

ASBESTOS, RADON DAN POLUSI UDARA SEBAGAI FAKTOR RESIKO KANKER PARU PADA PEREMPUAN BUKAN PEROKOK

Indra Buana¹, Dwi Agustian Harahap²

¹Departemen Pulmonologi, RSUD Cut Meutia, Aceh Utara

²Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh, Lhokseumawe

Corresponding Author : dwiarahap3108@gmail.com

Abstrak

Kanker paru merupakan suatu keganasan pada paru yang disebabkan oleh perubahan genetica pada sel epitel saluran nafas, sehingga terjadi proliferasi sel yang tidak terkendali. Keganasan ini dapat berasal dari organ paru itu sendiri (primer) maupun yang berasal dari luar paru (metastasis). Menurut data WHO menyebutkan bahwa Penyebab paling umum kematian akibat kanker pada tahun 2020 adalah kanker paru dengan jumlah sebanyak 1,80 juta kematian. Risiko terkena kanker paru meningkat seiring bertambahnya usia. Lebih dari setengah kasus kanker paru yang baru didiagnosis terjadi pada orang berusia 60 tahun atau lebih. Menurut perkiraan *American Cancer Society* untuk kanker paru di Amerika Serikat pada tahun 2022 adalah sekitar 236.740 kasus baru kanker paru dimana 117.910 pada pria dan 118.830 pada perempuan dan sekitar 130.180 kematian akibat kanker paru dimana 68.820 pada pria dan 61.360 pada perempuan. Beberapa faktor resiko yang dapat menjadi penyebab kanker paru pada orang yang tidak merokok diantaranya asbestos, radon dan polusi udara. Asbes atau asbestos merupakan salah satu bahan tambang yang terdiri dari Magnesium-Calsium-Silikat yang berbentuk serat yang bersifat karsinogenik bagi manusia. Radon adalah gas radioaktif yang tidak berwarna, tidak berbau yang terbentuk secara alami dari penguraian unsur-unsur radioaktif. Polusi udara adalah kontaminasi lingkungan dalam atau luar ruangan oleh agen kimia, fisik, atau biologis apa pun yang mengubah karakteristik alami atmosfer.

Kata Kunci : asbestos, kanker paru, polusi udara, radon

Asbestos, Radon and Air Pollution as Lung Cancer Risk Factors in Non-Smoking Women

Abstract

Lung cancer is a malignancy caused by genetic changes in respiratory epithelial cells, resulting in uncontrolled cell proliferation. This malignancy can come from the lung itself (primary) or from outside the lung (metastasis). According to WHO data, the most common cause of death from cancer in 2020 is lung cancer with a total of 1.80 million deaths. The risk of developing lung cancer increases with age. More than half of newly diagnosed lung cancer cases occur in people 60 years of age or older. According to the American Cancer Society estimates for lung cancer in the United States in 2022, there will be about 236,740 new cases of lung cancer of which 117,910 in men and 118,830 in women and about 130,180 deaths from lung cancer of which 68,820 in men and 61,360 in women. Several risk factors that can cause lung cancer in people who do not smoke include asbestos, radon and air pollution. Asbestos or asbestos is one of the mining materials consisting of magnesium-calcium-silicate in the form of fibers that are carcinogenic to humans. Radon is a colorless, odorless radioactive gas that forms naturally from the decomposition of radioactive elements. Air pollution is the contamination of the indoor or outdoor environment by any chemical, physical or biological agent that alters the natural characteristics of the atmosphere.

Keywords : air pollution, asbestos, lung cancer, radon

Pendahuluan

Kanker merupakan suatu penyakit keganasan yang terjadi akibat sel-sel dalam tubuh tumbuh di luar kendali. Kanker adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia, terhitung hampir 10 juta kematian pada tahun 2020 atau hampir satu dari enam kematian akibat kanker. Kanker yang paling umum dijumpai adalah kanker payudara, paru-paru, usus besar dan rektum dan prostat. Kanker paru merupakan suatu keganasan pada paru yang disebabkan oleh perubahan genetika pada sel epitel saluran nafas, sehingga terjadi proliferasi sel yang tidak terkendali. Keganasan ini dapat berasal dari organ paru itu sendiri (primer) maupun yang berasal dari luar paru (metastasis). Menurut data WHO menyebutkan bahwa Penyebab paling umum kematian akibat kanker pada tahun 2020 adalah kanker paru dengan jumlah sebanyak 1,80 juta kematian (1,2).

Faktor risiko adalah sesuatu yang meningkatkan risiko terkena kanker paru diantaranya dapat berupa perilaku, substansi, atau kondisi. Sebagian besar kanker adalah hasil dari banyak faktor risiko. Risiko terkena kanker paru meningkat seiring bertambahnya usia. Lebih dari setengah kasus kanker paru yang baru didiagnosis terjadi pada orang berusia 60 tahun atau lebih. Merokok adalah faktor risiko terbesar dalam terjadinya kanker paru. Pria lebih sering terkena kanker paru daripada Perempuan. Akan tetapi, angka kanker paru pada Perempuan juga terbilang tinggi. Menurut perkiraan *American Cancer Society* untuk kanker paru di Amerika Serikat pada tahun 2022 adalah sekitar 236.740 kasus baru kanker paru dimana 117.910 pada pria dan 118.830 pada perempuan dan sekitar 130.180 kematian akibat kanker paru dimana 68.820 pada pria dan 61.360 pada perempuan (3,4).

