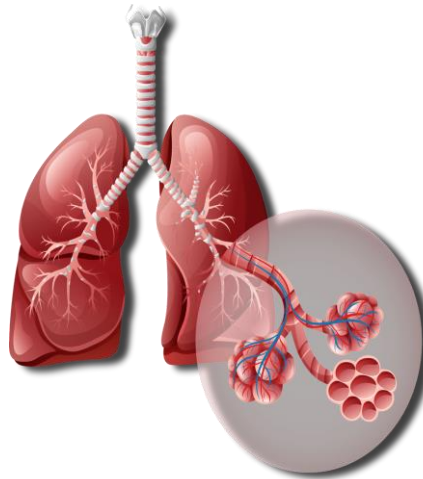


TESIS
***TRANSFORMING GROWTH FACTOR β 1* SEBAGAI BIOMARKER**
PROGNOSTIK PADA KANKER PARU KARSINOMA
BUKAN SEL KECIL

TRANSFORMING GROWTH FACTOR β 1 AS A PROGNOSTIC
BIOMARKER IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER



Penulis

Nur Afifah Thamrin

C 185 211 010

Pembimbing :

dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR

Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp.P (K), FISR



PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN

2025

***TRANSFORMING GROWTH FACTOR β 1* SEBAGAI BIOMARKER
PROGNOSTIK PADA KANKER PARU KARSINOMA
BUKAN SEL KECIL**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis
Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran
Respirasi

Disusun dan diajukan oleh



Nur Afifah Thamrin
C185 211 010

Kepada

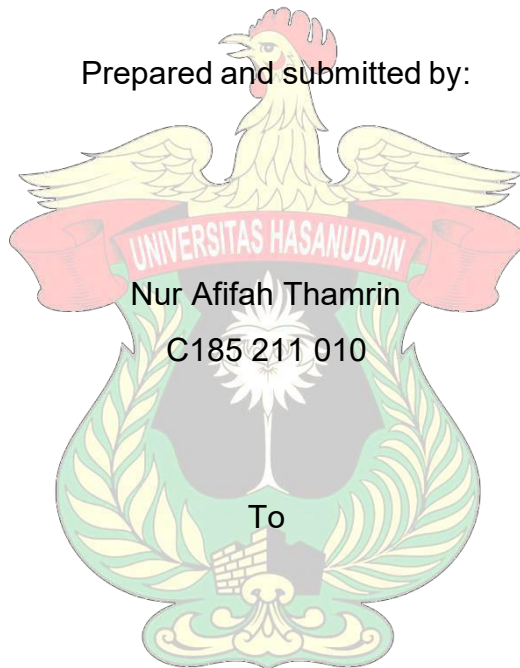
**PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2025**

***TRANSFORMING GROWTH FACTOR β 1 AS A PROGNOSTIC
BIOMARKER IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER***

Thesis

As one of the requirements for achieving Specialist degree
Pulmonology and Respiratory Medicine Specialist Program

Prepared and submitted by:



**Pulmonology and Respiratory Medicine Specialist Program
Specialist Program Department of Pulmonology and Respiratory
Medicine
Faculty of Medicine
Hasanuddin University
Makassar
2025**

TESIS

**TRANSFORMING GROWTH FACTOR $\beta 1$ SEBAGAI BIOMARKER
PROGNOSTIK PADA KANKER PARU KARSINOMA BUKAN SEL KECIL**

NUR AFIFAH THAMRIN

C185211010

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 25 Juli 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

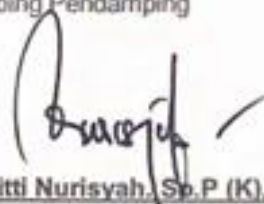
Menyetujui,

Pembimbing Utama



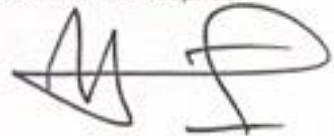
dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR
NIP. 197707152006041012

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp.P (K), FISR
NIP. 197405202006042001

Ketua Program Studi Pulmonologi
dan Kedokteran Respirasi



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), M.HPE
NIP. 197206172000122001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



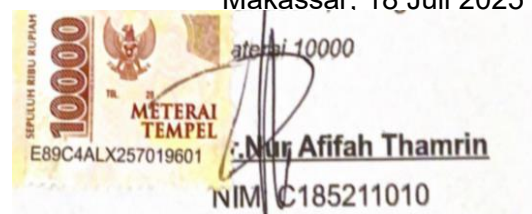
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH
NIP. 196805301996032001

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN

Dengan ini saya mengatakan bahwa, tesis berjudul “***Transforming Growth Factor B1* Sebagai Biomarker Prognostik Pada Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil**” adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing **dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR** sebagai Pembimbing Utama dan **Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp.P (K), FISR** sebagai Pembimbing Pendamping 2. Karya ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 18 Juli 2025



PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Penulisan usulan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap I pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada

1. **dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan penelitian ini.
2. **Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp.P (K), FISR** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan penelitian ini.
3. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kepada **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), FISR, MHPE. dan Dr. dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp. P(K), FISR, FISQua, AIFO-K** sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemunya memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

Perkenankan saya menyampaikan penghargaan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A** selaku Rektor UNHAS sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Pendidikan di Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc**, selaku Rektor UNHAS saat ini.
2. **Prof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed** selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK (K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS saat ini.

