

DAFTAR PUSTAKA

1. Bhora FY, Chen DJ, Detterbeck FC, et al. The ITMIG/IASLC thymic epithelial tumors staging project: a proposed lymph node map for thymic epithelial tumors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification of malignant tumors. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9: 88-96.
2. Jusuf A, Wibawanto A, Icksan AG, Syahrudin E, Juniarti, Endardjo S. Kanker paru bukan sel kecil: pedoman nasional untuk diagnosis dan penatalaksanaan di indonesia. *Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.* 2015.p.1-24
3. Pope III CA, Burnett RT, Turner MC, Cohen A, Krewski D, Jerrett M, et al. Lung cancer and cardiovascular disease mortality associated with ambient air pollution and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationships. *Environ Health Perspect.* 2011;119:1616.
4. Y.W. Pan¹, Z.G. Zhou¹, M. Wang¹, J.Q. Dong², K.P. Du¹, S. Li¹, Y.L. Liu², P.J. Lv² and J.B. Gao. Combination of IL-6, IL-10, and MCP-1 with traditional serum tumor markers in lung cancer diagnosis and prognosis.
5. Ballaz S, Mulshine JL. The potential contributions of chronic inflammation to lung carcinogenesis. *Clin Lung Cancer.* 2003;5:46–62.
6. Bodelon C, Polley M, Kemp T, Pesatori A, McShane L, Caporaso N, et al. Circulating levels of immune and inflammatory markers and long versus short survival in early-stage lung cancer. *Ann Oncol.* 2013;24:2073–9.
7. Bodo E Lippitz. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2013;14:218–28
8. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC. Lyon. 2004. p.12-25.
9. The Global Cancer Observatory.Globocan 2018. (cited December 15 th 2018). Available from <http://www.globocan.iacr.com>
10. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2008. Keputusan menteri kesehatan republik indonesia nomor 1022/menkes/xi/2008 tentang pedoman pengendalian penyakit paru obstruktif kronik.
11. Pradipta AE, Wardhani DP, Uyainah A. Kapita Selekta Kedokteran edisi 4. Media Aesculapius. Jakarta. 2014.p.168-73
12. Cancer Statistic Review. 2013 (cited November 9th 2016). Available from:<http://seer.cancer.gov>
13. De Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiolo Clin N Am.* 2012;50:863-76
14. Miller YE. Pathogenesis of lung cancer 100 year report. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33:216-23.

15. Domagala-Kulawik J, Osinska I, Haser G. Mechanisms of immune response regulation in lung cancer. *Transl Lung Cancer*. 2014;3:15-22.
16. Aerts JG, Hegmans JP. Tumor-specific cytotoxic T cells are crucial for efficacy of immunomodulatory antibodies in patients with lung cancer. *Cancer Res*. 2013;73:2381-8.
17. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Molecular origins of cancer : lung cancer. *N Eng J Med*. 2008;359:1367-80.
18. Witz IP. Tumor-microenvironment interactions: the selectin-selectin ligand axis in tumor-endothelium cross talk. *Cancer Treat Res*. 2006;130:125-40.
19. Nicod LP, Cochand L, Dreher D. Antigen presentation in the lung: dendritic cells and macrophages. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000;17:246-55.
20. Bright RK. Immunology of lung cancer. In: Pass HI, Mitchel IB, Johnson DH, et al. eds. *Lung Cancer*. Lippincott W&W, 2000:304-18.
21. Kitamura H, Yazawa T, Okudela K, et al. Molecular and Genetic Pathogenesis of Lung Cancer: Differences Between Small-Cell and Non-Small-Cell Carcinomas. *The Open Pathology Journal*. 2008;2:106-114.
22. Perez CO, Mirabolfathinejad SG, Venado AR, et al. Interleukin 6 but not T Helper 2 Cytokines Promotes Lung Carcinogenesis. *Cancer Prev Res*. 2011;4:51-64.
23. Neurath MF, Finotto S. The Emerging Role of T Cell Cytokines in Non-Small Cell Lung Cancer. 2012;22:83-9.
24. Non-Small Cell Lung Cancer. 2019 (cited December 3th 2019). Available from: <http://emedicine.medscape.com>
25. Kementerian Kesehatan RI. 2015. Panduan Nasional Penanganan Kanker Paru. Komite Nasional Penanggulangan Kanker.
26. Lung Cancer. 2018 (cited November 9th 2018). Available from: <http://www.egtm.eu>
27. Syahrudin E, Zaini J, Soehardiman D, Aniwidyaningsih W, Ickhsan aziza G, Mety susan H, et al. *Kanker paru: Pedoman penstagingan dan pengevaluasian hasil terapi di Indonesia*. 2019th ed. Syahrudin E, editor. UI-Press; 2019.
28. Yuh YM, Suh WC. IL-6 as a Potential Biomarker In Lung Cancer. *Lung Cancer Management. Future Medicine*. 2014;3:273-240.
29. Ballaz S, Mulshine JL. The potential contributions of chronic inflammation to lung carcinogenesis. *Clin Lung Cancer*. 2003 Jul;5(1):46-62.
30. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Sep 4;6(10):a016295.
31. Kumari N, Dwarakanath BS, das A, et al. Role of Interleukin-6 in Cancer Progression and Therapeutic Resistance. *International*

