JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

Profil Kadar Adenosin Deaminase (ADA) pada Pasien Tuberkulosis Paru Aktif

Karakteristik Klinis Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang

Gambaran Fungsi Paru dan Kadar *Fractional-Exhaled Nitric Oxide* (FeNO) pada Pasien Asma Rawat Jalan: Suatu Studi Pendahuluan

Kesesuaian Pemeriksaan *Tuberculin Skin Test* dan T-SPOT.TB serta Sensitivitas dan Spesifisitas T-SPOT.TB dalam Mendeteksi Infeksi Tuberkulosis Laten pada Pasien Hemodialisis

Perbedaan Kadar Serum Interleukin-6 pada Pasien Kanker Paru dan Orang Sehat di Medan

Hubungan Masa Kerja terhadap Faal Paru dan Hasil Foto Toraks pada Pekerja Industri Keramik Perusahaan X, Mabar Medan

Perbandingan Pengaruh Asap Rokok Kretek, Filter dan Biomass terhadap Fungsi Paru Pasien PPOK di Klinik Harum Melati Pringsewu Januari 2013-Januari 2020

Kejadian Pneumokoniosis Pekerja Tambang Batu Bara di PT. A Kota Sawahlunto dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi

Permasalahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) pada Pekerja

Peran Bronkoskopi Cryoablasi pada Tata Laksana Obstruksi Saluran Napas Sentral

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas
Faisal Yunus
Agus Dwi Susanto

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Fanny Fachrucha

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Feni Fitriani
Amira Permatasari Tarigan
Jamal Zaini
Farih Raharjo
Mia Elhidsi
Ginangjar Arum Desianti
Irandi Putra Pratomo

Sekretariat

Nindy Audia Nadira
Suwondo
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845
Email : editor@jurnalrespirologi.org
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respirologi Indonesia

Akreditasi Peringkat 2
Sesuai Keputusan Menteri Riset dan Teknologi/Kepala Badan
Riset dan Inovasi Nasional Republik Indonesia
Nomor: 200/M/KPT/2020 Tanggal 23 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 41, NOMOR 1, Januari 2021

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Profil Kadar Adenosin Deaminase (ADA) pada Pasien Tuberkulosis Paru Aktif
Sheila Gerhana Darmayanti, Soedarsono 1
- Karakteristik Klinis Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang
Magdalena, Yani Jane Sugiri, Rezki Tantular, Aditya Listyoko 7
- Gambaran Fungsi Paru dan Kadar *Fractional-Exhaled Nitric Oxide* (FeNO) pada Pasien Asma Rawat Jalan: Suatu Studi Pendahuluan
Mulkan Azhary, Ratnawati, Budhi Antariksa 15
- Kesesuaian Pemeriksaan *Tuberculin Skin Test* dan T-SPOT.TB serta Sensitivitas dan Spesifisitas T-SPOT.TB dalam Mendeteksi Infeksi Tuberkulosis Laten pada Pasien Hemodialisis
Astuti Setyawati, Reviono, Wachid Putranto 19
- Perbedaan Kadar Serum Interleukin-6 pada Pasien Kanker Paru dan Orang Sehat di Medan
Dumasari Siagian, Noni Novisari Soeroso, Bintang YM Sinaga, Putri C Eyoer 28
- Hubungan Masa Kerja terhadap Faal Paru dan Hasil Foto Toraks pada Pekerja Industri Keramik Perusahaan X, Mabar Medan
Marini Puspita Sari, Amira P Tarigan, Nuryunita Nainggolan, Putri C Eyoer, Agus Dwi Susanto, Erlangga Samoedro, Caecilia Marlina 33
- Perbandingan Pengaruh Asap Rokok Kretek, Filter dan Biomass terhadap Fungsi Paru Pasien PPOK di Klinik Harum Melati Pringsewu Januari 2013-Januari 2020
Retno Ariza S Soemarwoto, Hetti Rusmini, Fransisca Sinaga, Agus Dwi Susanto, Arif Widiyantoro 40
- Kejadian Pneumokoniosis Pekerja Tambang Batu Bara di PT. A Kota Sawahlunto dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi
Ulfahimayati, Deddy Herman, Masrul Basyar, Fenty Anggrainy 51