3. **dr. Ulung Bahrn, Sp.PK (K), PhD** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan **Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS saat ini.
4. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri Sp.PD, (K-P), Sp.P(K)**, sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS saat ini.
5. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), FISR, MHPE.**, sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS saat ini.
6. **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P (K)** sebagai Sekretaris Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar **Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, K-P, Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K), FAPSR, dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K), dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K), dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed, Sp.P dan dr. Sitti Munawwarah, Sp.P** atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS.

7. Rasa hormat dan ucapan terima kasih setinggi-tingginya kepada kedua orang tua Alm. Drs. Thamrin Logawali, M.H. dan Suariany Arsyad, S. Ag, suami tercinta Ishak Manggabarani, SP. M.Si dan putri tersayang Ain Nur Ishak Manggabarani, serta saudara/saidariku yang senantiasa tidak henti-hentinya mendukung serta mendoakan.
8. Teman-teman seangkatan Manusia Hebat periode Juli 2021, yang selalu memberikan semangat selama pendidikan termasuk selama proses penyelesaian tesis ini.
9. Staf Administrasi dan Rekan-Rekan PPDS Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
10. Kepada kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan

Tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala mencurahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Amin YRA.

Makassar, 08 Juli 2025

Nur Afifah Thamrin

ABSTRAK

Nur Afifah Thamrin. ***Transforming Growth Factor B1 Sebagai Biomarker Prognostik Pada Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil.*** (dibimbing oleh dr. Arif Santoso, Sitti Nurisyah)

LATAR BELAKANG: Kanker paru mencakup semua penyakit ganas di paru-paru, baik keganasan primer maupun metastasis. Secara global, terdapat sekitar 2,2 juta kasus kanker paru baru setiap tahun, dengan 1,8 juta kematian tercatat pada tahun 2020. Di Indonesia, kanker paru merupakan penyebab utama kematian terkait kanker, dengan jumlah kasus mencapai 30.843 (13,2%), dengan 34.873 kasus baru (8,8%). Prognosis pasien kanker paru umumnya buruk karena diagnosis stadium lanjut dan kurangnya metode deteksi dini non-invasif. Peradangan kronis berperan penting dalam progresi kanker paru, karena sel inflamasi dan tumor melepaskan sitokin dan kemokin yang memengaruhi perkembangan kanker. *Transforming Growth Factor $\beta 1$* (TGF- $\beta 1$) telah diidentifikasi sebagai biomarker potensial untuk prognosis kanker paru. **METODE:** Penelitian observasional analitik ini menggunakan desain kohort retrospektif. Kadar TGF- $\beta 1$ dalam cairan pencuci bronkus dan serum pasien KBKPS yang didiagnosis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, dianalisis. Pasien dipantau selama satu tahun untuk menilai perkembangan penyakit dan kelangsungan hidup. Sampel yang dikumpulkan dari Juni 2022 hingga Mei 2023 disimpan pada suhu - 80°C sebelum dianalisis di Unit Penelitian Kedokteran Universitas Hasanuddin. **HASIL:** Kadar TGF- $\beta 1$ dalam bilasan bronkus menunjukkan *cut-off* 1638,22 pg/ml dengan sensitivitas 62,1% dan spesifisitas 95,5%, sedangkan TGF- $\beta 1$ serum *cut-off* 54331,57 pg/ml dengan sensitivitas 65,2% dan spesifisitas 77,3%. Hal ini menunjukkan kadar TGF- $\beta 1$ bilasan bronkus berpotensi sebagai biomarker diagnostik. Kadar TGF- $\beta 1$ pada bilasan bronkus menunjukkan *cut-off* 1028,47 pg/ml dengan sensitivitas 96,3% dan spesifisitas 58,3%, sedangkan TGF- $\beta 1$ serum menunjukkan *cut-off* 65843,05 pg/ml dengan sensitivitas 40,7% dan spesifisitas 66,7%. Hal ini menunjukkan kadar TGF- $\beta 1$ pada bilasan bronkus berpotensi sebagai biomarker prognostik. Kadar TGF- $\beta 1$ yang lebih tinggi berkorelasi dengan stadium penyakit lanjut dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah. **KESIMPULAN:** Peningkatan kadar TGF- $\beta 1$ bilasan bronkus pada pasien NSCLC berhubungan dengan prognosis yang buruk dan penurunan tingkat kelangsungan hidup.

Kata Kunci : Kanker Paru, Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil, TGF- $\beta 1$, Biomarker Prognostik, Bilasan Bronkus, Serum.

ABSTRACT

Nur Afifah Thamrin. **Transforming Growth Factor B1 As A Prognostic Biomarker In Non-Small Cell Lung Cancer** (dibimbing oleh dr. Arif Santoso, Sitti Nurisyah)

BACKGROUND: Lung cancer includes all malignant diseases in the lungs, both primary malignancies and metastases. Globally, there are approximately 2.2 million new lung cancer cases each year, with 1.8 million deaths recorded in 2020. In Indonesia, lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths, accounting for 30,843 cases (13.2%), with 34,873 new cases (8.8%). The prognosis of lung cancer patients is generally poor due to late-stage diagnosis and the absence of non-invasive early detection methods. Chronic inflammation plays a crucial role in lung cancer progression, as inflammatory and tumor cells release cytokines and chemokines that influence cancer development. Transforming Growth Factor β 1 (TGF- β 1) has been identified as a potential biomarker for lung cancer prognosis. **METHODS:** This analytical observational study employs a retrospective cohort design. TGF- β 1 levels in bronchial washing fluid and serum from NSCLC patients diagnosed at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, were analyzed. Patients were followed for one year to assess disease progression and survival. Samples collected from June 2022 to May 2023 were stored at -80°C before analysis at the Hasanuddin University Medical Research Unit. **RESULTS:** TGF- β 1 levels in bronchial washing showed a *cut-off* value of 1638.22 pg/ml with 62.1% sensitivity and 95.5% specificity, while the serum TGF- β 1 showed a *cut-off* value of 54331.57 pg/ml with sensitivity: 65.2%, specificity: 77.3%, this indicating TGF- β 1 levels in bronchial washing potential as a diagnostic biomarker. TGF- β 1 levels in bronchial washing showed a *cut-off* value of 1028.47 pg/ml with 96.3% sensitivity and 58.3% specificity, while the serum TGF- β 1 showed a *cut-off* value of 65843.05 pg/ml with sensitivity 40.7%, specificity: 66.7%, this indicating TGF- β 1 levels in bronchial washing potential as a prognostic biomarker. Higher TGF- β 1 levels correlated with advanced disease stages and shorter survival rates. **CONCLUSION:** Increased TGF- β 1 levels in NSCLC patients are associated with poor prognosis and reduced survival. Thus, TGF- β 1 serves as a valuable prognostic biomarker in NSCLC.

Keywords: Lung cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, TGF- β 1, Prognostic Biomarker, Bronchial Washing, Serum.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGANTAR	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN	v
PRAKATA	Error! Bookmark not defined.
ABSTRAK	Error! Bookmark not defined.
ABSTRACT	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR ISI	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR GAMBAR	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR TABEL	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR SINGKATAN	Error! Bookmark not defined.
BAB I PENDAHULUAN	Error! Bookmark not defined.
1.1. Latar Belakang	3
1.2. Rumusan Masalah	Error! Bookmark not defined.
1.3. Tujuan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
1.4. Hipotesis Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB II METODE PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
2.1. Rancangan Penelitian	5
2.2. Tempat dan Waktu Penelitian	5
2.3. Populasi Penelitian	5
2.4. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	Error! Bookmark not defined.
2.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	Error! Bookmark not defined.
2.6. Identifikasi Variabel	Error! Bookmark not defined.
2.7. Definisi Operasional	6
2.8. Prosedur Penelitian	10
2.9. Kerangka Teori	11
2.10. Kerangka Konsep	12
2.11. Skema Alur Penelitian	12
2.12. Pengolahan Data	13
BAB III HASIL PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
3.1. Karakteristik Subjek Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.2. Kadar TGF- β 1 Bilasan Bronkus Berdasarkan Karakteristik	Error! Bookmark not defined.
3.3. Kadar TGF- β 1 Serum Berdasarkan Karakteristik	21
3.4. Kadar TGF- β 1 Bilasan Bronkus Dan Serum Biomarker Diagnostik	24
3.5. Gambaran Klinis Subjek Penelitian KPKBSK	26
3.6. Kadar TGF- β 1 Kelompok KPKBSK	28

3.7	Kadar TGF- β 1 Bilasan Bronkus Dan Serum Biomarker Prognostik	33
3.8	Analisis Kelangsungan Hidup Subjek Penelitian.....	41
BAB IV PEMBAHASAN.....		Error! Bookmark not defined.
4.1	Kadar TGF- β 1 Bilasan Bronkus Berdasarkan Karakteristik.....	47
4.2	Kadar TGF- β 1 Serum Berdasarkan Karakteristik	52
4.3	Perbandingan Kadar TGF- β 1 Bilasan Bronkus dan Serum	55
4.4	Perbedaan Kadar TGF- β 1 Bilasan Bronkus dan Serum	Error! Bookmark not defined.
4.5	Korelasi Kadar TGF- β 1 Terhadap Kelangsungan Hidup	62
4.6	Perbandingan kadar TGF- β 1 Bilasan Bronkus dan Serum	63
BAB V KESIMPULAN		66
DAFTAR PUSTAKA.....		67

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kurva ROC Kadar TGF- β 1 Bilasan Bronkus dan Serum sebagai Biomarker Diagnostik..	25
Gambar 2. Kurva ROC Kadar TGF- β 1 Bilasan Bronkus dan Serum sebagai Biomarker Prognostik	34
Gambar 3. Kurva ROC Kadar TGF- β 1 Bilasan Bronkus dan Serum sebagai Biomarker Prognostik	43
Gambar 4. Kurva Fungsi Kelangsungan Hidup berdasarkan Kadar TGF- β 1 Bilasan Bronkus	53
Gambar 5. Kurva Fungsi Kelangsungan Hidup berdasarkan Kadar TGF- β 1 Serum.....	55

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Tabel 1 Karakteristik demografi subjek penelitian	55
Tabel 2.	Perbandingan Kadar TGF- β 1 bilasan bronkus kelompok kontrol dan KPKBSK berdasarkan Karakteristik	58
Tabel 3.	Perbandingan Kadar TGF- β 1 Serum kelompok kontrol dan KPKBSK berdasarkan Karakteristik.....	61
Tabel 4.	Kordinat kurva dan <i>Youden Index</i> (YI) serta Standar Deviasi dari NilaiTitik Potong TGF- β 1 Bilasan Bronkus dan Serum.....	63
Tabel 5.	Gambaran Klinis Subjek Penelitian Kelompok KPKBSK	65
Tabel 6.	Gambaran klinis kelompok KPKBSK dan rerata kadar TGF- β 1 bilasan bronkus	67
Tabel 7.	Gambaran klinis kelompok KPKBSK dan rerata kadar TGF- β 1 serum	70
Tabel 8.	Kadar TGF- β 1 bilasan bronkus dan serum sebagai biomarker prognostik progresifitas penyakit	71
Tabel 09.	Kadar TGF- β 1 bilasan bronkus berdasarkan gambaran klinis KPKBSK.....	74
Tabel 10.	Kadar TGF- β 1 serum berdasarkan gambaran klinis KPKBSK .	78
Tabel 11.	Rata-rata dan median waktu kelangsungan hidup berdasarkan kadar TGF- β 1 bilasan bronkus	80
Tabel 12.	Rata-rata dan median Waktu Kelangsungan Hidup berdasarkan Kadar TGF- β 1 Serum	82

DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar Lavage</i>
CANTOS	: <i>Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study</i>
CLR	: <i>Type-C Lectin Receptor</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DAMPs	: <i>Damage Associated Molecular Patterns</i>
ICE	: <i>Interleukin-1β Converting Enzyme</i>
IFI-16	: <i>Interferon Inducible Protein 16</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-1 α	: <i>Interleukin-1α</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1β</i>
IL-1Ra	: <i>Interleukin-1Ra</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IL-13	: <i>Interleukin-13</i>
IL-18	: <i>Interleukin-18</i>
IL-33	: <i>Interleukin-33</i>
INF- γ	: <i>Interferon-γ</i>
KPKBSK	: <i>Kanker Paru Karsinoma bukan Sel Kecil</i>
LAF	: <i>Lymphocyte Activating Factor</i>
MDSCs	: <i>Myeloid Derived Suppression Cells</i>
RECIST	: <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumor</i>
SARS CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
TAMs	: <i>Tumor Associated Macrophages</i>
TCGA	: <i>The Cancer Genome Atlas</i>
TLR	: <i>Tol Like Receptor</i>
TGF- β	: <i>Tumor Growth Factor-β</i>
TLR3	: <i>Tall Like Receptor 3</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker paru adalah semua penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru (primer) maupun keganasan dari luar paru (metastasis). Secara global kanker paru diperkirakan sebanyak 2,2 juta kasus baru setiap tahun dan 1,8 juta kasus kematian di tahun 2020. Kanker paru di Indonesia merupakan penyebab utama kematian karena kanker yaitu sebanyak 30.843 kasus (13,2%) dengan angka kasus baru mencapai 34,873 kasus (8,8%), terbanyak ketiga setelah kanker payudara dan kanker serviks.^(1,2) Kematian akibat kanker paru diperkirakan meningkat sebesar 18,3% antara tahun 2006 dengan 2016. Data statistik baru tahun 2019 menunjukkan bahwa kanker paru menduduki peringkat ketujuh belas penyebab *Disabilitas-Adjusted Life Year (DALYs)* terbesar untuk segala usia, terutama pada individu berusia 50 tahun ke atas.^(1,2)

Sebagian besar penderita kanker paru didiagnosis pada stadium lanjut sehingga menyebabkan penderita kanker paru memiliki prognosis buruk untuk kelangsungan hidup jangka panjang.⁽³⁻⁵⁾ Hal ini terjadi karena keterbatasan uji klinis noninvasif untuk diagnosis dan menilai prognosis secara dini pada pasien kanker paru. Alasan ini menjadikan dasar penemuan biomarker spesifik untuk diagnosis dan menilai prognosis secara cepat serta akurat.⁽⁴⁾ Studi epidemiologi menunjukkan bahwa peradangan kronis tidak hanya berperan pada proses kerusakan jaringan tetapi juga pada karsinogenesis.^(3,4) Hal ini berlaku pada tahap awal karsinogenesis maupun tahap lanjut. Respons imun bawaan dan respons imun adaptif berperan dalam menggambarkan hubungan fungsional antara peradangan dan kanker. Sel inflamasi dan sel tumor melepaskan sitokin dan kemokin yang berfungsi meningkatkan aktivitas seluler dan sistem humoral.⁽³⁻⁵⁾

