



# KL-6/MUC-1 sebagai Penanda Penyakit Paru Interstitial

**Juliani Dewi**

Laboratorium Rampil Diagnostika, Malang, Indonesia

## ABSTRAK

Penyakit paru interstitial ditandai dengan inflamasi dan fibrosis interstitium paru, yang merupakan kerusakan dan/atau regenerasi pneumosit tipe II. Diagnosisnya membutuhkan HRCT (*high resolution computed tomography*), bronkoskopi, dan/atau biopsi paru yang cukup invasif. Krebs Von De Lungen-6 (KL-6), glikoprotein musinosa dengan berat molekul 200 kD, yang disekresi oleh pneumosit tipe II dan sel-sel epitel bronkiolar sangat menjanjikan untuk dijadikan *marker* yang potensial dan kurang invasif bagi kelainan paru interstitial ini.

**Kata Kunci:** Penyakit paru interstitial, Krebs Von De Lungen-6 (KL-6), marker potensial

## ABSTRACT

Interstitial lung diseases are marked by inflammation and fibrosis in the interstitium, a damage and/or regeneration of type II pneumocytes. HCRT (high resolution computed tomography), bronchoscopy, and/or invasive lung biopsy are needed for diagnosis. Krebs Von De Lungen-6 (KL-6), a mucinous, 200 kD molecule weight glycoproteins, secreted by a type II pneumocytes and bronchiolar epithel cells is very promising as a potential and less invasive marker for this interstitial lung diseases. **Juliani Dewi. KL-6/MUC-1 as a Potential Marker for Interstitial Lung Disease**

**Keywords:** Interstitial lung disease, Krebs Von De Lungen-6 (KL-6), potential marker

## PENDAHULUAN

Penyakit paru interstitial (*ILDs: interstitial lung diseases*) adalah suatu kelainan paru tersendiri yang ditandai dengan bermacam-macam tanda inflamasi dan fibrosis dalam interstitium paru dengan gambaran histologis yang menonjol berupa kerusakan dan/atau regenerasi pneumosit tipe II.<sup>1</sup> Insidens ILD bervariasi dengan rata-rata sekitar 10 kasus per 100.000 penduduk per tahun.<sup>2</sup> Penyakit ini bersifat sporadik, faktor risiko utama yang diketahui adalah merokok, paparan lingkungan (sebagai contoh, debu logam, debu pertanian, dan bulu binatang), mikroba (infeksi virus kronis seperti Epstein-Barr Virus atau virus Hepatitis C), *gastroesophageal reflux*, predisposisi genetik (fibrosis pulmonal keluarga kurang dari 5% total pasien IPF), dan faktor polimorfisme gen. Rata-rata harapan hidup 2 – 3 tahun dari saat diagnosis ditegakkan, 20% kasus dengan harapan hidup 5 tahun.<sup>2</sup> Banyak kasus terlambat diidentifikasi karena terlambat dideteksi, ditambah dengan ketidaktersediaan indikator prognostik.<sup>3</sup>

Penggunaan *biomarker* di dunia kedokteran setidaknya harus memenuhi persyaratan untuk mampu mendeteksi penyakit, mendukung

penegakan diagnosis, dan membantu membuat keputusan terapi. *Biomarker* yang ideal haruslah: 1) Memiliki sensitivitas tinggi (kadar meningkat pada orang sakit), 2) Memiliki spesifitas tinggi (kadar tidak meningkat pada orang yang tidak sakit), 3) Memberi informasi risiko atau prognosis, 4) Sesuai perkembangan klinis, 5) Dapat mengindikasikan kekambuhan sebelum timbul gejala klinis, 6) Berhubungan dengan perburukan penyakit, 7) Reproduksi, 8) Mudah dan murah.<sup>4</sup> Krebs von den Lungen-6 (KL-6) yang diturunkan dari pneumosit tipe II diharapkan memenuhi kriteria ini.<sup>1</sup>