Tinjauan Pustaka

- Permasalahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) pada Pekerja
Agus Dwi Susanto 64
- Peran Bronkoskopi Cryoablasi pada Tata Laksana Obstruksi Saluran Napas Sentral
Dicky Soehardiman, Rahma Ayu Indahati, Mia Elhidsi 74

PERBEDAAN KADAR SERUM INTERLEUKIN-6 PADA PASIEN KANKER PARU DAN ORANG SEHAT DI MEDAN

Dumasari Siagian¹ Noni Novisari Soeroso¹ Bintang Yinke Magdalena Sinaga¹ Putri C Eyanoer²

¹ Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP H. Adam Malik, Medan

² Departemen Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

Abstrak

Latar belakang: Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin pro-inflamasi yang terlibat dalam perkembangan kanker, namun dari beberapa penelitian hubungan IL-6 pada pasien kanker paru belum dapat dijelaskan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat perbedaan kadar serum IL-6 pada pasien kanker paru dan orang sehat di Medan.

Metode: Desain penelitian ini merupakan kasus-kontrol yang melibatkan 42 pasien kanker paru (kasus) dan 42 orang sehat (kontrol) yang diadakan di RSUP H. Adam Malik Medan. Pemeriksaan kadar serum IL-6 dilakukan pada semua subjek menggunakan teknik ELISA. Perbedaan kadar serum IL-6 pasien kanker paru dan orang sehat dianalisis menggunakan uji korelasi spearman.

Hasil: Nilai rerata kadar serum IL-6 pada pasien kanker paru adalah 45,99 pg/ml dan orang sehat adalah 6,24 pg/ml. Dijumpai perbedaan kadar serum IL-6 yang bermakna pada kelompok kanker paru dibandingkan orang sehat ($P=0,0005$; $r=0,854$).

Kesimpulan: Terdapat perbedaan kadar serum IL-6 yang bermakna secara statistik pada pasien kanker paru dan orang sehat. (*J Respir Indo. 2021; 41(1): 28-32*)

Kata kunci: Sitokin proinflamasi, Interleukin-6, kanker paru

DIFFERENCES OF INTERLEUKIN-6 SERUM LEVELS IN LUNG CANCER PATIENTS AND HEALTHY INDIVIDUALS IN MEDAN

Abstract

Background: Interleukin-6 (IL-6) is a pro-inflammatory cytokines involved in the development of lung cancer. However, the association of IL-6 in lung cancer patients remains uncertain. The aim of this study was to analyze the difference of IL-6 serum levels in lung cancer patients and healthy individuals in Medan.

Methods: This was a case-control study that included 42 lung cancer patients (case) and 42 healthy individuals (control) which was held in Haji Adam Malik General Hospital Medan. The examinations of IL-6 serum levels were conducted for all subjects using ELISA method. Differences of IL-6 serum levels in lung cancer patients and healthy individuals were analyzed using Spearman Correlation test.

Results: The mean serum IL-6 levels in lung cancer patients was 45.99 pg/ml while in healthy individuals was 6.24 pg/ml. There was a significant difference of serum IL-6 levels in the lung cancer group compared to healthy individuals ($P=0.0005$; $r=0.854$).

Conclusion: There was a statistically significant difference of IL-6 serum levels between lung cancer patients and healthy individuals. (*J Respir Indo. 2021; 41(1): 28-32*)

Keywords: Proinflammatory cytokines, IL-6, lung cancer

PENDAHULUAN

Pada awal abad ke-20 kanker paru masih jarang terjadi, namun kini telah menjadi masalah global. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2000 di seluruh dunia terdapat 1,2 juta kasus baru kanker paru atau sebanyak 12,3% dari semua jenis kanker.¹

