

# POLIMORFISME GEN ENZIME EPOXIDE HYDROLASE DAN RISIKO TERJADINYA KANKER PARU

Lucia Aktalina

Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sumatera Utara, Medan, Indonesia

Email: [aktalina.lucia@gmail.com](mailto:aktalina.lucia@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.46880/methoda.Vol12No3.pp177-184>

## ABSTRACT

*Approximately 80-90% of lung cancer patients are smokers. Smoking is the activity of burning cigarettes which produces smoke. Cigarette smoke contains 4000 harmful chemical compounds. Among these chemical compounds, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PaH) are inhaled and persist in the bronchial epithelium. PaH will be metabolized to Benzo A Pyrene (BaP) catalyzed by the enzyme epoxide hydrolase (EPHX). BaP is lipophilic and carcinogenic. The carcinogenic properties of BaP are very reactive so that they bind to DNA to form DNA adducts. If this occurs in the cell cycle regulatory gene, then this will initiate the initiation process of lung cancer. But of all smokers only 10-15% are known to suffer from lung cancer. This shows that there is a genetic role that causes a smoker to suffer from lung cancer. Several studies have stated that the EPHX gene polymorphism can increase or decrease the risk of a smoker suffering from lung cancer. There are two EPHX gene polymorphisms that are thought to be significantly related to the incidence of lung cancer. The two polymorphisms are EPHX Tyr113His and EPHX His139Arg. The EPHX Tyr113His polymorphism in vitro causes the EPHX enzyme activity to decrease so that DNA mutations decrease. Individuals with the EPHX Tyr113His genetic variation have a lower risk of developing lung cancer. The EPHX His139Arg polymorphism increases EPHX enzyme activity thereby increasing DNA mutations. Individuals with the EPHX His139Arg genetic variation have a higher risk of developing lung cancer.*

**Keyword:** Lung Cancer, Smoking, PAHs, Eposide Hydrolase.

## ABSTRAK

Sekitar 80-90 % penderita kanker paru adalah perokok. Merokok adalah aktivitas membakar rokok yang menghasilkan asap. Asap rokok mengandung 4000 senyawa kimia yang berbahaya. Diantara senyawa kimiawi ini, Polisiklik Aromatik Hidrokarbon (PaH) yang terhirup dan manetap di epitel bronkus. PaH akan dimetabolisme menjadi Benzo A Pyrene (BaP) yang dikatalisis enzim epoxide hydrolase (EPHX). BaP bersifat lipofilik dan karsinogenik, Sifat karsinogenik BaP sangat reaktif sehingga berikatan dengan DNA membentuk DNA Adduct. Apabila ini terjadi pada gen pengatur siklus sel, maka ini akan mengawali proses inisiasi terjadinya kanker paru. Namun dari seluruh perokok hanya 10-15 % diketahui menderita kanker paru. Hal ini menunjukkan ada peran genetik yang menyebabkan seorang perokok menderita kanker paru. Beberapa penelitian menyebutkan

polimorfisme gen EPHX dapat meningkatkan atau menurunkan risiko seorang perokok menderita kanker paru. Terdapat dua polimorfisme gen EPHX yang diduga berhubungan signifikan terhadap kejadian kanker paru. Kedua polimorfisme tersebut yaitu EPHX Tyr113His dan EPHX His139Arg. Polimorfisme EPHX Tyr113His secara *invitro* menyebabkan aktifitas enzim EPHX menurun sehingga mutasi DNA menurun, Individu dengan variasi genetik EPHX Tyr113His memiliki risiko lebih rendah menderita kanker paru, Polimorfisme EPHX His139Arg meningkatkan aktifitas enzim EPHX sehingga meningkatkan mutasi DNA. Individu dengan variasi genetik EPHX His139Arg memiliki risiko lebih tinggi menderita kanker paru.

**Kata Kunci:** Kanker Paru, Merokok, PAH, Epokside Hidrolase.

---

## PENDAHULUAN

Dalam beberapa dekade terakhir, kanker paru-paru telah menjadi kanker paling umum terjadi pada pria. Pada tahun 2012, terdapat sekitar 1,8 juta kasus kanker paru di seluruh dunia dan jumlah kematian sekitar 1,31 juta orang. China merupakan negara yang menempati urutan pertama dalam kejadian kanker paru pria yaitu sekitar 459.000 kasus, dan angka kematian 422.000 kasus (Loomis et al., 2014).

