

DAFTAR PUSTAKA

1. Cancer Fact and Figures.2019 (cited August 27th 2019). Available from: <http://www.cancer.org>
2. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. 2018 (cited December 15th 2018. Available from <http://www.globocan.iacr.com>)
3. 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
4. Cao C, Chen Z, Sun S, Yu Y, Ding Q, Deng Z. Evaluation of VEGF-C and tumor markers in lung cancer diagnosis. *Scientific Reports*. 2013;3473:1-4.
5. Goradel NH, Najafi M, Salehi E, Farhood B, Mortezaee K. Cyclooxygenase-2 in Cancer: A review. *J Cell Physiol*. 2018;1-17
6. Jiang H, Wang J, Zhao W. Cox-2 in Non Small Cell Lung Cancer: A meta-analysis. *Elsevier*. 2013;419:26-32
7. Liu B, Qu L, Yan S. Cyclooxygenase-2 Promotes Tumor Growth and Suppresses Tumor Immunity. *Cancer Cell Int*. 2015;15:106.
8. Sobolewski C, Cerella C, Dicato M, Ghibelli L, Diedrich M. The Role of Cyclooxygenase-2 in Cell Proliferation and Cell Death in Human Malignancies. *International Journal of Cell Biology*. 2010:1-21
9. Domagala-Kulawik J, Osinska I, Haser G. Mechanisms of immune response regulation in lung cancer. *Transl Lung Cancer*. 2014;3:15-22
10. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. 2004. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC. Lyon. 2004.p.12-25
11. The Global Cancer Observatory. Globocan 2018. (cited December 15th 2018. Available from <http://www.globocan.iacr.com>)
12. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2008. Keputusan menteri kesehatan republik indonesia nomor 1022/menkes/xi/2008 tentang pedoman pengendalian penyakit paru obstruktif kronik.

13. Cancer Fact and Figures.2015 (cited July 9th 2019). Available from: <http://www.cancer.org>
14. Cancer Statistic Review. 2013 (cited July 9th 2019). Available from:<http://seer.cancer.gov>
15. De Groot P, Munden RF.Lung cancer epidemiology,risk factors, and prevention. *Radiolo Clin N Am.* 2012;50:863-76.
16. Miller YE.Pathogenesis of lung cancer 100 year report. *Am J Repir Cell Mol Biol.* 2005;33:216-23.
17. Swanton C, Govindan R. Clinical Implications of Genomic Discoveries in Lung Cancer. *N Eng J Med.* 2016;374:1864-73.
18. 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.
19. Witz IP. Tumor-microenvironment interactions: the selectin-selectin ligand axis in tumor-endothelium cross talk. *Cancer Treat Res.* 2006;130:125-40.
20. Nicod LP, Cochand L, Dreher D. Antigen presentation in the lung: dendritic cells and macrophages. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000;17:246-55.
21. Petersen RP, Campa MJ, Sperlazza J, Conlon D, Joshi MB, Harpole DH, et al.Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T-cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients. *Cancer.* 2006;107:2866-72.
22. Bright RK. Immunology of lung cancer. In: Pass HI, Mitchel IB, Johnson DH, et al. eds. *Lung Cancer.* Lippincott W&W, 2000:304-18.
23. Domagala-Kulawik J, Haser G, Safionouska A, Grubek-Jaworska H, Chazan R. Elevated COX-2 concentration in bronchoalveolar lavage fluid and serum from patients with primary lung cancer. *Arch Immunol Ther Exp.* 2006;54:143-7.
24. Través PG, Luque A, Hortelano S. Macrophages, inflammation, and tumor suppressors: ARF, a new player in the game. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:568783.

25. Andreev K, Graser A, Maier A, Mousset S and Finotto S. Therapeutical measures to control airway tolerance in asthma and lung cancer. *Front Immunol.* 2012;3:216.
26. Non-Small Cell Lung Cancer.2016 (cited July 9th 2019). Available from:<http://emedicine.medscape.com>
27. Kementerian Kesehatan RI.2015.Panduan Nasional Penanganan Kanker Paru.Komite Nasional Penanggulangan Kanker.
28. Lung Cancer. 2016 (cited July 9th 2019). Available from: <http://www.egtm.eu>
29. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Finn CF, et al. Metastatic non-small cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and Follow up. *Annals of Oncology.* 2018;29:iv192-iv237
30. Liu B, Qu L, Yan S.Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer cell int.* 2015;15:106
31. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F.Cancer related inflammation. *Nature.* 2008;454:436–42.
32. Sharma S, Yang SC, Davoodi M, Sharma C, Sharma J, Zhu L et al. COX-2 Dependent Modulation of Immune Activity in Lung Cancer. *International Trends in Immunity.* 2015; 3: 112-9.
33. Cebola I, Peinado MA. Epigenetic Deregulation of the COX Pathway in Cancer. *Progress in Lipid Research.* 2012; 15:301-13.
34. Li F, Liu Y, Chen H, Liao D, Shen Y, Xu F et al. EGFR and COX-2 protein expression in non-small cell lung cancer and the correlation with clinical features. *Journal of experimental and clinical cancer research.* 2011;30:2-8.
35. Greenhough A, Smartt JM, Moore EA, Roberts HR, Williams AC, Paraskeva C, Kaidi A. The COX-2/PGE2 pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumor microenvironment. *Carcinogenesis.* 2009;30:377-86