KL-6/MUC1 merupakan indikator spesifik kerusakan epitel alveolar dan interstitium paru. Regenerasi tipe II pneumosit paru pasien dengan ILDs adalah sumber sel utama KL-6/MUC1. KL-6/MUC1 terdeteksi pada 70 – 100 % serum pasien dengan ILDs.<sup>1</sup> Yang termasuk ILD adalah *bronchopulmonary dysplasia*, *idiopathic interstitial pneumonias* (IIPs), *collagen vascular disease-associated interstitial pneumonia* (CVD-IP), *hypersensitivity pneumonia* (HP), *radiation pneumonitis* (RP), *drug-induced ILDs* (D-ILDs), *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), *pulmonary sarcoidosis*, and *pulmonary alveolar proteinosis*, *cystic fibrosis*.<sup>1</sup> Kadar KL-6

/ MUC1 serum juga dapat berguna untuk mengevaluasi aktivitas penyakit dan prediksi perkembangan klinis bermacam-macam bentuk ILDs.<sup>1</sup>

## PENYAKIT PARU INTERSTITIAL

Penyakit paru interstitial dibagi menjadi beberapa kelompok kelainan paru yang ditandai dengan bermacam-macam pola inflamasi dan fibrosis dalam interstitial paru.<sup>1</sup> Berdasarkan gambaran histologis, IIPs dikelompokkan menjadi beberapa tipe, yaitu: *nonspecific interstitial pneumonia* (NSIP), *desquamative interstitial pneumonia*, *respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease* (ILD), *acute interstitial pneumonia*, *cryptogenic organizing pneumonia*, dan *lymphocytic interstitial pneumonia*.<sup>2</sup>

IIPs adalah kelompok heterogen penyakit non-infeksius, bukan keganasan, akibat kerusakan parenkim paru dengan berbagai pola inflamasi dan fibrosis. IPF adalah kelainan paru yang mematikan ditandai dengan proliferasi fibrosis, deposisi matriks ekstraseluler, dan terbentuknya jaringan parut paru secara progresif. Deteksi dini pasien IPF tanpa gejala sangat penting untuk memahami



patogenesis progresivitas fibrosis paru dan pengembangan terapi IPF yang lebih efektif.<sup>3-5</sup>

Berbeda dari pneumonia bakterial, IIPs mengakibatkan perubahan interstisium, yaitu ruangan antara *basement membrane* endotelial dan epitelial, seringkali juga epitel alveolar, dan pembuluh darah. Beberapa bentuk ILDs terjadi akibat bermacam-macam efek paparan lingkungan kerja atau sekitarnya atau sebagai komplikasi yang berhubungan dengan rematik atau penyakit jaringan ikat, atau kelainan paru *granulomatus*.<sup>2</sup> Aktivitas penyakit paru difus bervariasi meliputi inflamasi dan respons terapi serta progresivitas penyakit.<sup>4</sup>

Pasien IPF sering memiliki gejala batuk, *bibasilar inspiratory crackles*, dan *fingers clubbing*, didiagnosis banding pada semua pasien dewasa dengan sesak kronis saat aktivitas yang tidak dapat diterangkan penyebabnya. *Onset* IPF biasanya usia pertengahan hingga usia tua, puncaknya antara usia 65 – 79 tahun, lebih banyak pada laki-laki.<sup>2</sup> Kondisi pasien IPF bervariasi, beberapa pasien stabil dalam waktu lama, sebagian progresif lambat, sebagian progresif cepat, dan sebagian (5 – 10%) eksaserbasi akut yang berakibat gagal nafas dan kematian. Stadium dan prognosis IPF tergantung pada sesak saat tidur, hasil pemeriksaan fungsi paru basal, pemeriksaan jalan 6 menit, histopatologi, hipertensi pulmonal, status emfisematus, dan *bronchoalveolar lavage*, serta *biomarker* serum.<sup>3</sup>

HRCT (*high resolution computed tomography*), bronkoskopi, dan/atau biopsi paru dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis berbagai bentuk ILDs, termasuk *idiopathic interstitial pneumonias* (IIPs); pemeriksaan fungsi paru

serial dibutuhkan untuk memantau aktivitas penyakit dan prognosis. Pemeriksaan-pemeriksaan ini membutuhkan fasilitas medis yang khusus, mahal, dan tidak nyaman untuk pasien.<sup>1</sup>

Pada penyakit paru difus, ada 2 target terapi, yaitu respons cepat yang dapat ditentukan dengan menggunakan pemeriksaan fungsi paru (PFT) dan regresi gambaran abnormal yang ditentukan dari HRCT, serta perlambatan perburukan penyakit.<sup>4</sup>