Pada tahun 2012, Indonesia menduduki peringkat ketiga setelah Negara China dan India dengan perkiraan 25.322 kasus kanker paru (Gaskin et al., 2018). Kanker paru-paru adalah penyakit paling umum terjadi ketiga di tahun 2019 dengan total 278 orang, termasuk 180 laki-laki dan 98 perempuan dengan angka kematian 68 orang. Pada Tahun 2020 kanker paru termasuk dalam 10 penyakit rumah sakit paling umum sebanyak 151 kasus, 121 laki-laki dan 30 perempuan (Fajrinur et al., 2022).

Menurut hasil penelitian yang dilakukan pada tahun 2014, 90,4% pasien kanker paru adalah perokok (Soeroso et al., 2014). Perokok memiliki risiko sepuluh kali lipat lebih tinggi terkena kanker paru dibandingkan bukan perokok (Brown, 2005). Perokok menghirup asap tembakau yang terdiri dari 4.000 senyawa kimia, diantaranya adalah Polisiklik Aromatik Hidrokarbon (PAH). PAH yang terhirup ini

akan masuk dan menetap didalam epitel saluran napas (Goldman et al., 2001). Telah diketahui terdapat 11 jenis PAH yang karsinogenik dan Benzo(a)Pyrene (BaP) yang diketahui bersifat karsinogenik bagi manusia. BaP merupakan senyawa kimia yang lipofilik sehingga mudah menembus membran sel. BaP memasuki sel epitel bronkus dan selanjutnya dimetabolisme oleh enzim metabolisme xenobiotik (Moorthy et al., 2015).

Salah satu enzim yang memetabolisme BaP di dalam tubuh adalah mikrosomal epokside hidrolase atau lebih dikenal EPHX. EPHX merupakan enzim yang berperan penting dalam mengaktifkan dan mendetoksifikasi senyawa kimia dari luar tubuh. Aktifitas enzim ini untuk mendetoksifikasi atau mengaktifkan suatu senyawa kimia tertentu tergantung dari substratnya. EPHX memecah epokside aktif dalam asap rokok menjadi senyawa yang kurang reaktif dan lebih larut dalam air, sehingga mudah dikeluarkan ke luar tubuh (Li et al., 2013) Akibat dari aktifitas EPHX ini dalam memetabolisme BaP menghasilkan metabolit yang aktif dan mutagenik (Goldman et al., 2001). BaP akan dihidrolisis menjadi senyawa BP-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide (BPDE) dengan bantuan EPHX. BPDE adalah senyawa yang dapat berikatan dengan DNA sehingga disebut sebagai senyawa reaktif.

Akibat sifat reaktif dari BPDE yang berikatan dengan DNA akan terbentuk DNA-Adduct. Ikatan BPDE-DNA inilah yang dapat memicu mutasi pada gen. Mutasi pada gen yang mengatur siklus sel, seperti gen P53 dan proto-onkogen Kirsten-Ras (KRAS), dapat memicu perkembangan kanker paru-paru (Moorthy et al., 2015). Sebuah studi oleh Pfeifer dan Besaratinia (2009) menunjukkan adanya mutasi pada gen proto-onkogen P53 dan KRAS pada jaringan paru-paru perokok (Pfeifer & Besaratinia, 2009).

Hanya 10-15% dari semua perokok yang mengembangkan kanker paru-paru (Reid et al., 2012). Keadaan ini membuktikan adanya interaksi antara faktor genetik dan lingkungan yang membuat seorang perokok berisiko terkena kanker paru. Banyak hipotesis menunjukkan bahwa polimorfisme gen enzim metabolisme xenobiotik dari asap rokok memengaruhi kemungkinan seseorang terkena kanker paru-paru (Toh et al., 2006). polimorfisme EPHXTyr113His mempunyai hubungan yang erat dengan kejadian kanker paru dan memiliki prognosis yang buruk pada populasi Turki. Penelitian yang sama juga di lakukan di India, ditemukan bahwa ada hubungan antara polimorfisme Tyr113His dengan kanker paru pada perokok dengan Odds Ratio 4,52 (Erkisi et al., 2010). Studi lain menunjukkan bahwa individu dengan polimorfisme gen EPHX-Tyr113His, baik secara aktif maupun pasif terpapar asap tembakau, memiliki risiko 2,9 kali lipat lebih tinggi terkena kanker paru-paru (Fathy et al., 2014)

Diantara sekian banyak polimorfisme gen EPHX, terdapat dua polimorfisme yang paling mempengaruhi aktivitas EPHX, yaitu polimorfisme gen EPHX Tyr113His dan His139Arg (Tilak et al., 2011). Polimorfisme EPHX Tyr113His

mengurangi aktivitas EPHX in vitro, sehingga mengurangi aktivasi BaP. Kadar BPDE yang berikatan dengan DNA berkurang, sehingga risiko mutasi DNA bisa berkurang (London et al., 2000). Sebuah studi oleh Gsur et al. (2003) menunjukkan bahwa perokok dengan polimorfisme gen EPHX-Tyr113His memiliki risiko lebih rendah terkena kanker paru-paru.

## TINJAUAN PUSTAKA

### Definisi Kanker Paru

Menurut Perhimpunan Dokter Paru Indonesia Kanker paru-paru adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkial, yang terutama berasal dari paru-paru. Padahal, dalam arti luas, kanker paru adalah setiap penyakit keganasan pada paru, termasuk tumor ganas yang berasal dari jaringan paru itu sendiri maupun tumor ganas yang berasal dari luar jaringan paru (tumor metastase ke paru) (Indonesia, 2006).

### Kalsifikasi Kanker Paru

Menurut WHO, klasifikasi kanker paru-paru didasarkan pada histologi sel kanker paru-paru:

- Kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK = Small Cell Carcinoma)
- Kanker Paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK = Non Small Cell Carcinoma)
- Karsinoma Sel Squamosa (KSS)
- Adenokarsinoma
- Karsinoma Sel Besar (KSB)
- Dan lain-lain (bronchoalveolar carcinoma, karsinoid, dll)

Menurut penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta, jenis histologis kanker paru yang paling banyak ditemukan pada perokok adalah adenokarsinoma, diikuti karsinoma sel skuamosa sebesar 58,1% dan 49,1% (Marleen et al., 2009).

## Cara Mendiagnosa Kanker Paru

Dokter dapat menilai penampilan pasien kanker paru berdasarkan keluhan subjektif dan objektif. Beberapa skala internasional digunakan untuk menilai tampilan ini. Di Indonesia, skala Karnofsky sering digunakan, namun skala indeks WHO juga dapat digunakan. Skala evidence ini dapat digunakan untuk memutuskan apakah kemoterapi atau radioterapi kuratif dapat diberikan atau tidak (Indonesia, 2006). Anamnesis yang rinci adalah salah satu kunci untuk diagnosis. Keluhan terkait kanker paru terdiri dari keluhan subjektif dan objektif. Dari riwayat kesehatan kita mengetahui keluhan utama dan perjalanan penyakit serta faktor lain yang seringkali dapat membantu dalam diagnosis. Gejala klinis pertama pasien adalah tanda-tanda awal penyakit. Keluhan utama yang ditemukan adalah:

- Batuk dengan atau tanpa dahak (dahak berwarna putih, bisa juga berisi nanah). Batuk merupakan keluhan tersering pada pasien kanker paru, dengan sekitar 65-75% dan lebih dari 25% kasus mengalami batuk produktif (Beckles, Spiro, Colice, & Rudd, 2003)
- Gejala batuk darah. Batuk darah dapat terjadi pada sekitar 6-35% pasien. Hampir 20-30% pasien kanker paru-paru dengan gejala batuk mengalami batuk darah
- Sesak napas Hampir 60% pasien kanker paru mengalami dispnea karena sumbatan jalan napas atau bagian parenkim paru (Beckles et al., 2003)
- Suara serak
- Sakit dada
- Sulit/nyeri menelan
- Benjolan di pangkal leher
- Pembengkakan pada wajah dan leher, terkadang disertai pembengkakan pada lengan dan nyeri hebat

Pada kelompok usia yang lebih muda, nyeri dada merupakan masalah yang paling sering terjadi, sedangkan pada kelompok yang lebih tua, batuk dan sesak napas merupakan masalah yang paling sering terjadi (Ak et al., 2007).

Gejala lain dapat terjadi karena adanya metastase di luar organ paru, seperti: B. Gejala akibat kompresi otak berat, pembesaran hati atau patah tulang. Gejala dan tanda atipikal meliputi (Indonesia, 2006):

- penurunan berat badan
- kehilangan selera makan
- Demam intermiten
- Sindrom paraneoplastik seperti osteoartropati paru hipertrofik, trombosis vena perifer, dan neuropati.

Untuk mendiagnosis kanker paru-paru, pemeriksaan fisik yang cermat dan menyeluruh harus dilakukan. Dengan bantuan pemeriksaan fisik, kelainan pada daerah dada dan trakea, pembesaran dan penyumbatan sebagian kelenjar getah bening, infiltrat dan cairan pleura dapat dideteksi.

Pemeriksaan penunjang utama untuk mendiagnosis kanker paru adalah melalui pemeriksaan radiologi. Pemeriksaan ini sangat penting dalam menentukan dimana lokasi tumor primer dan metastasis. Pemeriksaan radiologi yang dapat digunakan untuk menentukan derajat TNM. Rontgen meliputi: PA/rontgen dada lateral, *computed tomography* (CT) *chest scan*, CT tulang, skintigrafi tulang, ultrasound perut (USG), tomografi emisi positron (PET), magnetic resonance imaging (MRI) (Indonesia, 2006).

## Etiologi dan Faktor Risiko

Penyebab pasti kanker paru-paru tidak diketahui, tetapi paparan jangka panjang dan menghirup karsinogen dapat menyebabkan

kanker paru-paru pada orang dengan faktor risiko (Weitberg, 2002). Faktor risiko kanker paru dibagi menjadi yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Kelompok faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi seperti: Jenis kelamin, usia dan faktor genetik. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti paparan asap tembakau, asap tembakau lingkungan, polusi udara, karsinogen lingkungan, makanan dan penyakit paru-paru sebelumnya (Weitberg, 2002)

### **Mekanisme terjadinya Kanker paru**

Dasar berkembangnya kanker atau yang disebut karsinogenesis adalah kerusakan genetik pada sel, yang dapat diperoleh dari lingkungan atau diwariskan. Di dalam sel ada tiga gen pengatur pertumbuhan:

- Gen yang memicu pertumbuhan atau sering disebut dengan proto-onkogen. Jika gen itu bermutasi, itu menjadi onkogen
- Gen penghambat pertumbuhan (gen atau antigen penekan tumor)
- Gen pengatur apoptosis

Selain ketiga gen tersebut, ada gen lain yang sangat mempengaruhi karsinogenesis, yaitu gen yang mengatur perbaikan DNA (DNA repair gene) (Desen & Japaries, 2008). Perubahan pada DNA memiliki peranan utama untuk terjadinya kanker Paru (Hecht, 2002). Nikotin dalam rokok menimbulkan sifat adiksi sehingga menyebabkan keinginan untuk merokok (Fathy, Hamed, Youssif, Fawzy, & Ashour, 2014). Akibatnya timbul paparan kronis dari karsinogen. Karsinogen akan diaktifkan secara metabolik didalam sel, produk antara metabolik tersebut berikatan dengan DNA membentuk *DNA adduct*. *DNA adduct* dapat diperbaiki kembali oleh enzim seluler sehingga akan menjadi bentuk normal. Apabila perubahan tersebut terus

berlangsung sampai ke replikasi DNA, maka akan terjadi kesalahan dalam pengkodean DNA dan cenderung menjadi mutasi yang permanen (Hecht, 2002). Namun sel-sel dengan DNA yang rusak tersebut dapat dilisiskan dengan cara apoptosis. Akan tetapi jika mutasi tersebut terjadi pada gen-gen yang berperan penting dalam pertumbuhan dan apoptosis seperti RAS, MYC, P53 maka akan mengganggu kontrol pertumbuhan sel dan apoptosis (Piccardo, Stella, & Valerio, 2010).

### **Merokok sebagai Faktor Risiko Kanker Paru**

Merokok merupakan faktor risiko yang berperan sangat penting dalam perkembangan kanker paru. Paparan asap rokok dalam jangka panjang menyebabkan kanker paru-paru pada sekitar 80-90 % (Reid et al., 2012). Ada sekitar 4.000 senyawa kimia dalam rokok yang dapat dipaparkan lewat asapnya. Paru-paru menjadi organ untuk tempat pertukaran zat-zat yang terkandung dalam asap rokok yang terinhalasi sehingga menyebabkan 90% kanker paru oleh karena merokok (Jemal et al., 2011)

Asap tembakau yang dihasilkan selama merokok terdiri dari senyawa-senyawa kimia baik berupa gas maupun partikel yang terdispersi di dalamnya. Sebagian besar senyawa ini beracun bagi sel-sel tubuh manusia (LaDou & Harrison, 2007)

Dari 4.000 senyawa kimia yang ditemukan dalam rokok, terdapat 60 karsinogen yang diketahui. Senyawa yang paling karsinogenik adalah PAH, N-nitrosamin dan senyawa amina aromatik. Jumlah senyawa-senyawa ini ditemukan sekitar 5-500 ng per batang. Jumlah zat tersebut per batangnya cukup kecil, namun bila terakumulasi dalam waktu lama, menjadi sangat banyak (Hecht, 2002).

PAH dapat didefinisikan sebagai suatu kelompok senyawa kimia yang memiliki dua atau lebih cincin benzena yang terdapat didalamnya tetapi tidak bersifat heteroatom dan merupakan suatu zat karsinogen kuat (Hecht, 2002). Paparan senyawa PAH melalui inhalasi dapat meningkatkan risiko terkena kanker paru-paru (Osgood et al., 2013). Satu gram tembakau mengandung lebih dari 100 ng senyawa PAH, terlepas dari merek rokoknya, sekitar 0,26 µg BaP dihirup dalam setiap bungkus rokok yang dihisap (Piccardo et al., 2010)

PAH akan dimetabolisme oleh enzim *Cyp* dan enzim metabolisme lainnya menjadi fenol, katekoldan quinone yang akan menghasilkan suatu bentuk epoxide diol, kation radikal atau bentuk quinon yang reaktif yang akan bereaksi dengan DNA sehingga menghasilkan DNA *adduct*. Quinon akan bereaksi dengan gugus N-7 dari basa guanin dan N-3 dari basa adenin pada DNA (Li, Fu, & Hong, 2013)

### ***Microsomal epoxide hydrolase (EPHX1)***

Oesch pertama kali mengisolasi EPHX1 dari jaringan hati manusia pada tahun 1974. EPHX1 diekspresikan di hampir semua jaringan, tetapi tingkat tertinggi ditemukan di hati, gonad, ginjal, dan sel epitel bronkial. Lima kelas EPHX telah diidentifikasi, tetapi kelas terpenting yang berperan dalam metabolisme xenobiotik dengan beberapa substrat spesifik adalah EPHX1. Ada dua jenis EPHX1 pada manusia, yaitu EPHX mikrosomal dan EPHX larut. Enzim ditemukan dalam retikulum endoplasma sel, oleh karena itu enzim ini disebut sebagai hidrolase epoksida mikrosomal (Erkisi et al., 2010).

Gen yang mengkodekan EPHX1 berada pada kromosom 1 (1q42.12), yang terdiri dari 9 ekson dengan ukuran 35 kb yang akan mentranslasikan 455 asam amino.

