

Tinjauan Pustaka: Risiko Kanker Paru pada Pasien dengan Riwayat Tuberculosis Paru dan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Annisa Shohifatul Wahdah¹, Indri Windarti², Endah Setyaningrum³, Asep Sukohar⁴

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Patologi Anatomi, Program Studi Pendidikan Dokter,
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung

⁴Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Kanker paru merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di dunia, dengan angka kejadian yang sangat tinggi. Di Indonesia, kanker paru menduduki peringkat kedua setelah kanker payudara dengan jumlah kasus mencapai 38.904 pada tahun 2022. Penyakit ini lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Berbagai faktor risiko berkontribusi terhadap kejadian kanker paru, termasuk kebiasaan merokok, paparan polusi udara, paparan radon, faktor genetik, serta riwayat penyakit paru seperti tuberculosis (TB) paru dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Tuberculosis paru adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan masih menjadi masalah kesehatan utama di Indonesia, dengan lebih dari satu juta kasus pada tahun 2023. Infeksi TB dapat menyebabkan inflamasi kronik yang mengarah pada fibrosis jaringan paru, yang dapat meningkatkan risiko kanker paru. Inflamasi kronik ini juga memicu peningkatan Reactive Oxygen Species (ROS) dan sitokin proinflamasi, yang dapat menyebabkan kerusakan DNA serta memicu mutasi genetik yang berkontribusi terhadap karsinogenesis. PPOK, di sisi lain, merupakan penyakit tidak menular yang umumnya dikaitkan dengan paparan asap rokok dalam jangka panjang. PPOK ditandai dengan inflamasi kronik pada saluran napas yang menyebabkan penyempitan dan kerusakan alveoli secara ireversibel. Proses inflamasi ini melibatkan pelepasan berbagai mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-8, yang dapat memicu stress oksidatif dan mempercepat proses epithelial-mesenchymal transition (EMT), suatu mekanisme penting dalam perkembangan kanker paru. Hubungan erat antara TB paru, PPOK, dan kanker paru menunjukkan bahwa kedua penyakit paru ini bukan hanya sekadar faktor risiko, tetapi juga berkontribusi secara langsung dalam proses karsinogenesis melalui mekanisme inflamasi, fibrosis, dan mutasi genetik. Oleh karena itu, deteksi dini dan penanganan yang tepat terhadap TB paru dan PPOK dapat menjadi strategi penting dalam pencegahan kanker paru.

Kata Kunci: Kanker Paru, PPOK, tuberculosis,

Article Review: Risk of Lung Cancer in Patients with History of Pulmonary Tuberculosis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Abstract

Lung cancer is one of the leading causes of cancer death in the world, with a very high incidence rate. In Indonesia, lung cancer ranks second after breast cancer with the number of cases reaching 38,904 in 2022. This disease is more common in men than women. Various risk factors contribute to the incidence of lung cancer, including smoking habits, exposure to air pollution, exposure to radon, genetic factors, and a history of lung diseases such as pulmonary tuberculosis (TB) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Pulmonary tuberculosis is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* and is still a major health problem in Indonesia, with more than one million cases in 2023. TB infection can cause chronic inflammation that leads to lung tissue fibrosis, which can increase the risk of lung cancer. This chronic inflammation also triggers an increase in Reactive Oxygen Species (ROS) and proinflammatory cytokines, which can cause DNA damage and trigger genetic mutations that contribute to carcinogenesis. COPD, on the other hand, is a non-communicable disease that is generally associated with long-term exposure to cigarette smoke. COPD is characterized by chronic inflammation of the airways that causes irreversible narrowing and damage to the alveoli. This inflammatory process involves the release of various inflammatory mediators such as TNF- α , IL-6, and IL-8, which can trigger oxidative stress and accelerate the epithelial-mesenchymal transition (EMT) process, an important mechanism in the development of lung cancer. The close relationship between pulmonary TB, COPD, and lung cancer suggests that these two lung diseases are not only risk factors, but also contribute directly to the carcinogenesis process through the mechanisms of inflammation, fibrosis, and genetic mutations. Therefore, early detection and appropriate treatment of pulmonary TB and COPD can be an important strategy in preventing lung cancer.

