-1 β menekan miR-101 menunjukkan perannya sebagai promotor karsinogenesis pada KPKBSK. Diketahui IL-1 β mempengaruhi peningkatan oksigen reaktif dalam lingkungan mikro epitel paru yang dapat memicu induksi mutasi, gen penekan tumor, seperti *Tumor Protein 53* (TP53). Selain itu, dari sisi inflamasi kronis faktor eksternal seperti asbes silika, nikotin, dan zat toksik lain, IL-1 β mengakibatkan respons inflamasi yang tak terkontrol sehingga menginduksi terjadinya karsinogenesis.^{8,26}



2.4.2 Interleukin-1 β pada Progresivitas KPKBSK

Sebagai pendukung progresivitas tumor, IL-1 β melakukan sekresi berkelanjutan sebagai respons inflamasi pada karsinogenesis. Proses inflamasi yang tak tertangani ini kemudian merujuk pada progresivitas KPKBSK yang akan tampak pula pada klinis pasien, baik berupa perburukan kondisi umum maupun pemeriksaan marker lain. Interleukin-1 β yang disekresi oleh sel KPKBSK mampu menginduksi diferensiasi sel myeloid abnormal dan menekan sistem imun sehingga terjadi akumulasi sel myeloid imatur di limpa dan leukositosis. Sekresi IL-1 β juga menyebabkan kemotaksis, angiogenesis, dan peningkatan adhesi sel dengan kemampuannya memfasilitasi pelepasan kemokin dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi leukosit pada endotel vaskular.⁸

Melalui jalur siklooksigenase 2, IL-1 β menyebabkan supresi imun, meningkatkan kemampuan invasi sel tumor, memfasilitasi kemampuan resistensi agen antikanker, menghindari apoptosis, dan memicu angiogenesis. Hal ini dilakukan IL-1 β dengan penekanan miR-101. Selain itu, siklooksigenase-2 memediasi induksi gen c-Myc dan peningkatan *Oncogenic Micro Ribonucleic Acid 17-92* (onco-miR-17-92) yang berkontribusi terhadap kemampuan resistensi apoptosis sel KPKBSK. Ekspresi IL-1 β yang tinggi menurunkan sistem imun mungkin berkaitan dengan kerentanan infeksi pasien KPKBSK.^{8,26}

2.4.3 Interleukin-1 β Memfasilitasi Metastasis pada KPKBSK

Peradangan kronis dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit, termasuk keganasan. Lingkungan mikro tumor berusaha menciptakan dan memelihara kondisi yang mendukung pertumbuhan tumor, angiogenesis, dan metastasis dengan menciptakan dan memelihara berbagai jenis sel ataupun molekul. Interleukin-1 β berkaitan dengan reseptornya kemudian mengaktifkan berbagai pensinyalan yang menyebabkan aktivasi makrofag serta akumulasi sel myeloid imunosupresi intratumoral dan metastasis. Metastasis yang difasilitasi β juga terjadi melalui induksi faktor pertumbuhan, termasuk faktor endotel vaskular, prostaglandin E2, dan transformasi faktor



pertumbuhan. Degradasi sel basal akibat peningkatan produksi proteinase meningkatkan kemampuan invasi dan metastasis kanker.^{5,6,7,8}

Diketahui bahwa NLRP3 yang merupakan reseptor IL-1 β yang bersinergi dengan kemampuan metastasis pada KPKBSK, khususnya adenokarsinoma dengan kemampuannya mengatur aktivitas protumor dan makrofag yang berasal dari sel tumor paru itu sendiri. Suatu penelitian preklinik menunjukkan tidak ditemukan metastasis pada tikus dengan tumor paru terlokalisasi yang mengalami defisiensi IL-1 β . Studi mengenai blokade IL-1 β telah sampai pada studi fase III mengenai efek pemrolizumab beserta kemoterapi ganda berbasis platinum dengan atau tanpa Canakinumab pasien KPKBSK.^{8,24}

2.4.4 Ekspresi Interleukin-1 β dan Mortalitas pada Pasien KPKBSK

Sebuah studi pada lansia dengan KPKBSK stadium I yang telah menjalani reseksi menunjukkan bahwa tingginya ekspresi IL-1 β berkaitan dengan mortalitas 3 tahun.. Kematian pasien KPKBSK berkaitan dengan ekspresi IL-1 β juga berkaitan dengan keparahan morbiditas yang diciptakan akibat ekspresi IL-1 β yang tinggi beserta efektor-efektor hilirnya sebagai efek hebat inflamasi yang dihasilkan. Berbagai studi untuk melihat keterkaitan mortalitas dengan peningkatan ekspresi IL-1 β kemudian dilakukan dengan pemberian blokade IL-1 β maupun reseptornya pada pasien KPKBSK⁸.