EPHX1 mengkatalisis reaksi hidrolisis senyawa epoksida reaktif menjadi bentuk senyawa transdihidrodiol. Epoksida reaktif ini adalah suatu senyawa kimia yang sangat reaktif yang bersifat tidak stabil didalam air. Epoksida reaktif dapat berasal dari oksidasi metabolisme xenobiotik dan senyawa kimia endogen yang berasal dari metabolisme enzim CYP450 monooksigenase. Metabolit epoksida ini bersifat mutagenik dan karsinogenik. Melalui reaksi hidrolisis yang di katalisator oleh EPHX1, metabolit epoksida menjadi lebih stabil dan tidak reaktif (Pinarbasi, Silig, & Pinarbasi, 2010).

Fungsi pertama EPHX1 yang telah diketahui adalah detoksifikasi epoksida yang bersifat genotoksik. Epoksida adalah suatu bentuk eter siklik dengan cincin yang memiliki tiga anggota. Struktur dasarnya terdiri dari satu atom oksigen yang diikat pada dua atom karbon yang berdekatan yang berasal dari hidrokarbon. Tegangan dari cincin dengan tiga anggota ini yang menyebabkan senyawa ini lebih reaktif dibandingkan dengan eter asiklik. Epoksida dapat diperoleh dari hasil metabolisme senyawa aromatik atau alkena oleh enzim metabolisme xenobiotik CYP 450 atau masuk ke dalam tubuh melalui polusi lingkungan seperti asap rokok. Epoksida tersebut merupakan senyawa elektropilik yang cukup reaktif yang secara kimia dapat menyerang struktur elektron pada asam nukleat sehingga menyebabkan terjadinya DNA *adduct*. DNA *adduct* akan menyebabkan terjadinya mutasi gen dan jika terjadi pada gen penekan tumor atau protoonkogen, dapat mengawali terbentuknya tumor (Arand, Cronin, Adamska, & Oesch, 2005). Enzim ini memiliki banyak substrat yang spesifik, yang ketika dihidrolisis menghasilkan hasil akhir senyawa kimia reaktif yang genotoksik. Salah satu hasil metabolit yang

banyak diketahui adalah BPDE yang merupakan hasil akhir dari hidrolisa PAH (El-Sherbeni & El-Kadi, 2014).

### EPHX dan Kanker Paru

Pada daerah koding dari gen EPHX1 terdapat polimorfisme pada ekson 3, dimana basa nukleotida T berubah menjadi C sehingga menyebabkan perubahan asam amino Tyrosin menjadi Histidin pada kodon ke 113. Akibat dari terjadinya perubahan asam amino ini terjadi penurunan aktifitas EPHX 40-50% secara invitro.

Penelitian tentang polimorfisme EPHX1 Tyr113His telah banyak dilakukan diberbagai negara (Park, Schantz, & Lazarus, 2003). Penelitian tentang polimorfisme EPHX1 Tyr113His telah banyak dilakukan diberbagai negara. Pada tahun 2014, Fathy et al melakukan riset pada populasi Turki dan menyatakan bahwa polimorfisme EPHX1 Tyr113His meningkatkan risiko terjadinya kanker paru sebanyak 2,9 kali pada perokok (Fathy et al., 2014).

Hal yang serupa juga ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan oleh Erkisi pada tahun 2010 dan Tilak pada tahun 2012, individu dengan genotipe yang membawa alel His113 pada gen EPHX secara signifikan meningkatkan risiko kanker paru (Erkisi et al., 2010). Adanya interaksi antara lingkungan dengan individu dengan genotipe His113His akan meningkatkan risiko kanker paru sampai 4,52 kali pada perokok.

Dari penelitian ini menunjukkan bahwa polimorfisme EPHX pada exon 3 menyebabkan detoksifikasi dari senyawa kimia asap rokok yang karsinogenik menurun sehingga banyak terbentuk senyawa yang mutagenik dan mengawali terjadinya kanker paru (Erkisi et al., 2010).