Sitokin merupakan senyawa yang berfungsi sebagai pembawa pesan kimia terlarut yang sangat penting dalam menstimulasi respons imunologis terhadap infeksi, gangguan autoimun, dan kanker.⁽³⁻⁶⁾ Kemajuan terbaru dalam pemahaman jalur molekuler kanker paru mengungkapkan beberapa mediator fungsi tumor yang dapat digunakan sebagai biomarker.^(6,8,9) Beberapa penelitian

telah menunjukkan manfaat dalam mendeteksi sitokin tertentu dari cairan bilasan bronkus atau dari serum darah dalam diagnosis diferensial kanker paru.^(4,5,10) *Interleukin-1 β* (IL-1 β), *Interleukin-6* (IL-6), *Interleukin-8* (IL-8), dan *Transforming Growth Factor β* (TG- β) merupakan sitokin yang terlibat dalam patogenesis kanker paru sehingga berpotensi dapat berfungsi sebagai biomarker untuk diagnosis, prognosis, dan evaluasi respons pengobatan.^(6,8,9)

Transforming Growth Factor β merupakan protein sitokin yang disekresi untuk meregulasi proliferasi, diferensiasi, dan kematian dari berbagai jenis sel. Semua jenis sel kekebalan termasuk sel B, sel T limfosit, sel dendritik, dan makrofag mensekresi TGF- β . *Transforming Growth Factor β* memiliki isomer TGF- β 1, TGF- β 2, dan TGF- β 3 yang memiliki peran penting sebagai immunosuppressor utama, berhubungan dengan autoimun, peradangan, dan kanker. *Transforming Growth Factor β 1* memiliki efek onkogenik pada berbagai keganasan. Peran TGF- β 1 sebagai promotor tumor sangat berkaitan dengan progresifitas kanker paru.^(11,12)

Berbagai penelitian telah dilakukan dengan hasil yang mendukung TGF- β 1 sebagai biomarker prognostik pada kasus kanker paru. Penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Li *et al* dan Suti'c *et al* menemukan bahwa ekspresi tinggi TGF- β 1 dapat secara signifikan memprediksi prognosis buruk pada pasien kanker paru dengan tipe KPKBSK.^(11,12) Pada penelitian Jakubowska.K *et al* menemukan bahwa peningkatan kadar TGF- β 1 dalam serum dan cairan bilasan bronkus pasien kanker paru jenis KPKBSK sebelum pengobatan dapat memprediksi prognosis yang buruk pada pasien kanker paru jenis KPKBSK.⁽¹³⁾ Ji-Won Kim *et al* menunjukkan peningkatan kadar TGF- β 1 pada serum pasien tumor paru tipe KPKBSK berhubungan signifikan dengan *Progression-Free-Survival* (PFS) yang lebih pendek. Pada pasien KPKBSK, TGF- β 1 dapat dideteksi pada sekret pernapasan, serum, dan efusi pleura malignansi namun dengan spesimen yang sama TGF- β 1 tidak dapat dideteksi pada pasien dengan tumor paru jinak.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi beberapa temuan tersebut serta mengetahui fungsi yang dilakukan sitokin tersebut pada kanker paru. Penentuan prognosis pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) adalah hal yang penting sebagai evaluasi atas tatalaksana yang

diberikan kepada pasien. Oleh karena itu penelitian ini akan membahas TGF- β 1 sebagai biomarker prognostik pasien KPKBSK sebagai tipe keganasan paru yang paling banyak jika dibandingkan tipe lain.^(8,15,16)

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian yaitu peran TGF- β 1 sebagai biomarker prognostik pada Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK).

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui peran TGF- β 1 sebagai biomarker prognostik pada Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil.

1.3.2 Tujuan Khusus

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

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah peningkatan kadar TGF- β 1 berkaitan dengan prognosis buruk pada pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Pendidikan

Hasil penelitian ini mengenai pemeriksaan TGF- β 1 sebagai biomarker prognostik pada Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil diharapkan dapat

memberikan kontribusi dalam dunia pendidikan mengenai peran TGF- β 1 sebagai biomarker prognostik pada Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil.

1.5.2. Penelitian

1. Sebagai sarana untuk melatih pola pikir dan membuat penelitian berdasarkan metode penelitian yang baik dan benar
2. Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan khasanah rujukan ilmiah bagi penelitian lain tentang pemeriksaan TGF- β 1 sebagai biomarker prognostik pada Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil.