Tidak semua orang yang terkena kanker paru adalah seorang perokok. Sebanyak 20% orang yang meninggal akibat kanker paru di Amerika Serikat setiap tahun tidak pernah merokok atau menggunakan bentuk lain dari tembakau. Beberapa faktor risiko kanker paru dapat menyebabkan perubahan atau mutasi pada sel-sel paru-paru. Perubahan ini dapat menyebabkan pertumbuhan sel abnormal dan terkadang kanker. Beberapa orang yang terkena kanker paru tidak memiliki faktor risiko yang diketahui. Beberapa faktor resiko yang dapat menjadi penyebab kanker paru pada orang yang tidak merokok diantaranya gas radon. Radon adalah gas radioaktif alami yang dihasilkan dari pemecahan uranium di tanah dan batuan. Di luar ruangan, ada sangat sedikit radon

sehingga tidak berbahaya. Tetapi jika ada radon di dalam ruangan, itu bisa lebih terkonsentrasi. Menghirupnya dapat meningkatkan risiko seseorang terkena kanker paru. Selain itu terdapat juga agen penyebab kanker di tempat kerja seperti arsenik, uranium dan asbes. Tak hanya itu Polusi udara juga dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker paru. Beberapa faktor resiko tersebut menjelaskan terkait tingginya angka kejadian kanker paru pada Perempuan bukan perokok (5,6).

Tinjauan Teori

Kanker paru merupakan suatu keganasan pada paru yang disebabkan oleh perubahan genetika pada sel epitel saluran nafas, sehingga terjadi proliferasi sel yang tidak terkendali. Keganasan tersebut dapat berasal dari organ paru itu sendiri (primer) ataupun dari luar paru (metastasis). Dalam pengertian klinik yang dimaksud dengan kanker paru primer adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus (7).

Kanker paru merupakan penyebab utama keganasan di dunia, mencapai hingga 13 % dari semua diagnosis kanker. Berdasarkan data WHO, kanker paru merupakan jenis kanker terbanyak pada laki-laki di Indonesia, dan terbanyak kelima untuk semua jenis kanker pada perempuan. Di Amerika Serikat, kanker paru adalah kanker paling umum kedua yang didiagnosis pada perempuan, dan mencakup 26% dari perkiraan kematian akibat kanker pada tahun 2012, lebih besar dari jumlah kematian akibat kanker payudara dan usus besar/rectum (7,8).

Perempuan memiliki 1 dari 16 risiko seumur hidup terkena kanker paru terlepas dari merokok ataupun tidak. Meskipun sebagian besar kanker paru terjadi pada perokok, sekitar 9-13% dari kasus kanker paru pada perempuan AS berkembang pada yang bukan perokok. Penyebab kanker paru pada bukan perokok belum dipelajari secara luas, tetapi mungkin terdiri dari berbagai faktor termasuk genetik, faktor pekerjaan, diet, dan riwayat penyakit paru-paru nonmalignant (9,10). Persentase kanker paru lebih tinggi pada perempuan yang tidak merokok dibandingkan dengan pria yang tidak merokok. Hal ini menunjukkan bahwa kanker paru pada perempuan berbeda. Studi tentang kanker paru pada perempuan menunjukkan bahwa ada perbedaan faktor risiko, histologi, patofisiologi, hasil pengobatan dan prognosis dibandingkan dengan pria (11).

Pembahasan

1. Asbestos sebagai faktor resiko kanker paru pada perempuan bukan perokok

Asbes atau asbestos merupakan salah satu bahan tambang yang terdiri dari Magnesium-Calsium-Silikat yang berbentuk serat. Elemen yang terdapat di dalamnya seperti silica atau pasir dan berserat tipis, dengan masing-masing serat terlihat terdiri dari jutaan fibril mikroskopis yang dapat terlepas ke udara karena abrasi dan proses lainnya. Bahan ini memiliki kekuatan dan ketahanan tinggi terhadap api serta zat kimia. Keuntungan lain dari bahan mineral ini adalah nilai ekonomis yang relatif lebih murah. Asbes biasanya digunakan dalam berbagai bahan bangunan dan produk kendaraan karena kekuatan dan kemampuannya untuk menahan panas dan korosi sebelum efek yang berbahaya bagi kesehatan ditemukan. Debu atau serat asbes adalah partikel-partikel asbes yang bertebaran di udara atau terendap dapat terhambur ke udara. Serat asbes memiliki ukuran diameter kurang dari 3 μ m (kira-kira lebih tipis dari 1/700 rambut manusia) dengan panjang 3 kali diameter yang dapat dengan mudah terhirup oleh manusia (12,13). Bentuk utama asbes adalah chrysotile (asbes putih) dan crocidolite (asbes biru). Bentuk lain termasuk amosite, anthophyllite, tremolite dan actinolite (13-15).

Semua bentuk asbes bersifat karsinogenik bagi manusia. Paparan asbes dapat menyebabkan kanker paru, laring, dan ovarium, dan juga mesothelioma (kanker pada lapisan pleura dan peritoneal). Paparan asbes juga bertanggung jawab untuk penyakit lain seperti asbestosis (fibrosis paru-paru), dan plak, penebalan dan efusi di pleura (14). Saat ini, sekitar 125 juta orang di dunia terpapar asbes di tempat kerja. Sekitar setengah dari kematian akibat kanker akibat kerja diperkirakan disebabkan oleh asbes. Selain itu, diperkirakan bahwa beberapa ribu kematian setiap tahun dapat dikaitkan dengan paparan asbes di rumah. Paparan asbes telah dikaitkan dengan penyebab kanker paru sejak tahun 1930-an, dan banyak penelitian telah diterbitkan sejak saat itu pada aspek epidemiologi, klinis, biologis, dan mediko-legal dari hubungan keduanya (14,16,17).

Penelitian Olsson tahun 2017 tentang *Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies* yang melibatkan 14 studi kasus-kontrol yang dilakukan pada 1985-2010 di Eropa dan Kanada, termasuk 17.705 kasus kanker paru dan 21.813 kontrol, mendapatkan hasil Pada wanita bukan perokok yang terpapar asbes dapat mengalami segala macam

jenis/tipe kanker paru, dengan nilai OR 1.06 (CI 0.72-1.54). Insidensi tertinggi yaitu tipe small cell dengan OR 3.71(CI 1.75-7.86) artinya terdapat peningkatan faktor resiko terjadinya kanker paru sebanyak 3 kali lipat pada wanita bukan perokok yang terpapar asbes (18).

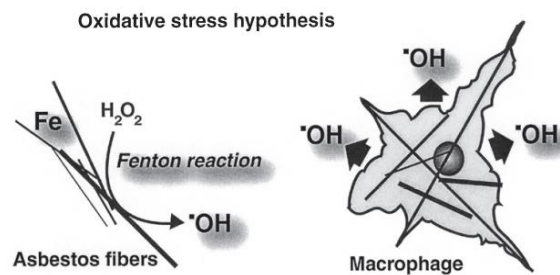
Patogenesis seluler dan molekuler dari kanker paru yang diinduksi serat telah dipelajari secara ekstensif selama 20-30 tahun terakhir. Karsinogenesis oleh serat merupakan suatu proses multistap yang mungkin timbul oleh kemampuan serat untuk menyebabkan perubahan ekspresi gen yang timbul dari perubahan genetik atau epigenetik, proliferasi sel yang berubah, perubahan regulasi apoptosis serta peradangan yang kronis dan persisten (19).

Ketika seseorang menghirup asbes, serat mikroskopis dapat mengendap di jaringan paru-paru. Selama bertahun-tahun, serat dapat menyebabkan kerusakan genetik dan seluler yang cukup untuk menyebabkan sel paru-paru berubah menjadi kanker. Jenis sel dan lokasi kanker paru tidak membantu dalam membedakan kanker paru terkait asbes dari kanker paru lainnya. Adanya plak pleura, badan asbes, atau serat asbes berguna sebagai penanda paparan asbes dan dengan demikian membantu dalam mendukung adanya paparan asbes sebelumnya. Semua jenis asbes dikaitkan dengan kanker paru (20).

International journal of Environmental research and public health : Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update 2020. Melalui meta analisis jurnal epidemiologi, patologi, dan biologi dasar yang telah diterbitkan sebelumnya menyimpulkan bahwa kematian akibat kanker paru meningkat dengan paparan asbes saja di antara bukan perokok yang tidak memiliki bukti asbestosis pada rontgen dada (rasio tingkat (risiko) [RR] = 3,6; interval kepercayaan (95%) [CI] = 1,7-7,6). dibandingkan dengan asbestosis di antara bukan perokok dengan bukti rontgen dada (RR = 7,40; 95% CI = 4,0–3,7) (21).

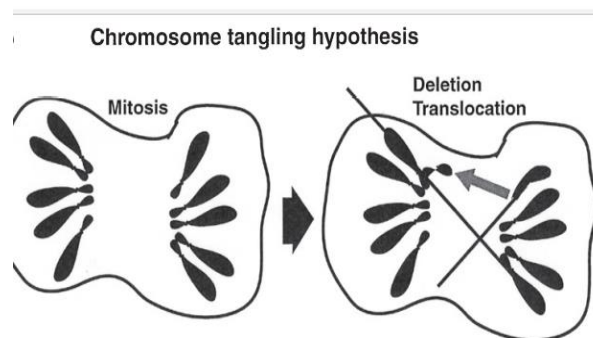
Saat ini, ada tiga hipotesis mengenai patogenesis Carcinoma yang diinduksi asbes, diantaranya (22) : Teori stres oksidatif, hal ini didasarkan pada fakta bahwa serat asbes adalah benda asing. Berdasarkan studi epidemiologi menunjukkan serat asbes yang mengandung besi (logam transisi yang mengkatalisis pembentukan radikal bebas) menjadi lebih karsinogenik. Dalam teori ini terdapat dua komponen yang mempengaruhi proses Carcinogenesis yaitu yaitu zat besi endogen dalam serat asbes

dan fagosit. Diketahui bahwa permukaan besi dapat mengkatalisis produksi spesies oksigen reaktif. Dalam diagnosis patologis pajanan asbes, keberadaan badan asbes (besi) merupakan ciri penting. Komponen kedua adalah fagosit dimana makrofag akan mengalami frustasi saat menelan serat asbes yang terlalu panjang. Hal ini akan menyebabkan peradangan kronis dimana diketahui bahwa peradangan kronis merupakan faktor risiko karsinogenesis.