**KL-6/MUC1**

Krebs Von De Lungen-6 (KL-6) adalah musin, glikoprotein dengan berat molekul tinggi, yang disekresi oleh pneumosit tipe II dan sel-sel epitel bronkiolar. Peptida musin yang dikenal dengan KL-6 ini ditemukan pertama kali oleh Kohno, dkk. di tahun 1985.<sup>2</sup> Selama re-epiteliasasi setelah kerusakan alveolar, sel-sel tipe II berproliferasi untuk menutup area yang rusak dan kemudian berdiferensiasi membentuk sel-sel tipe I. Regenerasi sel-sel tipe II secara kuat diekspresikan oleh antigen KL-6 dan merupakan sumber utama peningkatan kadar KL-6 plasma.<sup>1</sup> Bahkan tanpa kerusakan yang signifikan atau proliferasi, sel-sel alveolar tipe II juga diketahui mensekresi protein KL-6 yang distimulasi oleh sitokin pro-inflamasi.<sup>5</sup> Karena KL-6 adalah glikoprotein yang sangat besar, peningkatan permeabilitas epitel paru dan kebocoran endotel kapiler saja tidak akan meningkatkan kadarnya dalam darah. Kadar KL-6 tinggi di sirkulasi membutuhkan kerusakan berat baik pada epitel paru maupun interstisium. KL-6 didistribusikan dari ruang alveolar ke sirkulasi. Hisata, dkk. membuktikan bahwa KL-6 ditemukan di limfatik, tetapi tidak di vena pulmonaris. KL-6 terlalu besar untuk dapat dibersihkan oleh kapiler alveolar dan hanya dapat dibersihkan oleh limfatik. KL-6/

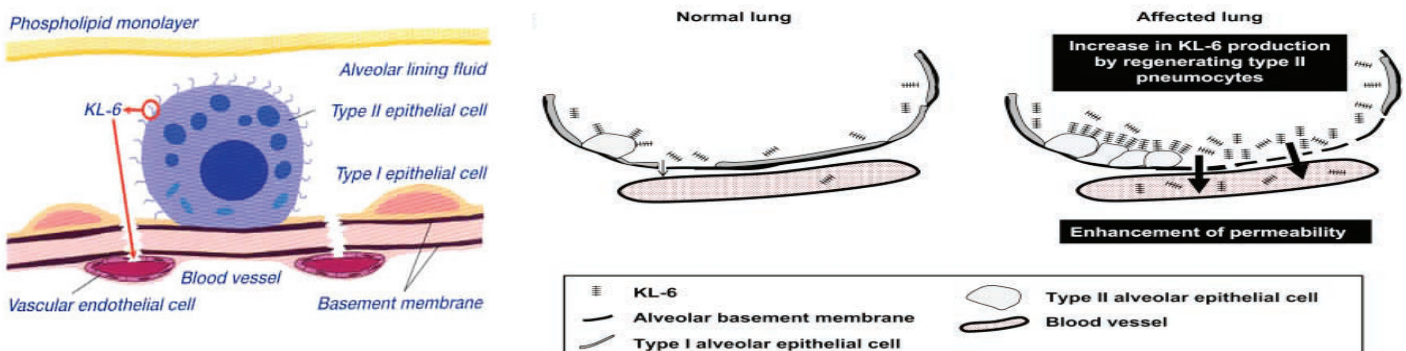
MUC1 di area alveolar lambat dibersihkan dan dikirim ke serum pasien IPF. Kadar KL-6 serum merupakan penanda kuat invasif minimal yang baik untuk prognosis maupun untuk aktivitas penyakit pasien dengan ILDs.<sup>6</sup>

**PERAN KL-6/MUC-1 DALAM DIAGNOSIS KLINIS**

*Biomarker* serum yang dapat mengidentifikasi kelainan ILDs merupakan metode diagnostik yang sangat diharapkan. Pemeriksaan *biomarker* serum ini harus mudah dikerjakan, tidak mahal, reproduibilitasnya baik, dan tidak invasif. *Biomarker* yang diturunkan dari pneumosit tipe II sangat menjanjikan karena ILDs memperlihatkan perkembangan patofisiologi termasuk perlukaan atau *remodelling* pneumosit tipe II. *Biomarker* ILDs derivat pneumosit tipe II yang banyak digunakan adalah KL-6 dan 2 protein surfaktan, SP-A dan SP-D. Kadar serum LDH tidak spesifik untuk kerusakan paru dan disupresi oleh KL-6, SP-A, dan SP-D.<sup>1</sup>