Pada abad ke-21, kanker paru tetap menjadi penyebab kematian kanker di seluruh dunia. Meskipun di negara maju penggunaan tembakau telah menurun, tetapi di negara berkembang seperti Indonesia prevalensi merokok masih tinggi. Deteksi dini pada kanker paru dapat meningkatkan kesintasan hidup.² Sampai saat ini, metode penapisan seperti radiografi toraks saja atau dengan kombinasi sitologi sputum masih gagal mengurangi angka kematian.³

Peradangan kronik berkaitan dengan karsinogenesis kanker paru. Sitokin pro-inflamasi diasosiasikan dengan kejadian kanker paru. Salah satu sitokin pro-inflamasi tersebut adalah Interleukin 6 (IL-6) yang diekspresikan dalam sel epitel praganas, dan ekspresinya berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien kanker paru.^{4,5}

Tingkat sirkulasi IL-6 yang tinggi dilaporkan berhubungan dengan kejadian kanker paru.^{6,7,8} Selama ini IL-6 lebih dikenal sebagai sitokin inflamasi yang terlibat dalam mediasi hematopoiesis dan aktivasi limfosit, akan tetapi penelitian-penelitian terbaru melaporkan bahwa IL-6 memiliki peran sebagai mediator progresivitas tumor. Ekspresi IL-6 berkorelasi dengan derajat tumor dan kesintasan yang buruk, meskipun mekanismenya belum dapat diterangkan secara jelas.^{9,10,11}

Penelitian ini bertujuan melihat perbedaan kadar serum IL-6 pada pasien kanker paru dan orang sehat, dan diharapkan di masa depan pemeriksaan kadar serum IL-6 dapat secara akurat memprediksi diagnosis kanker paru.

METODE

Desain penelitian ini adalah studi kasus-kontrol yang melibatkan 42 pasien kanker paru (kasus) dan 42 orang sehat di Rumah Sakit Umum

H. Adam Malik dalam periode April 2016 hingga Desember 2016. Kriteria inklusi mencakup pasien kanker paru yang baru terdiagnosis dan belum mendapat tata laksana. Kriteria eksklusi adalah pasien kanker paru dengan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) atau kanker paru yang menderita *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS).

Diagnosis PPOK dilakukan berdasarkan kriteria GOLD, antara lain hasil spirometri $VEP_1/KVP \leq 70\%$ untuk melihat obstruksi aliran udara pada saluran napas, gejala klinis seperti sesak napas, batuk kronik atau produksi sputum, dan terdapat riwayat paparan terhadap faktor risiko penyakit.

Kondisi SIRS didefinisikan menurut *American College of Chest Physicians* (ACCP) dan *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), yakni bila ditemukan 2 atau lebih variabel berikut: demam lebih dari 38°C atau kurang dari 36°C , detak jantung lebih dari 90 denyut/menit, laju pernapasan lebih dari 20 kali/menit atau tekanan karbon dioksida arteri (PaCO_2) <32 mmHg, leukosit $>12.000/\mu\text{L}$ atau $<4.000/\mu\text{L}$ (atau $>10\%$ sel yang belum matang). Selanjutnya, pemeriksaan fisis, hitung darah lengkap, spirometri dan pemeriksaan kadar serum IL-6 dilakukan menggunakan teknik ELISA untuk semua subjek.

Pemeriksaan kadar serum IL-6

Pengukuran kadar atau konsentrasi IL-6 dilakukan dengan metode ELISA. Sampel darah tepi diambil dari subjek penelitian menggunakan semprit steril 3 mL dan dimasukkan dalam *venoject plain* ukuran 5 mL. Dilakukan pemusing/sentrifugasi terhadap sampel darah pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit untuk memisahkan serum dari endapan/*pellet* dalam 30 menit sesudah pengambilan. Serum yang didapat harus disimpan pada suhu -20°C apabila tidak langsung dianalisis. Setelah itu dilakukan uji ELISA untuk menentukan tingkat IL-6 menggunakan *Human IL-6 Immunoassay Quantikine ELISA kit* no. *catalog D6050* dan kuantifikasi menggunakan *ELISA Reader (iMark Microplate Absorbance Reader)*.