Keywords: COPD, lung cancer, tuberculosis

Korespondensi: Indri Windarti | Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No.1, Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung | email: indri.windarti@fk.unila.ac.id.

Pendahuluan

Kanker paru dapat diartikan sebagai pertumbuhan jaringan abnormal pada paru yang bersifat ganas yang penyebarannya dan pertumbuhannya tidak terkendali. Kanker paru menjadi salah satu masalah kesehatan yang terjadi di dunia dan menyebabkan angka kematian yang cukup tinggi.¹ Kanker paru menempati peringkat pertama di dunia pada kasus keganasan dengan jumlah kasus terbanyak yaitu hampir 2,5 juta kasus. Penderita kanker paru didominasi oleh jenis kelamin laki-laki daripada perempuan.² Kanker paru di Indonesia menempati peringkat kedua dengan angka kejadian tertinggi setelah kanker payudara. Pada tahun 2022 kasus kanker paru mencapai 38.904 kasus di Indonesia. Kanker paru menempati peringkat pertama dengan penderita paling banyak pada jenis kelamin laki-laki, sedangkan pada jenis kelamin perempuan kanker paru menjadi peringkat kelima dengan penderita terbanyak di Indonesia.³ Banyak faktor yang mendukung terjadinya kanker paru yang disebabkan oleh gaya hidup seperti aktivitas merokok, polusi udara, paparan radon, paparan industri, usia, jenis kelamin, kerentanan genetik (*genetic susceptibility*), obesitas, dan riwayat penyakit paru.⁴⁻⁵ Seseorang yang memiliki riwayat penyakit paru seperti *tuberculosis* (TB) paru dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) dapat mendukung peningkatan risiko terjadinya kanker paru.⁶⁻⁷ *Tuberculosis* (TB) paru dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) merupakan masalah kesehatan pada sistem respirasi yang banyak terjadi di Indonesia. *Tuberculosis* (TB) paru merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini termasuk penyakit menular yang menjadi masalah kesehatan di Indonesia. Kejadian *tuberculosis* (TB) paru di Indonesia mencapai 1.060.000 kasus dan menempati peringkat kedua di dunia setelah India pada tahun 2023.⁸ Penderita *tuberculosis* paru 1,4 kali lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan. *Tuberculosis* (TB) paru menjadi salah satu dari sepuluh penyebab kematian akibat infeksi di Indonesia. Penyakit ini dapat menyebabkan peradangan kronis yang berkaitan dengan terjadinya kanker paru. Berbeda dengan *tuberculosis* (TB) paru, PPOK merupakan salah satu penyakit tidak menular

yang menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia yang dikaitkan dengan aktivitas merokok. PPOK merupakan penyebab kematian nomor empat di dunia dan diperkirakan dapat menjadi penyebab kematian nomor tiga pada tahun 2030. PPOK ditandai dengan adanya keterbatasan aliran udara yang progresif akibat adanya inflamasi kronik pada saluran pernapasan akibat zat berbahaya. PPOK seringkali terjadi pada usia pertengahan akibat aktivitas merokok dalam jangka waktu yang lama.⁹

Isi

Kanker didefinisikan sebagai pertumbuhan jaringan yang bersifat abnormal.⁹ Risiko terjadinya kanker disebabkan oleh gaya hidup seperti merokok, asupan buah dan sayur yang kurang, serta kurangnya aktivitas fisik.¹⁰ Kanker dapat terjadi pada organ tubuh salah satunya adalah paru. Penyakit ini termasuk keganasan yang sering terjadi pada paru dan berpotensi menginvasi jaringan sekitar dan menyebar ke seluruh tubuh melalui aliran darah dan sistem limfatik.⁹

Terdapat beberapa faktor yang mendukung terjadinya kanker paru, diantaranya adalah merokok, paparan radon, polusi udara, riwayat keluarga, usia, jenis kelamin, dan riwayat penyakit paru.^{4,11} Riwayat penyakit paru juga berhubungan dengan terjadinya kanker paru seperti *tuberculosis* (TB) paru dan PPOK. Mekanisme terjadinya kanker paru pada pasien dengan riwayat *tuberculosis* paru dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) berhubungan dengan proses inflamasi kronik pada jaringan paru yang dapat membentuk jaringan fibrosis pada paru dan meningkatkan risiko timbulnya kanker paru pada pasien.¹²

Tuberculosis (TB) paru merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang biasanya menyerang paru dan merupakan penyakit yang ditularkan melalui udara (*airborne disease*). *Tuberculosis* (TB) paru dapat menyebabkan batuk yang cukup parah, demam, dan nyeri dada.¹³ Terdapat hubungan antara kejadian kanker paru pada pasien dengan riwayat *tuberculosis* paru dimana ada beberapa mekanisme potensial yang dapat meningkatkan terjadinya kanker paru. Infeksi kronik TB akan mendukung terbentuknya

jaringan fibrosis pada paru yang berhubungan dengan terjadinya kanker paru. Jaringan paru merupakan jaringan parenkim sehingga apabila terjadi inflamasi kronik pada paru akan menimbulkan jaringan fibrosis pada paru walaupun infeksi *mycobacterium tuberculosis* telah teratasi.¹⁴ Infeksi kronik pada *tuberculosis* dapat menyebabkan proses karsinogenesis pada jaringan paru akibat dihasilkannya sitokin yang akan merusak *Deoxyribocic Nucleic Acid* (DNA) dan menstimulasi pertumbuhan tumor.¹⁴

Pada infeksi *tuberculosis* akan terjadi inflamasi yang menyebabkan terjadinya peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan menghasilkan *Nitric Oxide Synthase* (NOS) dari makrofag yang terinfeksi sehingga akan menyebabkan pecahnya rantai kromosom dan terjadinya kerusakan pada *Deoxyribocic Nucleic Acid* (DNA) yang dapat mengganggu aktivitas *repair* DNA sehingga dapat menyebabkan mutasi pada DNA. Terjadinya stres oksidatif akan meningkatkan aktivitas faktor E2 yang berperan dalam faktor pertumbuhan sehingga dapat menyebabkan peningkatan proliferasi sel.¹⁵

Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri penyebab TB yang dapat menghambat proses kematian sel karena adanya ekspresi *B-cell lymphoma 2* (BCL-2) yang merupakan protein yang dapat bersifat menghambat proses apoptosis.¹⁷ Aktivitas *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berperan dalam neovaskularisasi sel tumor juga dapat meningkat yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Adanya proses inflamasi akan menyebabkan makrofag mengaktifasi Nuclear Factor-KappaB (NF- κ B), aktivasi ini akan mengganggu aktivitas enzim p53. Enzim p53 berperan untuk menghentikan pembelahan sel yang mengandung DNA yang rusak pada fase G3 dan M, sehingga apabila aktivitas p53 terhambat maka proses pembelahan sel dengan DNA yang rusak akan tetap berlangsung sehingga menimbulkan sel kanker.¹⁵⁻¹⁶ Infeksi TB juga dapat menyebabkan mutasi EGFR. Mutasi EGFR terutama pada delesi ekson 19 sering dikaitkan dengan terjadinya kanker paru jenis *adenocarcinoma*.¹⁸

Penderita PPOK memiliki risiko yang tinggi untuk menjadi kanker paru.¹⁹ PPOK merupakan suatu penyakit yang menyebabkan abnormalitas pada alveoli. PPOK akan mendukung terjadinya kerusakan saluran pernapasan yang bersifat irreversibel seperti berkurangnya elastisitas pada alveoli, *airway remodeling*, dan fibrosis. Abnormalitas yang terjadi dikarenakan paparan asap rokok atau gas berbahaya yang dapat menyebabkan timbulnya gejala respirasi dan hambatan aliran udara persisten pada saluran pernapasan. PPOK melibatkan proses inflamasi yang kompleks dan melibatkan sel-sel inflamasi. Paparan zat berbahaya yang terjadi terus-menerus menyebabkan inflamasi kronik pada saluran pernapasan sehingga akan menyebabkan terjadinya penurunan elastisitas *recoil* paru. Inflamasi pada saluran pernapasan akan menyebabkan hambatan aliran udara karena terjadinya hipersekresi mukus, penyempitan saluran pernapasan, dan destruksi alveoli. Selain itu, inflamasi kronik pada saluran pernapasan juga berdampak pada progresivitas penyakit meskipun asap rokok atau paparan gas berbahaya telah dihentikan. Peningkatan respons inflamasi pada penderita PPOK akan mendukung terjadinya peningkatan jumlah sel inflamasi seperti neutrofil, makrofag, limfosit T, sel epitel, dan mediator inflamasi seperti sitokin IL-8, *tumor necrosis alpha* (TNF- α), leucotrien B4 (LTB4), kemokin, dan protease.