Antibodi monoklonal (mAb) IgG1 telah dikembangkan untuk mengenali rantai gula yang dikenal sebagai Krebs von den Lungen-6 (KL-6) dengan cara mengimunisasi seekor tikus dengan adenokarsinoma paru manusia garis sel VMRC-LCR.<sup>9</sup> Molekul murni KL-6 memiliki efek kemotaktik, proliferaatif, dan anti-apoptotik pada fibroblas *in vitro* selain transformasi *growth factor-β*. Oleh karena itu, KL-6 melalui reseptor spesifik juga dapat mengakselerasi kerusakan epitel dan pembentukan fibrosis.<sup>1,2,7</sup>

Awalnya KL-6 pertama kali dikembangkan sebagai *biomarker* serum untuk tumor paru, mammae, dan keganasan pankreas, tetapi akurasi diagnostik KL-6 sebagai penanda tumor ternyata di bawah CEA (*carcinoembryonic*



**Gambar.** Mekanisme keluarnya KL-6/MUC1 ke dalam darah. Peningkatan kadar KL-6 dalam serum pasien ILDs menunjukkan produksi KL-6 meningkat akibat regenerasi pneumosit tipe II alveolar disertai peningkatan permeabilitas akibat destruksi kapiler alveolar paru yang terkena.<sup>1</sup>



*antigen*).<sup>1</sup> Banyak pasien fibrosis paru juga mengalami peningkatan kadar KL-6. Ishikawa dkk. membuktikan kemampuan KL-6 sebagai *biomarker* ILDs, karena pasien penyakit paru jinak non-interstisial tidak memperlihatkan peningkatan signifikan kadar KL-6.<sup>1</sup> Ishikawa, menyebutkan beberapa penelitian sebelumnya membuktikan bahwa KL-6/MUC1 diekspresikan pada pneumosit tipe II dan sel-sel epitel bronkiolar, tetapi kurang diekspresikan oleh sel-sel basal epitel bronkiolar terminal jaringan paru normal. Pneumosit tipe I, sel-sel goblet, dan sel-sel mukus glandula bronkialis tidak mengekspresikan KL-6/MUC1. KL-6/MUC1 juga tidak diekspresikan oleh sel-sel epitel gaster, intestinum, kolon, kecuali sel-sel glandula fundus gaster. KL-6/MUC1 juga diekspresikan pada paru prematur selama kehamilan minggu-minggu pertama dan dipertahankan sampai tercapai maturasi paru.<sup>1</sup>

KL-6 serum diukur menggunakan metode CLEIA (*chemiluminescent enzyme immunoassay*), dan pengembangannya, ECLIA (*sandwich-type electrochemiluminescence immunoassay*) atau LTIA (*latex turbidimetric immunoassay*).<sup>1</sup> Pemeriksaan membutuhkan waktu kurang lebih 1 jam, telah tersedia di Jepang sejak tahun 1999.<sup>1,3,8</sup> Nilai *cut-off* ditentukan 500 U/mL untuk membedakan pasien ILDs dengan orang sehat dan pasien ILDs dengan pasien penyakit paru lainnya.<sup>1</sup> Kadar normal KL-6/MUC1 pada laki-laki lebih tinggi daripada wanita. Tidak ditemukan perbedaan bermakna kadar KL-6/MUC1 pada perokok atau bukan. Tidak ada korelasi antara kadar KL-6/MUC1 dengan berat badan dan umur.<sup>3</sup>

Sumber utama KL-6/MUC1 pada paru pasien ILDs adalah regenerasi pneumosit tipe II akibat destruksi parenkim dan arsitektur paru. Kerusakan barier alveolar-kapiler dan peningkatan permeabilitas kapiler alveolar sangat penting untuk keluarnya KL-6/MUC1 yang memiliki berat molekul tinggi ini ke sirkulasi sistemik.<sup>1,3,4,9</sup> Kadar KL-6 yang tinggi juga ditemukan pada BALF (*bronchoalveolar lavage fluid*).<sup>7</sup> Kadar KL-6/MUC1 di BALF

berkorelasi signifikan dengan jumlah sel total, limfosit, neutrofil, dan konsentrasi albumin dalam BALF dan dengan kadar KL-6/MUC1 dalam serum pasien ILDs, menunjukkan manfaat KL-6/MUC1 serum sebagai penanda gangguan permeabilitas barier udara-darah.<sup>1</sup>