1.5.3. Pelayanan/ Pengabdian Masyarakat

1. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai alternatif biomarker prognostik pada kanker paru, terutama bagi pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil dan praktisi kesehatan.
2. Memberikan manfaat bagi masyarakat, terutama pada 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 studi kohort retrospektif. Observasi dilakukan dengan pengambilan data pada pemeriksaan kadar TGF- β 1 pada serum dan cairan bilasan bronkus pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil, 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 TGF- β 1 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 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

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

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 KPKBSK yang berumur ≥ 20 tahun
2. Terdiagnosis KPKBSK oleh dokter spesialis paru.
3. Bersedia ikut dalam penelitian sampai akhir selama observasi 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 KPKBSK yang pernah mendapat terapi kanker paru.
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 TGF- β dan diagnosis Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK)
2. Variabel perancu adalah riwayat keganasan lain dan komorbid
3. Variabel tergantung adalah status dan waktu kelangsungan hidup 1 tahun.

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 squamosa, karsinoma

sel besar, dan karsinoma adenosquamous. Kriteria Objektif : Diagnosis KPKBSK ditegakkan dengan pemeriksaan sitologi/ histologipatologi 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. ^(9,10)

2. *Transforming growth factor β 1* adalah sitokin inflamasi yang memfasilitasi dan memperkuat respons inflamasi akibat keganasan serta menjadi promotor dari kanker paru

Kriteria Obyektif : Pemeriksaan TGF- β 1 serum sebagai TGF- β 1 larut serum dan BAL yang diperiksa dengan menggunakan kit pemeriksaan TGF- β 1 metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) spektrofotometer dengan panjang gelombang 450nm untuk menghitung kadar TGF- β 1 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:
 - a. Usia $\leq$ 45 tahun dikelompokkan berdasarkan resiko rendah kanker paru.
 - b. Usia $>$ 45 - $<$ 60 tahun dikelompokkan berdasarkan peningkatan risiko kanker paru yang pada umum ditemukan $>$ 45 tahun.
 - c. 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 :

- a. Tidak merokok adalah individu yang tidak pernah mengonsumsi produk tembakau dalam bentuk apa pun, baik dalam bentuk rokok, cerutu, atau produk tembakau lain.
 - b. Perokok pasif adalah individu yang tidak merokok secara aktif tetapi menghirup asap rokok dari orang lain di sekitar.
 - c. 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. 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:

- a. Respons lengkap/*complete response* (CR), jika pada evaluasi tumor hilang 100% dan kondisi ini menetap lebih 4 minggu.

- b. Respons sebagian/*partial response* (PR) jika pada evaluasi ukuran tumor berkurang >50% tetapi <100%.
 - c. Respons menetap/*stable disease* (SD) jika pada evaluasi ukuran tumor tidak berubah atau mengecil >25%, namun <50%.
 - d. 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. 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 TGF- β 1, serta pemeriksaan histopatologi untuk menegaskan diagnosis jenis KPKBSK. Pasien kemudian dilakukan pemantauan waktu dan 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.

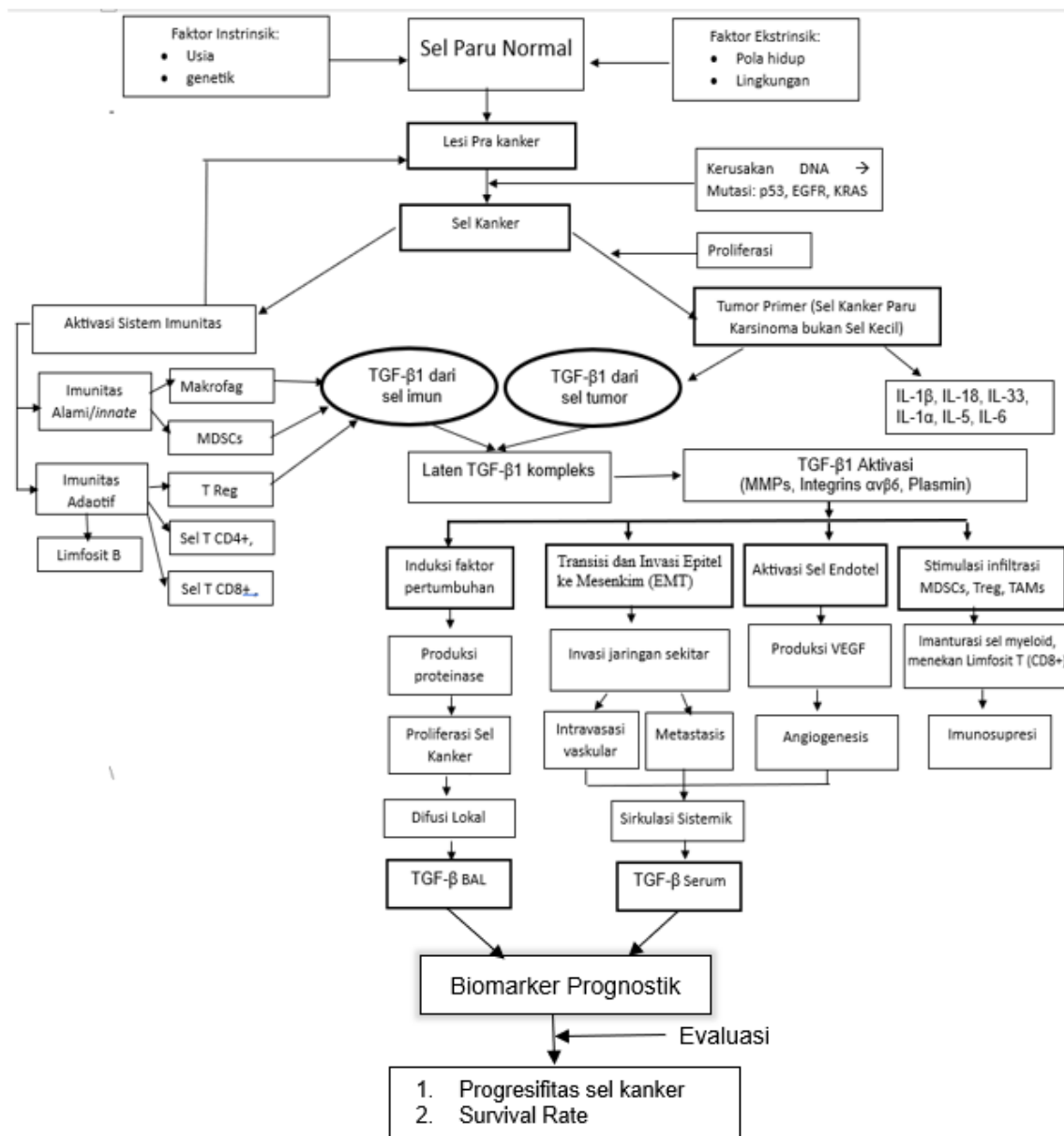
2.8.2 Uji Kadar TGF- β 1 dengan Metode ELISA