Paparan asap rokok merupakan faktor eksogen yang dapat meningkatkan *reactive oxygen species*. Paparan asap rokok akan mendukung terjadinya proses inflamasi yang ditandai dengan adanya peningkatan sel dan mediator inflamasi seperti IL-8 yang dihasilkan oleh makrofag alveolar dan epitel pada saluran pernapasan. Sekresi IL-8 diatur oleh faktor transkripsi NF- κ B yang berikatan dengan *inhibitor kappa B* yang akan mendegradasi ikatan inhibitor of NF- κ B (I κ B). Sitokin NF- κ B yang aktif bertransmisi ke dalam nukleus dan mengekspresikan mediator proinflamasi antara lain IL-6, IL-8, LTB-4, dan TNF α . Sitokin IL-8 mendukung terjadinya induksi dari neutrofil dan menghasilkan protease.²⁰

PPOK dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker paru. PPOK dan kanker paru-paru adalah penyakit yang sangat erat kaitannya dengan paru-paru. Terdapat tumpang tindih antara kejadian PPOK dengan kanker paru pada perokok. 40 hingga 70% pasien kanker paru-paru menderita PPOK. PPOK dapat meningkatkan risiko 2 hingga 7 kali lebih besar untuk terjadinya kanker paru, terlepas dari riwayat merokok pada penderita. Kemungkinan mekanisme yang berkontribusi pada proses ini adalah genetik, stres oksidatif, dan faktor lingkungan.¹⁷ Peningkatan kerentanan pada PPOK dan kanker paru dikaitkan reseptor *niconitic* gen CHRNA3, CHRNA4, CHRNA5 yang ditunjukkan oleh *single nucleotide acetylcholine receptor genes* (SNPs).²¹

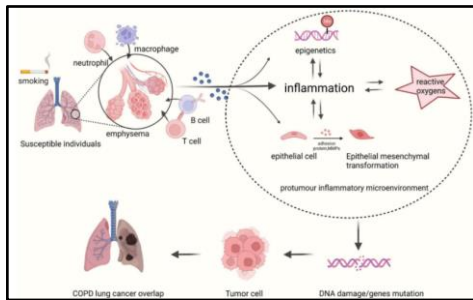
Paparan asap rokok akan menyebabkan inflamasi pada saluran pernapasan. Proses inflamasi pada pasien PPOK melibatkan perekrutan neutrofil, limfosit T dan B, serta makrofag. Sel-sel ini bertanggung jawab atas produksi dan sekresi sitokin proinflamasi, kemokin, dan *reactive oxydative stress* (ROS).¹⁹ Sel epitel dan makrofag akan menghasilkan faktor inflamasi yang akan mengaktifkan fenotip PPOK seperti neutrofil dan eosinofil. Protease akan dilepaskan oleh neutrofil yang dapat menyebabkan kerusakan pada saluran pernapasan dan mengaktifkan imunitas adaptif yang dimediasi oleh Th1 dan Th17. Inflamasi kronik pada PPOK disebabkan oleh sitokin dan enzim COX-2 yang diaktifkan oleh makrofag, sel T CD4+, sel T CD8+, sel dendritik, limfosit B, dan neutrofil. Inflamasi kronik dapat menyebabkan peningkatan kemungkinan terjadinya kerusakan dan mutasi pada DNA endogen.