- Society of Oncology and BioMarkers.2016. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
32. Zarogoulidis P, Yarmus L, Darwiche K, et al. Interleukin-6 Cytokine: A Multifunctional Glycoprotein for Cancer. *Immunome Research*. 2013;9:1-4.
 33. Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):e218-28.
 34. Fisher DT, Appenheimer M, Evans S. The Two Faces of IL-6 in The Tumor Microenvironment. *Semin Immunology*. 2014;26:1-7.
 35. Schafer ZT, Brugge JS, et al. IL-6 involvement in epithelial cancers *The Journal of Clinical Investigations*. 2003;117;3660-2.
 36. Masjedi A, Hashemi V, Farsangi MH, Ghalamfarsa G, Azizi G, Yousefi M. The significant role of interleukin-6 and its signaling pathway in the immunopathogenesis and treatment of breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;108: 1415-24.
 37. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al. Principles of Interleukin (IL)-6-type Cytokine Signalling and its Regulation. *Biochemical Journal*. 2003;374:1-8.
 38. Gao SP, Mark KG, Leslie K, et al.(2007). Mutations in The EGFR Kinase Domain Mediate STAT3 Activation via IL-6 Production in Human Lung Adenocarcinomas. *The Journal Of Clinical Investigation*. 2007;117:3846-9.
 39. Koh E, Iizasa T, Yamaji H, Sekine Y, Hiroshima K, et al. Significance of the Correlation Between the Expression of Interleukin 6 and Clinical Features in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Surgical Pathology*. 2012. 20(3):233–239.
 40. Silva EM, Mariano VS, Pastrez PRA, Pinto MC, Castro AG, Syrjanen KJ, et al. High systemic IL-6 is associated with worse prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *PLoS ONE*. 2017. 12(7): 1-12.
 41. Bonafè M, Olivieri F, Cavallone L, Giovagnetti S, Mayegiani A, et al. A gender--dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. *Eur J Immunol*. 2001;31(8):2357-61.
 42. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med*. 2000;51:245-70.
 43. Siagian, Dumasari. Perbedaan Kadar Serum Interleukin-6 pada Kanker Paru Perokok dan Tidak Perokok. 2018.
 44. Sunyer J, Forastiere F, Pekkanen J, Plana E, Kolz M, et al. Interaction between smoking and the interleukin-6 gene affects systemic levels of inflammatory biomarkers. *Nicotine Tob Res*. 2009. 11: 1347±1353.
 45. Songiir N, Kuru B, Kalkan F, Ozdilekcan C, Cakmak H, et al. Serum interleukin-6 levels correlate with malnutrition and survival in

- patients with advanced non-small cell lung cancer. *Tumori*. 2004. 90: 196-200.
46. Gomes M, Coelho A, Araújo A, Azevedo A, Teixeira AL, et al. IL-6 polymorphism in non-small cell lung cancer: a prognostic value?. *Tumor Biol*. 2015:1-6.
 47. Amin B, Amin A, Koul A, Wani Z, Majeed U, et al. Elevated Expression of IL-6 in BALF and Serum - A Diagnostic Tool for Detection of Lung Cancer. *International Journal of Advances in Scientific Research and Engineering (ijasre)*. 2017.3:36-40.
 48. Salgado R, Junius S, Benoy I, Dam PV, Vermeulen P, et al. Circulating interleukin-6 predicts survival in patients with metastatic breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2002;103(5):642-6.
 49. Peter Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Porta R, Asamura H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;11(1):39-51.
 50. Yanagawa S, Sone S, Takahashi Y, Haku T, Yano S, et al. Serum Levels of interleukin 6 in patients with lung cancer. *British Journal of Cancer*. 1995;71:1095-8.
 51. Chang CH, Hsiao CF, Yeh YM, Chang GC, Tsai YH, et al. Circulating interleukin-6 level is a prognostic marker for survival in advanced nonsmall cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *International Journal of Cancer*. 2013; 132: 1977-85.



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Jl. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245

Contact Person: dr. Agus Salim Bukhari, MMed, PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103. Fax: 0411-581431



Lampiran 1.

NASKAH PENJELASAN PADA SUBJEK

Selamat pagi Bapak/Ibu...

Perkenalkan saya dr. Sitti Munawwarah Mustari, dari Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran UNHAS, yang akan melakukan penelitian dalam bentuk wawancara, pemeriksaan fisis, pemeriksaan penunjang dan pengambilan sampel darah terhadap Bapak.

Kami bermaksud mengadakan penelitian untuk mengetahui hubungan kadar IL-6 Serum terhadap kesintasan pasien kanker paru jenis KPKBSK stage lanjut.