Gambar 2. 1 Teori stress oksidatif

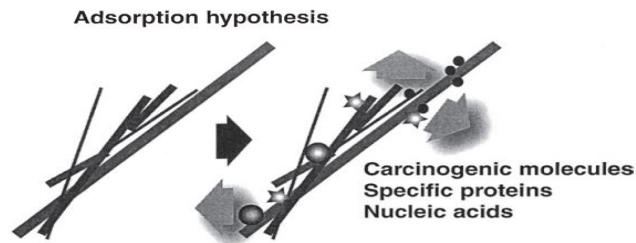
Teori kromosom tangling, dimana berdasarkan teori ini menyebutkan bahwa serat asbes merusak kromosom ketika sel membelah. Serat asbes termasuk crocidolite secara aktif diambil oleh beberapa jenis sel yang dikultur. Selanjutnya, serat tersebut akan memasuki sitoplasma dan nukleus. Dalam situasi ini, serat asbes dapat mempengaruhi kromosom saat sel dimana serat asbes akan membuat kromosom menjadi kusut sehingga kromosom akan rusak dan akan memulai proses proliferasi yang berlebihan sebagai awal dari proses carsinogenesis.



Gambar 2. 2 Teori Kekusutan kromosom

Teori adsorpsi banyak protein spesifik serta molekul karsinogenik yang menjelaskan bahwa asbes in vivo mengandung bahan kimia termasuk komponen seperti yang terdapat dalam asap rokok. Berdasarkan teori ini diketahui bahwa permukaan serat asbes memiliki afinitas tinggi terhadap protein dan molekul tertentu. Hal ini terkait dengan muatan positif atau negatif pada permukaan asbes. MacCorkle dkk. melaporkan

temuan menarik bahwa protein sitoskeletal dan siklus sel memiliki afinitas tinggi untuk sel CCD-18. Namun, masih belum jelas bagaimana tubuh asbes (besi) diproduksi setelah terpapar asbes. Pada asbes jenis chrysotile diketahui akan mengkonsentrasikan zat besi di jaringan sekitarnya, melalui hemolisis.



Gambar 2. 3 Teori Absorpsi

2. Radon sebagai faktor resiko kanker paru pada perempuan bukan perokok

Radon adalah gas radioaktif yang tidak berwarna, tidak berbau yang terbentuk secara alami dari penguraian unsur-unsur radioaktif, seperti uranium, yang ditemukan dalam jumlah yang berbeda di tanah dan batuan di seluruh dunia. Gas radon di dalam tanah dan batuan dapat berpindah ke udara dan masuk ke air bawah tanah dan air permukaan. Radon hadir di luar ruangan dan di dalam ruangan. Biasanya ditemukan pada tingkat yang sangat rendah di udara luar dan dalam air minum dari sungai dan danau serta dapat ditemukan dalam jumlah yang lebih tinggi di udara dalam rumah dan bangunan lain, serta di air dari sumber bawah tanah, seperti air sumur. Radon terurai menjadi unsur radioaktif padat yang disebut keturunan radon (seperti polonium-218, polonium-214, dan timbal-214). Keturunan radon dapat menempel pada debu dan partikel lain dan dapat terhirup ke dalam paru-paru. Saat radon dan keturunan radon di udara terurai, mereka mengeluarkan radiasi yang dapat merusak DNA di dalam sel-sel tubuh (23).

Untuk orang dewasa termasuk Perempuan yang tidak merokok dan anak-anak, sebagian besar paparan radon berasal dari berada di dalam ruangan di rumah, kantor, sekolah, dan bangunan lainnya. Tingkat radon di rumah dan bangunan lain tergantung pada karakteristik batuan dan tanah di daerah tersebut. Gas radon yang dilepaskan oleh tanah atau batu dapat memasuki bangunan melalui retakan di lantai atau dinding; sambungan konstruksi; atau celah pada fondasi di sekitar pipa, kabel, atau pompa. Tingkat radon biasanya paling tinggi di ruang bawah tanah. Tingkat ini paling dekat dengan tanah atau batuan yang menjadi sumber radon. Oleh karena itu, orang yang

menghabiskan sebagian besar waktunya di ruang bawah tanah di rumah atau di tempat kerja memiliki risiko lebih besar untuk terpapar (23).

United States Environmental Protection Agency (EPA) menjelaskan bahwa radon adalah penyebab nomor satu kanker paru di antara non-perokok, dan penyebab kedua kanker paru. Radon bertanggung jawab atas sekitar 21.000 kematian akibat kanker paru setiap tahun. Sekitar 2.900 dari kematian ini terjadi di antara orang-orang yang tidak pernah merokok. Penelitian yang dilakukan EPA Bersama CDC mendapatkan hasil semakin tinggi konsentrasi radon (pCi/L) maka semakin meningkatkan resiko terjadinya kanker paru. Paparan radon dengan konsentrasi 20 pCi/L, dapat mengakibatkan terjadinya kanker paru 36 orang wanita bukan perokok, dan 260 orang perokok. Konsentrasi 10 pCi/L dapat mengakibatkan kejadian kanker paru pada 18 orang wanita bukan perokok dan 150 orang perokok (24,25).

Sejumlah kecil radon juga dapat dilepaskan dari suplai air ke udara. Saat radon bergerak dari air ke udara, radon dapat terhirup. Air yang berasal dari sumur bawah tanah yang dalam di batuan mungkin memiliki kadar radon yang lebih tinggi, sedangkan air permukaan (dari danau atau sungai) biasanya memiliki kadar radon yang sangat rendah. Untuk sebagian besar, air tidak berkontribusi banyak terhadap paparan radon secara keseluruhan. Paparan radon juga dapat terjadi dari beberapa bahan bangunan jika terbuat dari bahan yang mengandung radon. Hampir semua bahan bangunan yang terbuat dari bahan alami, termasuk beton dan papan dinding, dapat mengeluarkan beberapa tingkat radon. Dalam kebanyakan kasus tingkat ini sangat rendah, tetapi dalam beberapa kasus bahan-bahan ini dapat memberikan kontribusi yang signifikan terhadap paparan radon (23).

Penelitian Cong-Li tahun 2020 tentang *residential radon and histological types of lung cancer: a meta-analysis of case-control studies* yang melibatkan sebanyak 28 penelitian, yang mencakup 13.748 kasus kanker paru dan 23.112 kontrol. Kumpulan OR menunjukkan bahwa paparan radon perumahan secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko kanker paru (OR = 1,48, (95%) CI = 1,26-1,73). Tipe kanker paru banyak adalah small-cell lung kanker (OR = 2,03, (95%) CI = 1,52-2,71) diikuti oleh adenocarcinoma (OR = 1,58, (95%) CI = 1,31-1,91), dan squamous cell kanker (OR = 1,43, (95%) CI = 1,18-1,74). Dengan meningkatnya kadar radon perumahan per 100 Bq/m³, risiko squamous cell lung kanker dan adenokarsinoma meningkat masing-

masing sebesar (19%) dan (13%). Meta-analisis ini memberikan bukti baru untuk hubungan potensial antara radon perumahan dan semua jenis histologis kanker paru (26).

Ada bukti substansial bahwa paparan radon dan turunannya adalah penyebab utama kedua kanker paru setelah merokok dan kekhawatiran telah dikemukakan mengenai potensinya untuk menginduksi neoplasma lain termasuk leukemia dan kanker kulit non-melanoma. Radiasi pengion dari radon dan produk turunannya dapat menginduksi berbagai efek sitotoksik dan genotoksik yang diketahui bersifat mutagenik dan meningkatkan potensi karsinogenik. Efek tersebut dapat mencakup mutasi genetik, generasi spesies oksigen reaktif, modifikasi regulasi siklus sel (misalnya, penundaan mitosis dan penghambatan apoptosis), regulasi naik dan/atau turun sitokin, pembentukan CA dan MN dan generasi spesies -H2AX (indikatif pemutusan DNA untai ganda). Efek ini dapat bervariasi tergantung pada sejumlah faktor yang berbeda namun tidak terbatas pada dosis, frekuensi dosis, jenis sel, kondisi seluler (seperti tahap siklus sel selama paparan) dan sinyal intra dan antar antara sel tetangga. Identifikasi respon genetik spesifik terhadap paparan radon akan memberikan gambaran yang signifikan untuk penjelasan karsinogenesis yang diinduksi radon dan dapat bertindak sebagai biomarker yang berguna dan pengidentifikasi risiko pada paparan yang khas (24,27).

Penelitian Park tahun 2020 di Korea tentang *Residential Radon Exposure and Cigarette Smoking in Association with Lung Cancer* yang mendaftarkan total 6582 orang antara Oktober 2015 dan Maret 2018 dari tujuh rumah sakit tersier mendapatkan hasil dalam regresi logistik bersyarat yang disesuaikan untuk perokok pasif, jam tidur dan di dalam ruangan, tipe dan lantai perumahan, retakan rumah, dan rasio hijau, OR (95% CI) untuk radon tinggi bukan perokok, merokok dan perokok berat adalah 1,56 (1,03- 2,37), 2,53 (1,60–3,99), dan 5,56(3,31–9,35). Ketika dikelompokkan berdasarkan kombinasi paparan radon dan status merokok (radon-non perokok, radon rendah-perokok, serta radon tinggi-perokok), perbedaan OR untuk kanker paru berdasarkan paparan radon jauh lebih besar pada perokok dibandingkan bukan perokok. Artinya non-perokok radon rendah sebagai kelompok referensi, OR yang disesuaikan (95% CI) untuk kanker paru adalah 1,40 (0,81-2,43), 2,42 (1,49-3,92), dan 4,27 (2,14-8,52) (28).