Canakinumab adalah inhibitor IL-1 β yang telah sampai pada studi klinis tahap III menunjukkan kemampuannya secara substansial mengurangi kematian akibat kanker paru bergantung dosis. Penelitian yang dilakukan selama 3,7 tahun menunjukkan bahwa kematian pasien kanker paru lebih rendah pada pasien dengan pemberian Canakinumab dibandingkan pasien yang berada pada kelompok plasebo secara keseluruhan. Belum ada studi yang menunjukkan manfaat signifikan pemberian inhibitor IL-1 β pada kejadian kanker jenis lain, namun efek inhibisi IL-1 β pada KPKBSK menyebabkan penurunan risiko secara signifikan.^{8,24}



2. 5 *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST)*

Penilaian respons terapi kanker menyediakan hasil evaluasi untuk digunakan sebagai bahan pertimbangan pengambilan keputusan mengenai tatalaksana pasien. Penilaian respons antikanker diputuskan *World Health Organization* (WHO) sejak awal tahun 1980an dengan pencitraan ukuran tumor. Efek antikanker dapat dinilai dengan perubahan ukuran diameter tumor yang paling panjang. Pada tahun 2000, RECIST mulai diperkenalkan oleh *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) dan *National Cancer Institute* (NCI) kemudian dilakukan modifikasi pada tahun 2009 menjadi RECIST 1.1. Pencitraan merupakan salah satu penilaian objektif yang dapat menilai respon terapi kanker secara efektif sehingga menjadi penilaian evaluasi yang paling sering digunakan. Berikut respons objektif yang memenuhi prinsip RECIST: ^{31,32}

- Respons komplet jika pada evaluasi tumor hilang 100% dan kondisi ini menetap lebih 4 pekan.
- Respons sebagian jika pada evaluasi ukuran tumor berkurang >50% tetapi <100%.
- Respons menetap jika pada evaluasi ukuran tumor tidak berubah atau mengecil >25%, namun <50%.
- Tumor progresif jika terjadi penambahan ukuran tumor >25% atau muncul tumor/lesi baru di paru atau di tempat lain.

2. 6 *Analisis Kelangsung Hidup Pasien KPKBSK*

Kanker paru karsinoma bukan sel kecil merupakan kanker yang sering didiagnosis pada stadium lanjut diikuti prognosis yang kurang baik. Faktor-faktor seperti ukuran tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, dan metastasis jauh an peran penting dalam menentukan prognosis pasien. Analisis survival akan dengan metode Kaplan-Meier adalah alat penting dalam luasi efektivitas pengobatan dan memprediksi hasil klinis pasien. Kaplan-Meier memungkinkan peneliti untuk menghitung probabilitas



kelangsungan hidup pada berbagai titik waktu dan membandingkan survival antara kelompok pasien dengan karakteristik yang berbeda.³³