Pengukuran simultan kadar KL-6/MUC1, SP-A, dan SP-D serum pasien dengan perlukaan paru ringan menunjukkan bahwa kadar ketiga *marker* tersebut tidak sejalan, kadar SP-A dan SP-D meningkat, sedangkan kadar KL-6/MUC1 tidak berubah.<sup>1</sup> Hal ini membuktikan bahwa peningkatan kadar KL-6/MUC1 serum tidak menggambarkan intensitas inflamasi. KL-6/MUC1 lebih menggambarkan kerusakan epitel alveolar dan permeabilitas alveolar-kapiler. KL-6/MUC1 dapat digunakan untuk memprediksi respons terapi kortikosteroid pada pasien ILDs.<sup>1</sup>

Pada PAP (*pulmonary alveolar proteinosis*), suatu kelainan yang jarang berupa akumulasi surfaktan lemak dan protein alveolar, kadar KL-6/MUC1 meningkat akibat hiperplasia pneumosit alveolar tipe II. Pada pasien PAP, kadar KL-6/MUC1 dalam BAL 3 – 5 kali lebih tinggi daripada dalam serum.<sup>9</sup>

Pengukuran kadar KL-6/MUC1 juga sangat membantu memprediksi keberhasilan *allogeneic transplantation stem cell* pada pasien sindrom bronkiolitis obliterans anak-anak.<sup>10</sup> Pada penderita NSCLC (*non-small cell lung cancer*) yang mendapat terapi EGFR-TKIs (*epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors*), KL-6 sangat berguna sebagai *biomarker* untuk diagnosis kegawatan akibatILD yang merupakan efek samping terapi. Kadar KL-6 dapat memprediksi progresivitas dan keparahan ILD yang diinduksi terapi EGFR-TKIs.<sup>11</sup>

Seperti juga pneumonia interstitial, tuberkulosis pulmonal mengenai baik alveolar maupun kompartemen bronkiolar. Dalam laporannya, Miwa dan kawan-kawan<sup>12</sup> membuktikan bahwa kadar serum KL-6/MUC1 tidak berkorelasi dengan prognosis

penyakit tuberkulosis. Sedangkan Siawaya, dkk.<sup>13</sup> membuktikan, bahwa dibandingkan dengan sitokin lain, hanya KL-6 dan CXCL10/IP-10 yang secara signifikan berbeda antara kontrol sehat dan pasien TBC paru. Siawaya, dkk.<sup>9</sup> juga membuktikan terdapat perbedaan bermakna kadar KL-6/MUC1 pada infeksi laten tuberkulosis dan TB aktif. Walaupun demikian, penelitian keterkaitan kadar KL-6 serum dengan penyakit TB masih sangat kurang.<sup>9</sup>

Tidak seperti penanda inflamasi atau fibrosis lainnya, KL-6/MUC1 adalah indikator spesifik dan sensitif kerusakan parenkim paru, sehingga secara objektif menggambarkan beratnya perlukaan paru terlepas dari kebutuhan oksigen, alat pernapasan, atau perubahan radiologis.<sup>14</sup> Peningkatan kadar KL-6/MUC1 berkorelasi dengan turunnya fungsi paru yang ditandai dengan penurunan FEV1, VC, TLC, dan FEV1/VC. Pengulangan pemeriksaan kadar KL-6/MUC1 digunakan untuk melihat respons terapi.<sup>7,11,12</sup>

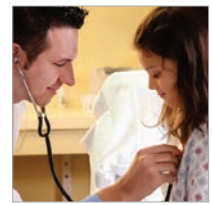
Kadar KL-6 plasma dapat digunakan untuk memantau kerusakan paru pasien yang mendapat ventilasi mekanik. Penderita ALI (*acute lung injury*) / ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) yang mendapat ventilasi mekanik mengalami peningkatan kadar KL-6.<sup>15</sup> Peningkatan kadar KL-6 ini mengindikasikan adanya progresi fase proliferasi. Pasien-pasien ini mengalami pemburukan kondisi yang berhubungan dengan kematian, lama penggunaan ventilasi mekanik, dan lama tinggal di rumah sakit.<sup>6</sup>