Di lingkungan, paparan radon dianggap bersifat kronis dan efeknya didasarkan pada mekanisme radiotoksikologi seluler, subseluler dan molekuler Radon mengubah

komunikasi antara sel dan lingkungan mikronya, karena pesan biofisik dan molekuler dari proses induksi tidak lagi dikenali. Hal ini akan memicu proliferasi yang tidak terkendali dan perubahan pada siklus sel yang akan memicu proses karsinogenesis dan berakhir dengan kanker paru (29).

Karsinogenisitas radon melibatkan berbagai mekanisme, termasuk generasi produk DNA-reaktif, ketidakstabilan dan penyimpangan kromosom, dan mutasi gen penekan tumor. Beberapa penelitian *in vitro* telah menyarankan peningkatan sinergis dari penyimpangan kromosom dan kemungkinan kerentanan yang lebih tinggi terhadap paparan radon pada limfosit. Juga telah diusulkan bahwa keturunan radon dapat menempel pada aerosol asap tembakau dan meningkatkan dosis potensial untuk menargetkan organ. Studi molekuler dan sitogenetik lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan mekanisme yang mendasari sinergi yang diamati antara radon dosis rendah dan merokok dalam hubungannya dengan kanker paru (28).

3. Polusi udara sebagai faktor resiko kanker paru pada perempuan bukan perokok

Polusi udara adalah kontaminasi lingkungan dalam atau luar ruangan oleh agen kimia, fisik, atau biologis apa pun yang mengubah karakteristik alami atmosfer. Alat pembakaran rumah tangga, kendaraan bermotor, fasilitas industri dan kebakaran hutan merupakan sumber umum pencemaran udara. Polutan yang menjadi perhatian utama kesehatan masyarakat termasuk partikulat, karbon monoksida, ozon, nitrogen dioksida dan sulfur dioksida. Polusi udara luar dan dalam ruangan menyebabkan penyakit pernapasan dan penyakit lainnya dan merupakan sumber penting morbiditas dan mortalitas. Polusi udara membunuh sekitar tujuh juta orang di seluruh dunia setiap tahun. Data WHO menunjukkan bahwa hampir semua populasi global (99%) menghirup udara yang melebihi batas pedoman WHO yang mengandung polutan tingkat tinggi, dengan negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah menderita paparan tertinggi. WHO mendukung negara-negara untuk mengatasi polusi udara. Dari kabut asap yang menyelimuti kota hingga asap di dalam rumah, polusi udara merupakan ancaman besar bagi kesehatan dan iklim. Efek gabungan dari polusi udara ambien (luar) dan rumah tangga menyebabkan jutaan kematian dini setiap tahun, sebagian besar

sebagai akibat dari peningkatan kematian akibat stroke, penyakit jantung, penyakit paru obstruktif kronik, kanker paru dan infeksi saluran pernapasan akut (30).

Sudah lama diketahui bahwa polusi udara baik itu polusi dalam ruangan maupun polusi luar ruangan berkontribusi terhadap terjadinya kanker paru. WHO telah mengklasifikasikan polusi luar ruangan sebagai karsinogenik (31). Myers tahun 2021 mengemukakan tentang *High-Ambient Air Pollution Exposure Among Never Smokers Versus Ever Smokers With Lung Cancer* didapatkan bahwa dari 1005 pasien kanker paru, 56% adalah perempuan dan 33% tidak pernah perokok. Analisis regresi logistik multivariabel mengungkapkan hubungan yang signifikan dengan pasien tidak pernah merokok dengan kanker paru dan berjenis kelamin perempuan (OR = 4,01, interval kepercayaan (95%) [CI]: 2,76-5,82, $p < 0,001$) dan perempuan yang tidak pernah merokok tetapi memiliki paparan polusi udara yang besar OR = 1,79, 95% CI: 1,10–7.2.90, $p = 0,019$) (32).

Polusi udara merupakan hasil dari proses buangan yang dihasilkan dari aktivitas manusia dalam memenuhi kebutuhannya, dari sektor produksi maupun sektor transportasi. Dengan bertambahnya jumlah manusia menyebabkan terjadinya pertambahan buangan yang mencemari udara, sehingga akan meningkatkan zat pencemar dan akan berkorelasi dengan meningkatnya jumlah orang yang mengalami gangguan dan penyakit akibat polusi udara. Infeksi saluran pernapasan bawah, penyakit paru obstruktif kronik (COPD), tuberkulosis dan kanker paru masing-masing merupakan 10 penyebab utama kematian di seluruh dunia (17,31).

Analisis yang dilakukan Cheng tahun 2021 mendapatkan hasil di antara 188.699 orang yang tidak pernah merokok seumur hidup sebanyak 1.100 kematian terjadi akibat kanker paru. Dalam Studi Pencegahan Kanker kohort-II dari American Cancer Society, setiap peningkatan 10 g/m^3 konsentrasi $\text{PM}_{2.5}$ dikaitkan dengan peningkatan 15%-27% kematian akibat kanker paru. Analisis lanjutan dari Studi Enam Kota Harvard ($n = 8.096$) menemukan hubungan positif antara $\text{PM}_{2.5}$ dan kematian akibat kanker paru (rasio bahaya [HR] per setiap $10 \text{ g/m}^3 = 1,27$; 95% CI, 0,96-1,69).³³ Komposisi spesifik dari polusi udara luar ruangan atau ambien bervariasi di seluruh dunia. Itu tergantung pada kondisi iklim tertentu dan berbagai sumber pencemar udara, yang muncul dari banyak proses alam dan aktivitas antropogenik, termasuk memasak dan memanaskan rumah tangga, pembakaran biomassa, transportasi, pembangkit listrik, dan proses

industri. Di antara polutan yang paling melimpah dan berbahaya adalah sulfur dioksida (SO_2), nitrogen dioksida (NO_2), karbon monoksida (CO), dan ozon (O_3), serta partikel padat atau cair mikroskopis tertentu yang tersuspensi di udara, disebut sebagai partikel (PM) (33).

Studi meta analisis yang dilakukan Turner tahun 2020 tentang *Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations* dari 14 studi tentang polusi udara luar ruangan yang dilakukan sebagian besar di Amerika Utara dan Eropa melaporkan peningkatan signifikan secara statistik sebesar 9% (95% CI, 4% -14%) dalam risiko kejadian atau kematian kanker paru per setiap $10\text{g}/\text{m}^3$ peningkatan konsentrasi $\text{PM}_{2.5}$ dan, dalam 9 studi PM_{10} , meningkatkan risiko sebesar 8% (95% CI, 0%-17%) per $10\text{g}/\text{m}^3$ PM_{10} (PM_{10} m dalam diameter aerodinamis) termasuk partikel terhirup terbesar. Partikel $>10\text{m}$ umumnya tidak terhirup melewati trakea, tersangkut di hidung dan tenggorokan, dan tidak terdeposit di paru-paru. $\text{PM}_{2.5}$, juga dikenal sebagai partikel halus (PM dengan diameter aerodinamis 2,5 m), dapat dihirup ke dalam relung terdalam paru-paru, termasuk ke kantung alveoli, tempat terjadinya pertukaran oksigen ke aliran darah. $\text{PM}_{2.5}$ dipancarkan langsung dari sumber pembakaran, dan juga terbentuk dari prekursor gas, seperti SO_2 dan NO_x , atau senyawa organik (34).

Derajat penuaan atmosfer (derajat oksidasi) dari campuran polusi udara memiliki dampak besar pada komposisi, sifat, dan efek dari campuran polusi udara. Meskipun diketahui secara luas bahwa bahan partikulat organik termasuk alkana, hidrokarbon aromatik, dan asam dikarboksilat, dan berbagai jenis senyawa organik terdapat dalam partikel atmosfer, biasanya hanya sekitar 20% partikel organik yang diidentifikasi pada tingkat molekuler. Sebagian besar lainnya tak dikenal terdiri dari senyawa multifungsi berukuran lebih besar, termasuk bahan seperti humat dan oligomer. Beberapa diantaranya dapat terhirup dan terakumulasi dalam tubuh. Gas yang larut dalam air (misalnya hidrogen peroksida) mudah berdifusi ke permukaan yang basah di mulut, hidung, dan saluran udara bagian atas dan dikeluarkan secara efisien. Partikulat tersebut akan diangkut ke daerah pertukaran udara paru-paru. Partikel juga menembus ke dalam daerah pertukaran udara di paru-paru, menghantarkan senyawa fase cair dan padat, larut dalam air, dan larut dalam lemak. Partikel hasil pembakaran segar yang terdiri dari karbon grafit padat, logam, dan cairan organik kental mungkin

mempertahankan bentuk partikelnya setelah pengendapan, meskipun organiknya akan menyerap ke dalam bahan seperti lipid. Ketika partikel sekunder yang terdiri dari larutan encer terkonsentrasi mengendap di paru-paru, zat tersebut akan larut ke dalam surfaktan paru-paru. Partikel yang sudah terakumulasi didalam paru ini dapat mengangkut uap yang larut dalam air (misalnya hidrogen peroksida, peroksida organik) ke dalam paru-paru bagian bawah. Semua proses ini akan memicu proses karsinogenesis. Polusi udara perkotaan adalah kombinasi polutan yang dihasilkan secara regional yang secara substansial diubah melalui pemrosesan atmosfer, terutama yang disebut polutan sekunder, dan polutan yang dihasilkan secara lokal yang lebih cenderung didominasi oleh emisi primer. Hal inilah yang menyebabkan perempuan yang meskipun tidak merokok namun memiliki resiko terkena kanker paru (35).

Kesimpulan

Kanker paru merupakan suatu keganasan pada paru yang disebabkan oleh perubahan genetika pada sel epitel saluran nafas, sehingga terjadi proliferasi sel yang tidak terkendali. Keganasan ini dapat berasal dari organ paru itu sendiri (primer) maupun yang berasal dari luar paru (metastasis). Menurut data WHO menyebutkan bahwa Penyebab paling umum kematian akibat kanker pada tahun 2020 adalah kanker paru dengan jumlah sebanyak 1,80 juta kematian. Faktor risiko adalah sesuatu yang meningkatkan risiko terkena Kanker paru diantaranya dapat berupa perilaku, substansi, atau kondisi. Sebagian besar kanker adalah hasil dari banyak faktor risiko. Beberapa faktor resiko yang dapat menjadi penyebab kanker paru pada orang yang tidak merokok diantaranya gas radon. Radon adalah gas radioaktif alami yang dihasilkan dari pemecahan uranium di tanah dan batuan. Di luar ruangan, ada sangat sedikit radon sehingga tidak berbahaya. Tetapi jika ada radon di dalam ruangan, itu bisa lebih terkonsentrasi. Menghirupnya dapat meningkatkan risiko seseorang terkena kanker paru. Selain itu terdapat juga agen penyebab kanker di tempat kerja seperti arsenik, uranium dan asbes. Tak hanya itu, polusi udara juga dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker paru. Beberapa faktor resiko tersebut menjelaskan terkait tingginya angka kejadian kanker paru pada perempuan bukan perokok.