Inflamasi yang terjadi juga akan menyebabkan terjadinya *reactive oxydative stress* (ROS) yang akan berdampak pada rusaknya integritas dinding sel, kerusakan lipid, protein, dan DNA di dalam sel. Peningkatan ROS akan menghambat repair DNA, yang dapat mendukung terjadinya kanker paru.¹⁸ ROS akan mengalahkan pertahanan dari antioksidan yang terdapat dalam tubuh penderita sehingga terjadinya stress oksidatif yang merupakan mekanisme yang mendasari patogenesis PPOK dan kanker

paru. Radikal bebas yang dihasilkan oleh ROS dapat mengoksidasi dan merusak DNA. ROS juga dapat mengaktifkan HIF1 yang berperan dalam regulasi angiogenesis dan faktor penting pada perkembangan tumor. ROS juga berkontribusi pada siklus inflamasi, respon imun, dan oksidatif stress melalui aktivasi NF-Kb yang merupakan faktor transkripsi yang mendukung proliferasi sel, menekan apoptosis, dan mengaktifkan proses *epithelial mesenchymal transformation* (EMT). Kerusakan jaringan dan mekanisme perbaikan akan menjadi siklus yang berulang akibat ROS yang melibatkan proses *epithelial mesenchymal transformation* (EMT).¹⁹

Fungsi *barrier* pada epitelial yang berhubungan dengan subepitelial fibrosis dan hambatan saluran pernapasan turut berimplikasi pada kanker, karena peningkatan permeabilitas saluran napas dan EMT dapat meningkatkan invasi lokal sel kanker dan dengan demikian metastasis jauh sel kanker melalui pembuluh darah. Oleh karena itu, PPOK berpotensi berkontribusi pada proses karsinogenesis dan *outcome* yang buruk pada kanker paru. Beberapa efek dari terjadinya stress oksidatif dapat menyebabkan *multiple pre-malignant injury* pada sistem pernapasan yang meningkatkan risiko terjadinya kanker.²⁰

Kanker paru merupakan tumor yang berasal dari epitel dan proses *epithelial mesenchymal transformation* (EMT) yang menjadi penghubung antara PPOK dengan kanker paru. EMT adalah proses biologis di mana sel epitel mengalami perubahan struktural sehingga sel epitel kehilangan adhesi antar sel, memiliki potensi tinggi untuk migrasi dan invasi, dan menghasilkan ekstraseluler komponen matriks. EMT yang berperan pada keganasan pada epitel yaitu EMT-3. Aktivasi EMT-3 berasosiasi dengan angiogenesis yang mengarah pada pembentukan stroma prakanker dan berhubungan dengan pembentukan sebagian besar karsinoma sel skuamosa paru.²²



Gambar 1. Mekanisme Kanker Paru pada Riwayat PPOK²¹

Ringkasan

Riwayat penyakit paru seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan *tuberculosis* (TB) paru berkaitan erat dengan peningkatan risiko terjadinya kanker paru. Proses inflamasi kronik pada *tuberculosis* paru dan PPOK akan mendukung terbentuknya jaringan fibrosis pada paru yang bersifat irreversibel sehingga apabila *tuberculosis* paru telah teratasi masih terdapat adanya jaringan fibrosis akibat adanya inflamasi kronik. PPOK dan *tuberculosis* (TB) paru dapat mendukung terjadinya inflamasi kronik, peningkatan *reactive oxygen species*, perubahan epithelial sel, dan menginisiasi proses *epithelial mesenchymal transformation* (EMT) sehingga akan menyebabkan rusaknya DNA dan mutasi gen pada paru yang mendukung terbentuknya kanker paru.

Simpulan

Kanker paru memiliki keterkaitan yang erat dengan riwayat penyakit paru seperti TB paru dan PPOK. Mekanisme utama yang berkontribusi terhadap perkembangan kanker paru pada pasien dengan riwayat TB paru dan PPOK adalah inflamasi kronik yang menyebabkan fibrosis paru, peningkatan *reactive oxygen species* (ROS), perubahan struktur epitel, serta inisiasi epithelial-mesenchymal transition (EMT) yang mengarah pada mutasi genetik. Dengan memahami hubungan antara penyakit paru kronis dan kanker paru, strategi pencegahan yang efektif dapat dikembangkan melalui pengendalian faktor risiko dan deteksi dini pada kelompok rentan.

Daftar Pustaka

1. Putra AC, Nurwidya F, Andarini S, Zaini J, Syahrudin E, Hudoyo A, *et al.* 2015. Masalah Kanker Paru pada Lanjut Usia. Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi RSUP Persahabatan Jakarta. Fakultas Kedokteran Univeritas Indonesia. *Cermin Dunia Kedokteran*. 42(11):833-837.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R, Soerjomataram, *et al.* 2024. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 74(3): 229–263.
3. Global Cancer Observatory. 2024. Top 5 most frequent cancers Indonesia.
4. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. 2016. Risk factors for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal*. 48(3):889–902.
5. Sukohar A, Busman H, Kurniawaty E, Catur MMSP. 2017. Effect of Consumption Kemuning's Leaf (*Murraya Paniculata* (L.) Jack) Infuse to Reduce Body Mass Index, Waist Circumference and Pelvis Circumference on Obese Patients. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*. 8(2): 75-78.
6. Chen P, Liu Y, Wen Y, Zhou C. 2022. Non-small cell lung cancer in China. *Cancer Communications*. 42(1): 937-970.
7. Preda M, Tanase BC, Zob DL, Gheorghe AS, Lungulescu CV, Dumitrescu EA, *et al.* 2022. The Bidirectional Relationship between Pulmonary Tuberculosis and Lung Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 20(1282): 1-13.
8. World Health Organization. 2023. Global Tuberculosis Report.
9. Ramadhaniah F, Syarif S. Risiko Kejadian Kanker Paru pada Penderita Tuberculosis Paru. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Universitas Indonesia*. 4(1):29-36.
10. Nabila FS, Sukohar A, Setiawan G. 2017. Terapi Pengganti Nikotin sebagai Upaya Menghentikan Kebiasaan Merokok. *Jurnal Agrotek Tropika*. 6(3): 158-162.

11. Sukohar A, Herawati H, Sari GP, Setiawan G, Morfi CW, Sahidin. 2017. Anticancer activity of Jatrophane an Isolated Compound from *Jatropha gossypifolia* Plant Against Hepatocellular Cancer Cell HEP G2 1886. *Biomedical & Pharmacology Journal*. 10(2): 667-673.
12. Kandou R, Tandil M, Tubagus V Simanjuntak M. 2016. Gambaran CT-scan tumor paru di Bagian SMF Radiologi FK Unsrat RSUP Prof. In *Jurnal e-Clinic (eCI)*. 4(1): 140-145.
13. Fogel N. 2015. *Tuberculosis: A disease without boundaries*. Elsevier.
14. Cakar B, Ciledag A. 2017. Evaluation of coexistence of cancer and active tuberculosis; 16 case series. *Respiratory Medicine Case Report*. 23(2018):33-37.
15. Nugroho NP, Wati FF. 2020. Koeksistensi Kanker Paru dan Tuberkulosis. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. *Syifa MEDIKA*. 11(1): 49-64.
16. Dutrow N. 2018. Role of p53 in the Cell Cycle. *Biointeractive Journal*. 1(1):1-3.
17. Arnett E, Pahari S, Wager CML, Hernandez JRB, Lumberras M, Renshaw C, *et al.* 2023. Combination of MCL-1 and BCL-2 inhibitors is a promising approach for a host-directed therapy for tuberculosis. *Departement of Health and Human Services. Biomed Pharmacother*. 168(115738):1-30.
18. Hwang IK, Paik SS, Lee SH. 2019. Impact of Pulmonary Tuberculosis on the EGFR Mutational Status and Clinical Outcome in Patient with Lung Adenocarcinoma. *Korean Cancer Association*. 51(1):158-168.
19. Forder A, Zhuang R, Souza VGP, Brockley LJ, Pewarchuk ME, Telkar N, *et al.* 2023. Mechanism Contributing to the Comorbidity of COPD and Lung Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(2859): 1-20.
20. Sholihah M, Suradi, Aphridasari J. 2019. Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin 8 (IL8) dan Nilai COPD Assesment Test (CAT) Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil. Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret RSUD dr. Moewardi Surakarta. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 39(2): 103-112.
21. Perrota F, Agnani VD, Scialo F, Komici K, Allocca V, Nucera F, *et al.* 2022. Evolving concepts in COPD and lung cancer: a narrative review. *Edizioni Minerva Medica*. 113(3):436-438.
22. Qi C, Sun SW, Xiong XZ. 2022. From COPD to Lung Cancer: Mechanism Linking, Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 17(1):2603-2621.