### KESIMPULAN

Kanker Paru dapat disebabkan oleh banyak faktor. Faktor risiko terbesar yang dapat menyebabkan kanker paru adalah merokok. Asap rokok yang ditimbulkan dari pembakaran rokok mengandung kira kira lebih dari 4000 senyawa kimia. Namun tidak semua perokok yang akan berkembang menjadi kanker paru. Hal ini menunjukkan bahwa ada peran genetik yang memiliki kecenderungan menderita kanker paru. Salah satu variasi genetik yang diduga memiliki peran terhadap l=kejadian ini adalah polimorfisme gen enzim EPHX, Namun dari beberapa penelitian menyatakan hanya beberapa ras tertentu saja yang terbukti memiliki hubungan dengan kejadian kanker paru yang merokok.

### DAFTAR PUSTAKA

- Ak, G., Metintas, M., Metintas, S., Yildirim, H., Erginel, S., & Alatas, F. (2007). Lung cancer in individuals less than 50 years of age. *Lung, 185*(5), 279–286.
- Arand, M., Cronin, A., Adamska, M., & Oesch, F. (2005). Epoxide hydrolases: structure, function, mechanism, and assay. *Methods in Enzymology, 400*, 569–588.
- Beckles, M. A., Spiro, S. G., Colice, G. L., & Rudd, R. M. (2003). Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest, 123*(1), 97S-104S.
- Desen, W., & Japaries, W. (2008). Buku ajar onkologi klinis. *Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 96*.
- El-Sherbeni, A. A., & El-Kadi, A. O. S. (2014). The role of epoxide hydrolases in health and disease. *Archives of Toxicology, 88*(11), 2013–2032.
- Erkisi, Z., Yaylim-Eraltan, I., Turna, A., Görmüs, U., Camlica, H., & Isbir, T. (2010). Polymorphisms in the microsomal epoxide hydrolase gene: role in lung cancer susceptibility and

- prognosis. *Tumori Journal*, 96(5), 756–763.
- Fathy, M., Hamed, M., Youssif, O., Fawzy, N., & Ashour, W. (2014). Association between environmental tobacco smoke exposure and lung cancer susceptibility: modification by antioxidant enzyme genetic polymorphisms. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 18(1), 55–62.
- Hecht, S. S. (2002). Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *The Lancet Oncology*, 3(8), 461–469.
- Indonesia, P. D. P. (2006). Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan Di Indonesia. Jakarta: FKUI.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(2), 69–90.
- LaDou, J., & Harrison, R. (2007). *Current occupational & environmental medicine*. McGraw-Hill New York.
- Li, H., Fu, W., & Hong, Z. (2013). Microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms and risk of chronic obstructive pulmonary disease: A comprehensive meta-analysis. *Oncology Letters*, 5(3), 1022–1030.
- Marleen, F. S., Syahrudin, E., Hudoyo, A., Endarjo, S., Hidayat, H., & Suzanna, E. (2009). Ekspresi protein Bcl-2 pada sediaan blok parafin jaringan kanker paru. *Jurnal Respiriologi Indonesia*, 29(4), 1–14.
- Osgood, R. S., Upham, B. L., Hill III, T., Helms, K. L., Velmurugan, K., Babica, P., & Bauer, A. K. (2013). Polycyclic aromatic hydrocarbon-induced signaling events relevant to inflammation and tumorigenesis in lung cells are dependent on molecular structure. *PloS One*, 8(6), e65150.
- Park, J. Y., Schantz, S. P., & Lazarus, P. (2003). Epoxide hydrolase genotype and orolaryngeal cancer risk: interaction with GSTM1 genotype. *Oral Oncology*, 39(5), 483–490.
- Piccardo, M. T., Stella, A., & Valerio, F. (2010). Is the smokers exposure to environmental tobacco smoke negligible? *Environmental Health*, 9(1), 1–4.
- Pinarbasi, H., Silig, Y., & Pinarbasi, E. (2010). Microsomal epoxide hydrolase polymorphisms. *Molecular Medicine Reports*, 3(4), 723–727.
- Reid, B. C., Ghazarian, A. A., DeMarini, D. M., Sapkota, A., Jack, D., Lan, Q., ... Birnbaum, L. S. (2012). Research opportunities for cancer associated with indoor air pollution from solid-fuel combustion. *Environmental Health Perspectives*, 120(11), 1495–1498.
- Weitberg, A. B. (2002). *Cancer of the Lung: From Molecular Biology to Treatment Guidelines*. Springer.