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.*

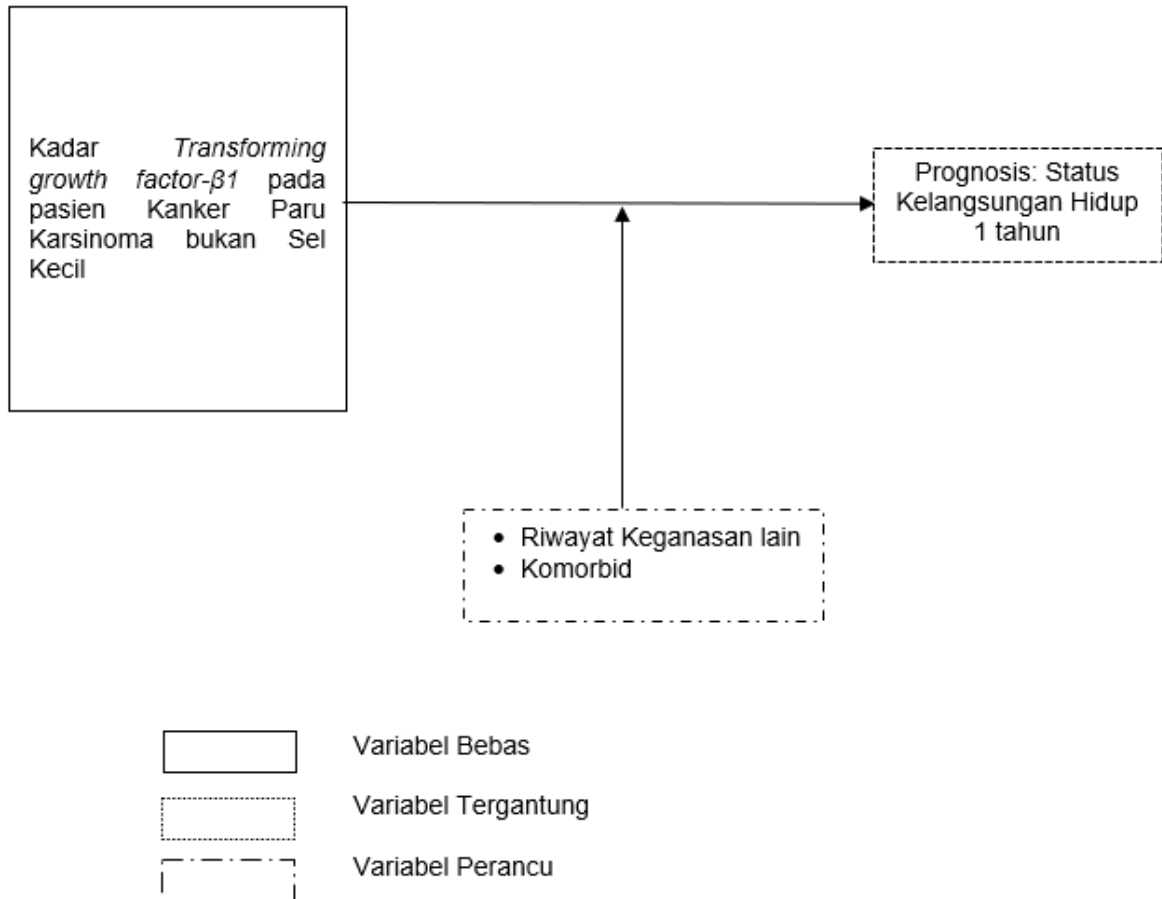
Tes ini menggunakan *enzyme-linked immunoabsorbant assay* (ELISA) dengan metode *sandwich biotin double antibody* untuk mengukur kadar TGF- β 1.