Analisis Statistik

Data dianalisis dengan uji korelasi Spearman untuk melihat perbedaan kadar IL-6 pada kelompok kanker paru dan orang sehat. Tingkat kebermaknaan diterima sebagai nilai $P < 0,05$.

Etika Medis

Semua sampel yang telah diberikan persetujuan dari pasien diperiksa setelah izin diperoleh dari Komite Etik Rumah Sakit Umum H.

Adam Malik.

HASIL

Terdapat delapan puluh empat sampel serum yaitu 42 serum pasien kanker paru dan 42 serum kontrol normal (K), yang selanjutnya diukur kadar IL-6 dengan metode ELISA. Konsentrasi (kadar) IL-6 pada pasien kanker paru dan orang sehat/kontrol dapat dilihat pada Gambar 1.

Gambar 1. Kadar Interleukin-6 pada Kanker Paru dan Orang Sehat

Nilai rerata kadar serum IL-6 untuk kanker paru adalah 45.99 pg/ml dan untuk orang sehat adalah 6.24 pg/ml. Penelitian kami menunjukkan perbedaan kadar IL-6 serum yang bermakna antara pasien kanker paru dibandingkan orang sehat ($P=0.000$; $r=0,854$) dengan menggunakan uji Korelasi Spearman (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Klinis Pasien Kanker Paru dan Orang Sehat

Variabel	Pasien kanker paru (n=42)	Orang sehat (n=42)
Jenis Kelamin (P/L)	20/22	21/21
Usia	41-70 tahun	30-60 tahun
Merokok (Y/T)	40/2 orang	20/22 orang
Rerata kadar IL-6	45.99 $\pm$ 34.3 (pg/ml)	6.24 $\pm$ 4.8 (pg/ml)

PEMBAHASAN

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa sitokin inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , Interferon gamma yang diukur dalam beberapa cairan biologis seperti serum dapat mencerminkan berbagai penyakit, termasuk kanker.¹² Pola karakteristik sitokin inflamasi telah dijelaskan pada berbagai kanker. Sitokin inflamasi terkait dengan diagnosis, prognosis, dan prediksi angka harapan hidup pada pasien kanker. Berbagai proses biologis

seperti proliferasi, diferensiasi, migrasi, aktivasi, dan pertumbuhan sel dikoordinasikan oleh berbagai sitokin dalam sel, serta termasuk perkembangan tumor itu sendiri.^{12,13,14,15}

Sitokin inflamasi dapat berkontribusi pada perkembangan tumor lewat dua cara, yaitu merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel serta menghambat apoptosis sel-sel abnormal.¹⁵

Pada penelitian ini kami menganalisis kadar serum IL-6 antara kelompok pasien kanker paru dan kelompok orang sehat. Didapatkan nilai rerata kadar IL-6 pada pasien kanker paru berkisar 45.99 pg/ml dan pada orang sehat 6.24 pg/ml. Setelah dilakukan uji statistik diperoleh perbedaan yang bermakna antara pasien kanker paru dan kelompok orang sehat ($P=0,000$; $r=0,854$). Hasil yang sama juga diperoleh penelitian yang dilakukan Lu dkk (2006) yang menyatakan bahwa kadar serum IL-6 lebih tinggi pada kanker paru. Hal ini disebabkan oleh stres inflamasi yang menghasilkan sitokin inflamasi IL-6 berpartisipasi dalam tumorigenesis dengan bertindak langsung pada sel epitel paru melalui

pensinyalan faktor nuklir kappa B-subunit 1 (NFKB1) yang merangsang proliferasi, migrasi, dan invasi sel kanker.¹⁵

Beberapa faktor juga memegang peranan penting sebagai faktor risiko kanker paru seperti faktor usia, jenis kelamin dan kebiasaan merokok.¹⁵ Pada penelitian ini kelompok usia paling banyak terkena kanker paru adalah usia >50 tahun (76.1%), Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian PDPI (2016) yang menyebutkan usia >40 tahun merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker paru. Semakin bertambahnya usia seseorang maka pajanan zat karsinogen akan semakin sering sedangkan kemampuan tubuh untuk perbaikan sel semakin menurun.¹⁶ Sebuah penelitian epidemiologis yang dilakukan oleh Ridge pada tahun 2015 juga menyatakan bahwa sekitar 60% dari kasus kanker paru diderita oleh pasien berusia 50-60 tahun.¹⁷