36. Schmidt WH, Domvri K, Zogas N, Zarogoulidis P, Petanidis S, Kioseoglou E et al. COX-2 Inhibitors, a Potential Synergistic Effect with Antineoplastic Drugs in Lung Cancer. *Oncomedicine*. 2017; 2: 28-36.
37. Diah PA, Andarini SL, Zaini J, Syahrudin E. Efikasi dan toksisiti kemoradioterapi karboplatin-vinorelbin pada pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) *stage* lanjut di rumah sakit umum pusat persahabatan jakarta. Tesis. Jakarta:FKUI:2017
38. Prabowo A, Syahrudin E, Huswatun AL. Efikasi dan toleransi pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR yang mendapatkan radioterapi dan gefetinib. Tesis. Jakarta:FKUI:2016
39. Roca FJ, Pujols L, Agusti C, Xaubet A, Mullol J, Gimferrer JM et al. Cyclooxygenase-2 Levels Are Increased in the Lung Tissue and Bronchial Tumors of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(12):584-9
40. Martey CA, Pollock SJ, Turner CK, O'reilly KM, Baglole CJ, Phipps RP et al. Cigarette smoke induce cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E2 synthase in human lung fibroblast: implications for lung inflammation and cancer. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004; 287
41. Li H, Wang Y, Su F, Li J, Gong P. Monitoring of cyclooxygenase-2 levels can predict EGFR mutations and the efficacy of EGFR-TKI in patients with lung adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*.2015;8(5):5577-83
42. Hida T, Yatabe Y, Achiwa W, Muramatsu H, Kozaki K, Nakamura S et al. Increased Expression of Cyclooxygenase 2 Occurs Frequently in Human Lung Cancer, Specifically in Adenocarcinomas. *Cancer Research*. 1998;58:3761-64
43. Li F, Liu Y, Chen H, Liao D, Shen Y, Xu Feng et al. EGFR and COX-2 protein expression in non-small cell lung cancer and the correlation with clinical features. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*.2011; 30:27.

44. Pastuszak D, Domanska D, Czarnecka KH, Kordiak J, Migdalska M, Nawrot E et al. Expression of STAT5, COX-2 and PIAS3 in Correlation with NSCLC Histopathological Features. *Plos One*.2014;9:8
45. Ulivi P, Mercatali L, Zoli W, Dell'amore D, Poletti V, Casoni GL et al. Serum free DNA and COX-2 Mrna expression in peripheral blood for lung cancer detection. *Thorax*.2008;63:843-4
46. Kim SJ, Rabbani ZN, Dong F, Vollmer RT, Schreiber EG, Dewhirst MW, Vujaskovic Z, Kelley MJ: Phosphorylated epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 expression in localized non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2009.
47. Richardson CM, Richardson D, Swinson DE, Swain WA, Cox G, O'Byrne KJ: Cyclooxygenase-2 protein levels are independent of epidermal growth factor receptor expression or activation in operable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005, 48(1):47-57.
48. Tsubochi H, Nobuyuki S, Hiyama M *et al.*: Combined analysis of cyclooxygenase-2 expression with p53 and Ki-67 in non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2006;82(4), 1198–1204.

Lampiran 1.

NASKAH PENJELASAN PADA SUBJEK

Selamat pagi Bapak/Ibu...

Perkenalkan saya dr. Ahmad Mustang, 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 COX-2 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 COX-2, 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 COX-2. 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 : 085242778686.

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. AHMAD MUSTANG
NIM. C118216202

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 Cyclooxygenase-2 (COX-2) 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.

Makassar, / /.....

Mengetahui,

Yang menyetujui,

dr. Ahmad Mustang
Peneliti

.....
Subjek penelitian

.....
Saksi



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



Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu
Jl. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.
Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed, PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 341/UN4.6.4.5.31/PP36/2020

Tanggal: 26 Juni 2020

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

No Protokol	UH20030153	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	dr Ahmad Mustang	Sponsor	
Judul Peneliti	Analisis Korelasi Kadar Cyclooxygenase-2 (COX-2) Serum Dengan Kesintasan Pada Pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Stage Lanjut		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	14 Mei 2020
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	14 Mei 2020
Tempat Penelitian	RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard	Masa Berlaku 26 Juni 2020 Sampai 26 Juni 2021	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK UH	Nama Prof.Dr.dr.Suryani As'ad.,MSc,Sp.GK (K)	Tanda tangan 	Tanggal
Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK UH	Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med, PhD, Sp.GK (K)	Tanda tangan 	Tanggal

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