Transforming growth factor-beta 1 ditambahkan ke dalam well yang telah dilapisi dengan antibodi TGF- β 1 kemudian diinkubasi. Ditambahkan antibodi TGF- β 1 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 TGF- β 1 berkorelasi positif.

2.9 Kerangka Teori

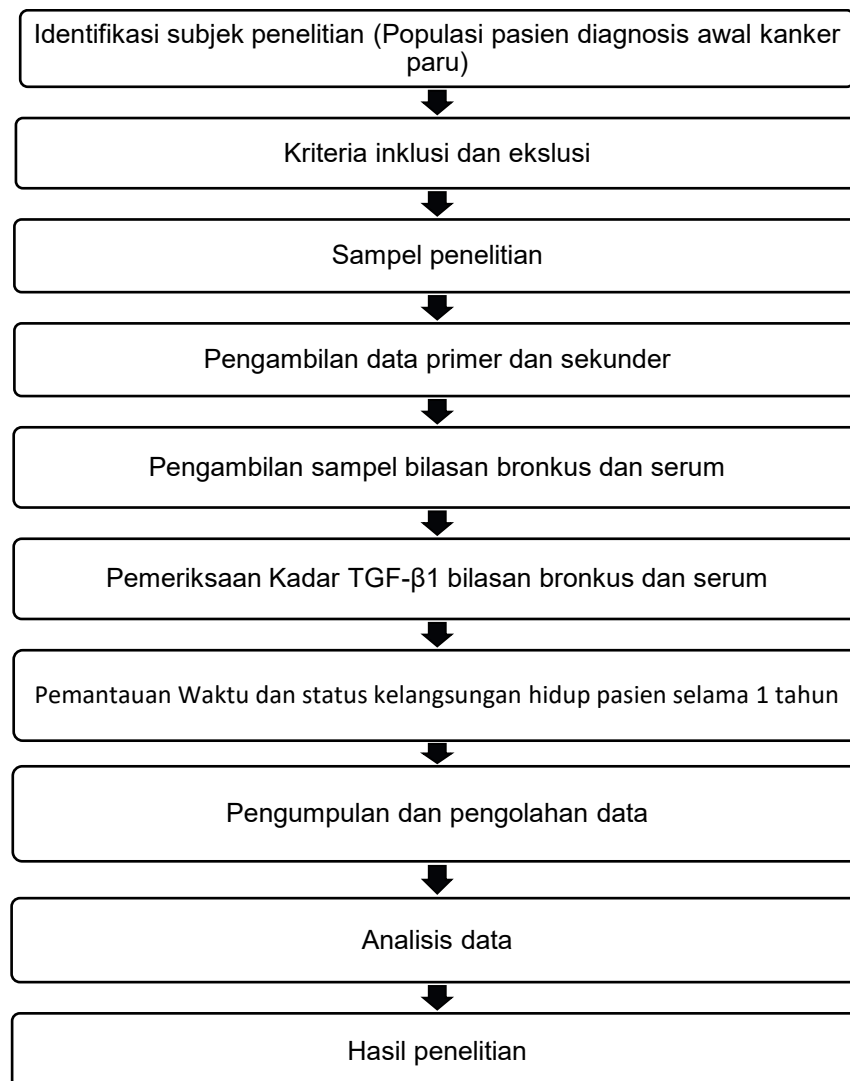


2.10 Kerangka Konsep



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 TGF-β1 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 penelitian dapat diperoleh dari rangkaian proses tersebut.

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 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.

2.13 Analisis Data

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

1. Persiapan data dilakukan dengan mengambil data yang terkumpul sejak April 2022 hingga sampel mencukupi.
2. Estimasi dan pembuatan kurva Kaplan-Meier untuk menghitung kurva survival dengan kadar TGF- β 1 dengan menggunakan perangkat lunak *Statistical Parkage for the Social Sciences* (SPSS).
3. Uji Log-rank dilakukan untuk membandingkan kurva survival antara kelompok dengan kadar TGF- β 1 rendah dan tinggi. Hal ini dilakukan untuk melihat apakah ada perbedaan signifikan diantara kedua golongan.

2.14 Penyajian Data

Data hasil penelitian disajikan dalam bentuk narasi, table, 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 Indonesia.

2.17 Organisasi Penelitian

Susunan organisasi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

Peneliti Utama : dr. Nur Afifah Thamrin

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. Sitti Nurisyah, 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 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dengan nomor UH24080641 dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo setelah mendapatkan persetujuan dengan nomor DP.04.03/D.XIX.2/586/2025.