REFERENSI

1. CDC. What is Lung Cancer. 2021.
2. World Health Organization. Cancer. WHO. 2022.
3. Canadian Cancer Society. Risk factors for lung cancer. 2015.
4. American Cancer Society. Key statistics for lung cancer. 2022.
5. American Cancer Society. Lung Cancer Risks for People Who Don't Smoke. 2020.
6. Nilsson R, Tong J. Opinion on reconsideration of lung cancer risk from domestic radon exposure. *Radiat Med Prot.* 2020;1(1):48–54.
7. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan Penatalaksanaan Kanker Paru. Kementerian Kesehatan Republik Indones. 2015;1–47.
8. Siegel R, Naishadham D JA. Cancer statistics 2012. *Ca Cancer J Clin.* 2012;62:10–29.
9. Egleston BL, Meireles SI, Flieder DB et al. Population-based trends in lung cancer incidence in women. *Semin Oncol.* 2009;36:506–515.
10. Brownson, R. C et al. Passive smoking and lung cancer in nonsmoking women. *Am J Public Health.* 2014;82(11):1525–30.
11. North CM, Christiani DC. Women and Lung Cancer: What is New? *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;25(2):87–94.
12. OSHA. OSHA Asbestos Fact Sheet. 2014;
13. INA-BAN. Mengenal Asbes. Indonesia Ban Asbestos Network.
14. World Health Organization. Asbestos: elimination of asbestos-related diseases. WHO. 2018.
15. Gaffney SH, Grespin M, Garnick L, Drechsel DA, Hazan R, Paustenbach DJ, et al. Anthophyllite asbestos: state of the science review. *J Appl Toxicol.* 2017 Jan;37(1):38–49.
16. Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J, Kromhout H, Pesch B, Peters S, et al. Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Epidemiology.* 2017;28(2):288–99.
17. Dubin S, Griffin D. Lung Cancer in Non-Smokers. *Mo Med.* 2020 Sep;117(4):375.
18. Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J, Kromhout H, Pesch B, Peters S, et al. Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Epidemiology.* 2017 Mar 1;28(2):288.
19. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, smoking and lung cancer: An update. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(1).
20. Nielsen LS, Bælum J, Rasmussen J, Dahl S, Olsen KE, Albin M, et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer - A systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Heal.* 2014;69(4):191–206.
21. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jan 1;17(1).
22. Toyokuni S. Mechanisms of asbestos-induced carcinogenesis. *Nagoya J Med Sci.* 2009;71(1–2):1–10.
23. American Cancer Society. Radon and Cancer. 2015.
24. United States Environmental Protection Agency. Health Risk of Radon | US EPA. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;
25. United States Environmental Protection Agency. A Citizen's Guide to Radon The Guide to Protecting Yourself and Your Family from Radon Indoor Air Quality (IAQ). USA; 2016.

26. Li C, Wang C, Yu J, Fan Y, Liu D, Zhou W, et al. Residential Radon and Histological Types of Lung Cancer: A Meta-Analysis of Case–Control Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Feb 2;17(4).
27. Robertson A, Allen J, Laney R, Curnow A. The cellular and molecular carcinogenic effects of radon exposure: A review. Vol. 14, *International Journal of Molecular Sciences*. 2013. 14024-14063 p.
28. Park EJ, Lee H, Kim HC, Sheen SS, Koh SB, Park KS, et al. Residential Radon Exposure and Cigarette Smoking in Association with Lung Cancer: A Matched Case-Control Study in Korea. *Int J Environ Res Public Heal* 2020, Vol 17, Page 2946. 2020 Apr 24;17(8):2946.
29. Mauro M. Radon risk in carcinogenesis what prevention. *Arch Prev Med*. 2020;5(1998):043–4.
30. World Health Organization. *Air Pollution*. 2022.
31. Rosyidah M. Polusi Udara dan Kesehatan. *J Tek Ind*. 2016;1(11):5–8.
32. Myers R, Brauer M, Dummer T, Atkar-Khattra S, Yee J, Melosky B, et al. High-Ambient Air Pollution Exposure Among Never Smokers Versus Ever Smokers With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2021 Nov 1;16(11):1850–8.
33. Cheng ES, Weber M, Steinberg J, Yu XQ. Lung cancer risk in never-smokers: An overview of environmental and genetic factors. *Chinese J Cancer Res*. 2021;33(5):548.
34. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA, et al. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin*. 2020 Nov 1;70(6):460–79.
35. Pershagen G. Air pollution and cancer. *IARC scientific publications*. 1990. 240-251 p.