#### SIMPULAN

Kadar KL-6/MUC1 dalam serum berguna untuk mendeteksi penyakit, mengevaluasi aktivitas penyakit, dan memprediksi berbagai macam tipe ILDs. Karena pengukuran KL-6/MUC1 cepat, tidak mahal, reproduktibel, kurang invasif, dan mudah dilakukan daripada SLB, HRCT, BAL, dan pemeriksaan fungsi-paru lain, pemeriksaan ini merupakan *biomarker* yang menguntungkan dalam manajemen klinis ILDs.<sup>1</sup>

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Ishikawa N, Hattoria N, Yokoyama A, Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respiratory Investigation* Elsevier. 2012;50:3-13.
2. Torrens D, Iwata R. Serum biomarker for lung disease. *Medical Laboratory Observer* [Internet]. 2012. Available from: [https://www.sekisuidiagnostics.com/writable/resources/files/serum\\_biomarkers.pdf](https://www.sekisuidiagnostics.com/writable/resources/files/serum_biomarkers.pdf)
3. Bonella F, Ohshimo S, Miaoian C, Griese M, Guzman J, Costabel U. Serum KL-6 is a predictor of outcome in pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*.



- 2013;8:1-10.
4. Tzouveleki A, Gkoulitsis G, Anevlavis S, Bouros D. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2005;6:1-24.
  5. Ogihara T, Hirano K, Morinobu T, Kim H, Ogawa S, Hiroi M, et al. Plasma KL-6 predicts the development and outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2006;60:613-8.
  6. Hisata S, Kimura Y, Shibata N, Ono S, Kobayashi T, Chiba S. A normal range of KL-6/MUC1 independent of elevated SP-D indicates a better prognosis in the patients with honeycombing on high-resolution computed tomography. *Pulm Med.* 2011;2011:806014.
  7. Kondo T, Hattori N, Ishikawa N, Murai H, Haruta Y, Hirohashi N, et al. KL-6 concentration in pulmonary epithelial lining fluid is a useful prognostic indicator in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respiratory Res.* 2011;12:1-7.
  8. Ohshimo S, Bonella F, Grammann N, Starke K, Cui A, Bauer PC, et al. Serum KL-6 as a novel disease marker in adolescent and adult cystic fibrosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases.* 2009;26:47-53.
  9. Siawaya JFD, Beyers N, Helden P, Walzl G. Differential cytokine secretion and early treatment response in patients with pulmonary tuberculosis. *Clin Experiment Immunol.* 2009;156: 69-77.
  10. Gassas A, Schechter T, Krueger J, Barnes HC, Sung L, Ali M, et al. Serum Krebs Von Den Lungen-6 as a biomarker for early detection of bronchiolitis obliterans syndrome in children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1524-31.
  11. Kawase S, Hattori N, Ishikawa N, Horimasu Y, Fujitaka K, Furonaka O, et al. Change in serum KL-6 level from baseline is useful for predicting life-threatening EGFR-TKIs induced interstitial lung disease. *Respiratory Res.* 2011;12:1-11.
  12. Miwa S, Suzuki Y, Shirai M, Ohba H, Kanai M, Eifuku T, et al. Assessment of serum KL-6 as a prognostic marker in pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;17:240-2.
  13. Siawaya JFD, Chegou NN, Heuvel MM, Diacon AH, Beyers N, Helden P, et al. Differential cytokine/chemokines and KL-6 profiles in patients with different forms of tuberculosis. *Cytokine* 2009;47:132-6.
  14. Fathi M, Helmers SB, Lundberg IE. KL-6: A serological biomarker for interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Intern Med.* 2012;271:589-97.
  15. Kida Y, Ohshimo S, Ota K, Tamura T, Otani T, Une K, et al. KL-6, a human MUC1 mucin, as a prognostic marker for diffuse alveolar hemorrhage syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:1-8.
  16. Determann RM, Royakkers AANM, Haitzma JJ, Zhang H, Slutsky AS, Ranieri VM, et al. Plasma levels of surfactant protein D and KL-6 for evaluation of lung injury in critically ill mechanically ventilated patients. *BMC Pulmonary Med.* 2010;10:1-9.