Studi epidemiologis menunjukkan bahwa merokok adalah penyebab utama kanker paru. Perokok 22 kali lebih mungkin meninggal karena kanker paru daripada bukan perokok.¹⁸ Merokok memiliki peran dalam kanker paru di berbagai tingkatan. Merokok dapat menyebabkan mutasi gen yang menyebabkan sel bersifat onkogenik. Salah satu mutasi adalah mutasi p53 yang ditemukan pada lebih dari 53% perokok.¹⁹

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan kadar serum IL-6 yang bermakna antara kelompok kanker paru dan orang sehat, Kami melihat di masa depan pemeriksaan kadar serum IL-6 dalam memprediksi kejadian kanker paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56:106–30.
2. Jusuf A, Wibawanto A, Icksan AG, Syahrudin E, Juniarti, Endardjo S. Kanker Paru (Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil): Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: PDPI; 2016. p3.
3. Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;1:CD001991.
4. Davalos AR, Coppe JP, Campisi J, Desprez PY. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29(2):273–83.
5. Seike M, Yanaihara N, Bowman ED, Zanetti KA, Budhu A, Kumamoto K, et al. A cytokine gene signature of the lung adenocarcinoma and its tissue environment predicts prognosis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(16):1257–69.
6. Brichory FM, Misek DE, Yim AM, Krause MC, Giordano TJ, Beer DG, et al. An immune response manifested by the common occurrence of annexins I and II autoantibodies and high circulating levels of IL-6 in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(17):9824–29.
7. Kaminska J, Kowalska M, Kotowicz B, Fuksiewicz M, Glogowski M, Wojcik E, et al. Pretreatment serum levels of cytokines and cytokine receptors in patients with non-small cell lung cancer, and correlations with clinicopathological features and prognosis. *M-CSF - an independent prognostic factor. Oncology.* 2006;70(2):115–25.
8. Yanagawa H, Sone S, Takahashi Y, Haku T, Yano S, Shinohara T, et al. Serum levels of interleukin 6 in patients with lung cancer. *Br J Cancer.* 1995;71(5):1095–8.
9. Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(10):1668–73.
10. Kluff C, Leuven JA, Helmerhorst FM, Krans HM. Pro-inflammatory effects of oestrogens during use of oral contraceptives and hormone replacement treatment. *Vascul Pharmacol.* 2002;39(3):149–54.
11. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K, Satoh M, et al. Increased expression of inflammatory mediators in small-airway epithelium from

- tobacco smokers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;278(5):L906–13.
12. Tarrant JM. Blood cytokines as biomarkers of in vivo toxicity in preclinical safety assessment: considerations for their use. *Toxicol Sci*. 2010.117:4–16.
 13. Cobos C, Figueroa JA, Mirandola L, Colombo M, Summers G, Figueroa A, et al. The role of human papilloma virus (HPV) infection in non-anogenital cancer and the promise of immunotherapy: a review. *Int Rev Immunol*. 2014. 33:383–401.
 14. Vacchelli E, Aranda F, Bloy N, Buqué A, Cremer I, Eggermont A, et al. Trial Watch- Immunostimulation with cytokines in cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2016;5:e1115942.
 15. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res*. 2006;4:221-33.
 16. Jusuf A, Wibawanto A, Icksan AG, Syahrudin E, Juniarti, Endardjo S. Kanker Paru (Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil): Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: PDPI. 2018. p7.
 17. Ridge C, McErlean A, Ginsberg M. Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30(2):93-8.
 18. Margono BP. Kanker Paru. In Wibisono MJ, Winariani, Hariadi S ed. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru 2010*. Surabaya: Departemen Ilmu Penyakit Paru UNAIR-RSUD Dr. Soetomo. 2010. p.88-110.
 19. Furrukh M. Tobacco Smoking and Lung Cancer. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013;13(3):345-58.