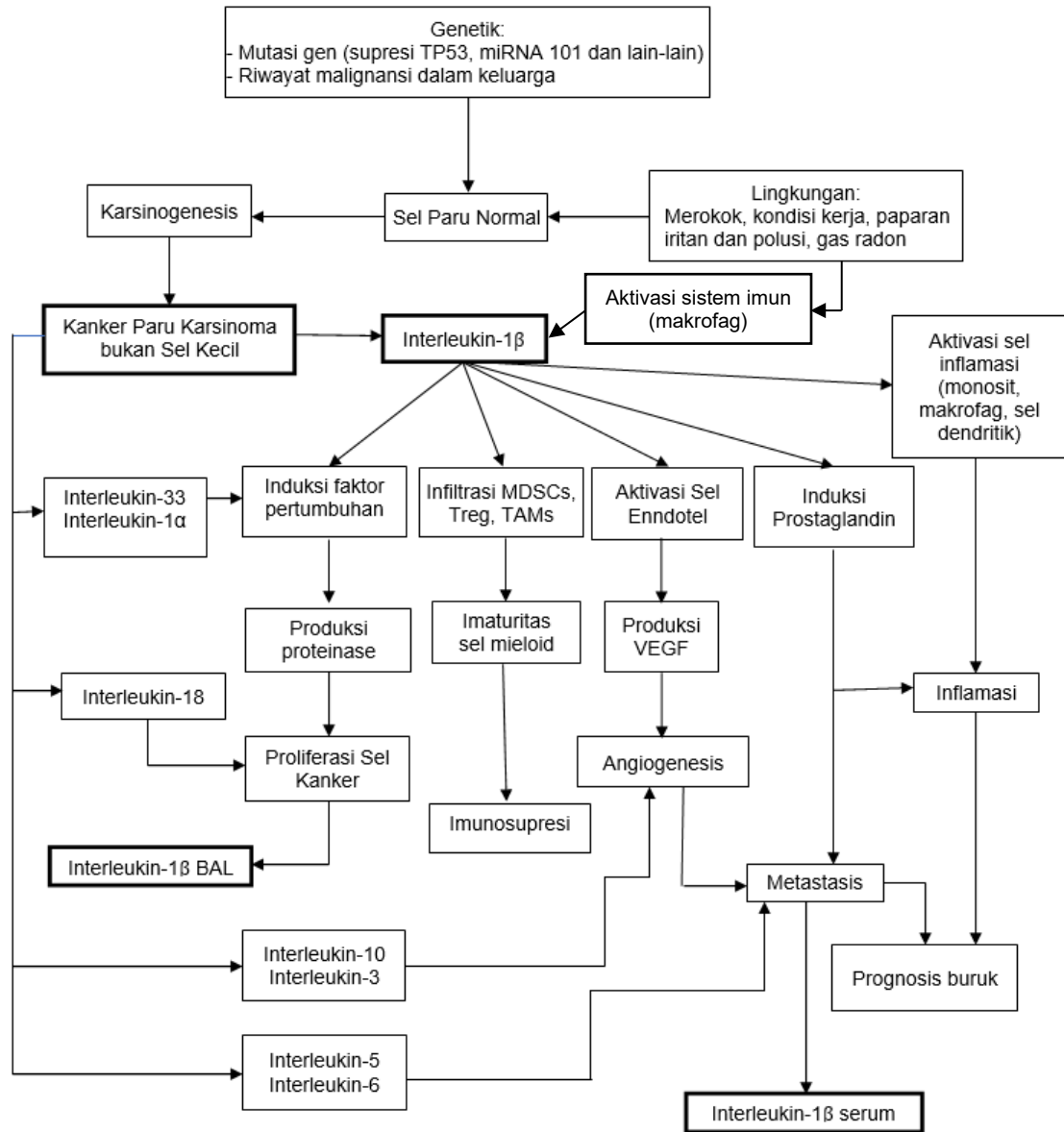
Interleukin 1 beta adalah sitokin pro-inflamasi yang telah terbukti berperan dalam berbagai proses onkogenesis. Telah dijelaskan bahwa IL-1 β dapat mempengaruhi pertumbuhan tumor, invasi, dan metastasis melalui induksi inflamasi kronis dan modifikasi lingkungan mikro tumor. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kadar IL-1 β yang tinggi berhubungan dengan prognosis yang buruk pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker paru sehingga dapat dijadikan sebagai biomarker potensial untuk mengevaluasi risiko dan perawatan kanker, terutama dalam konteks KPKBSK.^{29,33}

Analisis survival pasien kanker paru menggunakan metode Kaplan-Meier seringkali mencakup penilaian biomarker untuk mengidentifikasi faktor prognostik tambahan. Penelitian oleh Yang et al. (2023) menunjukkan bahwa kadar IL-1 β dalam serum dapat memprediksi survival jangka panjang pada pasien dengan KPKBSK. Hasil ini menunjukkan bahwa IL-1 β tidak hanya berfungsi sebagai indikator biologis dari proses inflamasi tetapi juga sebagai prediktor penting dalam penilaian prognosis. Integrasi data biomarker dengan model survival dapat meningkatkan akurasi prediksi dan membantu dalam pengambilan keputusan klinis yang lebih terinformasi.¹⁶

Pemantauan kadar IL-1 β pada pasien KPKBSK menawarkan wawasan tambahan mengenai perjalanan penyakit dan respons terhadap terapi. Analisis survival berbasis biomarker seperti IL-1 β membantu dalam mengidentifikasi pasien yang mungkin membutuhkan pendekatan terapeutik lebih agresif. Penelitian berkelanjutan dalam bidang ini berpotensi untuk memperbaiki strategi terapi dan memberikan dasar untuk pengembangan intervensi terapeutik yang lebih spesifik dan efektif. Pencapaian tersebut diharapkan mampu memperbaiki kualitas dan harapan hidup penderita.¹⁷



2. 7. Kerangka Teori



2. 8. Kerangka Konsep