Kami akan menanyakan dan mencatat identitas (nama, alamat, umur, jenis kelamin, pekerjaan dan tingkat pendidikan). Kami juga akan melakukan pemeriksaan fisis, foto toraks, *Multy Slice Computed Tomography Scan* (MSCT-Scan) toraks, biopsi sel tumor dengan *Transthoracic Needle Aspiration* (TTNA) dan atau bronkoskopi dilanjutkan pemeriksaan laboratorium berupa pengambilan darah dari pembuluh darah vena untuk mengetahui kadar IL-6, yang bermanfaat dalam menentukan kesintasan penyakit bapak/ibu sehingga akan membantu penatalaksanaan yang lebih baik pada bapak/ibu.

Biaya pemeriksaan laboratorium yang diperlukan dan dilakukan terhadap bapak/ibu akan menjadi tanggungan peneliti.

Kami akan melakukan pengambilan darah kurang lebih sebanyak 3 ml yang dibutuhkan untuk pemeriksaan kadar IL-6. Proses pengambilan darah ini tidak berlangsung lama, kurang lebih lima menit. Pengambilan darah dilakukan pada pembuluh darah di lipatan lengan (lipatan siku) kanan atau kiri, akan terasa sedikit sakit dan dapat terjadi perdarahan dan infeksi pada jaringan di sekitar tempat pengambilan. Namun kemungkinan ini akan sangat kecil karena yang melakukan pengambilan darah adalah peneliti yang terlatih. Keseluruhan prosedur pemeriksaan memerlukan waktu kurang lebih 15 menit.

Keikutsertaan bapak/ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela tanpa paksaan, karena itu bila bapak/ibu menolak ikut atau berhenti ikut pada penelitian ini, tidak perlu takut akan kehilangan hak untuk mendapatkan pelayanan kesehatan standar rutin sesuai dengan penyakit yang bapak/ibu derita serta mendapat obat yang diperlukan.

Bila masih ada hal-hal yang ingin bapak/ibu ketahui, atau masih ada hal-hal yang belum jelas, maka bapak/ibu bisa bertanya atau meminta penjelasan secara langsung pada kami di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, atau melalui no. HP peneliti : 081241234318.

Demikian penjelasan saya, jika bapak/ibu bersedia untuk berpartisipasi, diharapkan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian. Atas kesediaan dan kerjasamanya diucapkan banyak terima kasih.

Peneliti,

Dr. SITI MUNAWWARAH MUSTARI
NIM. C118216102

Penanggung jawab peneliti:

- Nama : dr. Sitti Munawwarah Mustari
- Alamat : Komp. Duta Manca Graha Blok B No.7 Makassar
- No Telpon : 081241234318

Penanggung jawab laboratorium:

- Nama : Syafri.S.AMAK
- Alamat : Jl.Pemuda No.7 Makassar
- No.Telpon : 085242535648

Penanggung jawab medis:

- Nama : dr. Arif Santoso, PhD, Sp.P(K)
- Alamat : Halmin Residence Blok D1 No.1 Makassar
- No Telpon : 081245507117



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

Jl. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245

Contact Person: dr. Agus Salim Bukhari, MMed, PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103. Fax: 0411-581431



Lampiran 2.

**SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN
(INFORMED CONSENT)**

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama :
Umur : tahun
Jenis kelamin : laki-laki / perempuan
Alamat :

Menyatakan telah mendapatkan keterangan mengenai materi penelitian, prosedur penelitian dan manfaat penelitian yang berjudul "Analisis Korelasi Kadar Interleukin-6 (IL-6) Serum dengan Kesintasan pada Pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Stage Lanjut". Ringkasan keterangan mengenai penelitian ini telah diberikan, saya mengetahui dan mempunyai kebebasan untuk ikut serta dalam penelitian ini dan berhak untuk sewaktu-waktu mengundurkan diri selama penelitian berlangsung. Saya setuju secara sukarela ikut serta dalam penelitian ini dari awal sampai selesai.

Mengetahui,

dr. Sitti Munawwarah Mustari
Peneliti

Makassar, / / 2020

Yang menyetujui,

.....
Subjek penelitian

.....
Saksi

Penanggung jawab peneliti

- Nama : dr. Sitti Munawwarah Mustari
- Alamat : Komp. Duta Manca Graha Blok B No.7 Makassar
- No Telpn : 081241234318



REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 482/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2020

Tanggal: 27 Agustus 2020

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH20070279	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	dr. Sitti Munawwarah	Sponsor	
Judul Peneliti	ANALISIS KORELASI KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6) SERUM DENGAN KESINTASAN PADA PASIEN KANKER PARU JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL (KPKBSK) STAGE LANJUT		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	3 Juli 2020
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	3 Juli 2020
Tempat Penelitian	RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku 27 Agustus 2020 sampai 21 Agustus 2021	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)	Tanda tangan	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)	Tanda tangan	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan