

616.9946
DAR
l e1

LIMFOMA MALIGNA NON HODGKIN'S

Perbandingan Hasil Terapi Penderita Yang Diterapi Regimen
BACOP dan Alfa Interferon dengan regimen BACOP
Di Bagian Bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang
Periode 1995 – 1996



Dr. BESUT DARYANTO

Pembimbing :

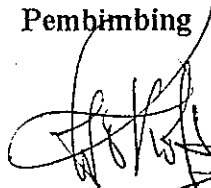
Dr. DJOKO HANDOJO, Sp. B. Onk.

**BAGIAN ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
1999**

TULISAN INI TELAH SELESAI DIPERIKSA DAN DIKOREKSI

Semarang, Pebruari 1999

Pembimbing



Dr. Djoko Handoyo, Sp.B. Onk
NIP. 130 675 341

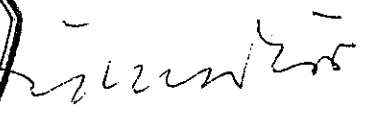
Menyetujui

Ketua Program Studi Ilmu Bedah

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Semarang




Dr. Sidharta Darsojono, SpBU
NIP. 130 757 421

KATA PENGANTAR

Tulisan akhir dengan judul "LIMFOMA MALIGNA NON HODGKIN'S" (Perbandingan Hasil Terapi Penderita Yang Diterapi Regimen BACOP dan Alfa Interferon dengan Regimen BACOP di Bagian Bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang Periode 1995-1996) merupakan syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Tanpa bantuan dan dorongan dari para guru, teman dan keluarga, penulis yakin tulisan akhir ini akan pernah terwujud.

Oleh karena itu, perkenankanlah penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tulus kepada :

- Prof. Dr. H. Heyder bin Heyder (Alm.), guru besar Ilmu Bedah dan sesepuh kami yang selalu memberi nasehat, menanamkan rasa tanggung jawab dengan penuh kebijaksanaan yang sangat berguna bagi penulis sebagai bekal dalam menghadapi tugas yang akan datang.
- Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang ,yang telah menerima dan memberi kesempatan serta fasilitas kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Ilmu Bedah.
- Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang beserta staf, yang telah memberikan kesempatan, fasilitas dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.
- Dr. H. Abdul Wahab FICS, SpBO, Ketua Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Kepala SMF Bedah RSUP. Dr. Kariadi Semarang, atas segala jerih payah dalam mendidik, membimbing dan menanamkan rasa disiplin yang tinggi serta atas segala kesempatan, fasilitas dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.
- Dr. Sidharta Darsojono, SpBU, Ketua Program Studi Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang atas segala petunjuk dan bimbingan selama penulis menjalani pendidikan.

- Dr. R. Saleh Mangunsudirdjo FICS, SpBO, yang telah menerima, mendidik, membimbing dan menanamkan rasa tanggung jawab dengan penuh kebijaksanaan yang sangat bermanfaat bagi penulis sebagai bekal dalam menghadapi tugas yang akan datang.
- Dr. Djoko Handjojo, Sp.B.Onk yang telah memberikan bimbingan, petunjuk dan koreksi dalam penyelesaian tulisan akhir ini.
- Para guru Ilmu Bedah yang penulis hormati yaitu : Dr. Rudi Yuwana SpBU, Dr. H. Rifki Muslim SpBU, Dr. Sidharta Darsojono SpBU, Dr. Ardy Santosa SpBU, Dr. F. Sutoko SpBP, Dr. Karsono Mertowidjojo SpBP, Prof. DR.Dr.H.A. Faik Heyder SpBTV, Dr. Sahal Fatah F. SpBTV, Dr. Andy Maleachi SpBD, Dr. Darsito SpBD, Prof. DR. Dr. I .Riwanto SpBD, Dr. Johnny Syoeib SpBD, Dr. M. Mulyono SpBD, Dr. R. Saleh Mangunsudirdjo FICS SpBO, Dr. H.Abdul Wahab FICS SpBO, Dr. Bambang Sutedjo FICS SpBO, Dr. Yulianto Suwardi SpBA, Dr. Djoko Handjojo SpB Onk, Dr. H. Subianto SpB Onk, Dr. Artisto Putro SpB Onk, Dr. H. Amanullah SpBS, Dr. Gunadi K SpBS, DR. Dr. Zaenal Muttaqien SpBS, Dr. Ery BPS Andar SpBS; atas segala curahan ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama penulis menjalani pendidikan.
- Rekan-rekan mahasiswa PPDSI Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, atas segala kerjasama, bantuan dan kebersamaannya dalam segala suka dan duka selama pendidikan.
- Dr. Suhartono MS, yang telah membantu dalam penyelesaian tulisan akhir ini.
- Paramedis dan semua fihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tulisan akhir ini.
- Ayahanda Widji dan R. Soeroto Hadiwidjoyo (Almarhum), Ibunda Hj. Siti Aminah, orang tua tercinta yang dengan penuh kasih sayang dan pengorbanan telah mengasuh, membesarkan, mendidik dan menanamkan rasa disiplin serta tanggung jawab, dengan segala hormat dan terima kasih, sujud dan bakti penulis sampaikan dengan setulus-tulusnya.

- Bapak Djoemiran dan Ibu Supini, mertua yang penulis hormati yang dengan penuh perhatian memberikan dorongan semangat, moril maupun materiil, juga dengan segala hormat dan terima kasih, sujud dan bakti penulis sampaikan dengan setulus-tulusnya.
- Dr. Heri Marwati, istriku dan Ilham Rachmat Setiawan anakku tersayang serta segenap keluarga yang dengan tabah dan sabar mendampingi, memberikan dorongan dan semangat serta pengorbanan selama penulis menjalani pendidikan.
- Semua fihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah membantu dalam penyelesaian tulisan akhir ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan balasan yang sesuai dengan amal bakti dan kebaikan beliau semua.

Amien.

Semarang, Pebruari 1999

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar isi	vi
Daftar Tabel	viii
BAB I : PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA	5
BAB III : KERANGKA TEORI	17
BAB IV : HIPOTESIS	18
BAB V : METODE PENELITIAN	19
A. Desain	19
B. Tempat dan Waktu	19
C. Subyek Penelitian	19
D. Besar Sampel	20
E. Alur Penelitian	21
F. Cara Kerja	22
G. Operasionalisasi Variabel	23
H. Analisa Data	24
BAB VI : HASIL PENELITIAN	25
BAB VII : PEMBAHASAN.....	34
BAB VIII : KESIMPULAN DAN SARAN	36
DAFTAR PUSTAKA	37

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

1. Tabel 1. Hasil penelitian terapi LNH dengan regiment COPA dan I-COPA
2. Tabel 2. Hasil penelitian terapi LNH dengan regiment CHVP dan I-CHVP.....
3. Tabel 3. Histopatologi LNH
4. Tabel 4. Stadium LNH
5. Gambar 1 Bagan tempat kerja obat anti kanker dalam siklus sel
6. Gambar 2 Mekanisme kerja obat anti kanker (dari Karkoff) dikutip dari UICC Manual of Clinical Oncology
7. Tabel 5. Distribusi frekuensi karakteristik penderita LNH di Bagian Bedah ..
8. Tabel 6. Analisis kesintasan penderita LNH yang diberi pengobatan dengan regimen sitostatika Bacop di Bagian Bedah
9. Tabel 7. Analisis kesintasan penderita LNH yang diberi pengobatan dengan regimen sitostatika Bacop dan Interferon di Bagian Bedah
10. Tabel 8. Hasil uji hipotesis perbedaan ABH penderita LNH yang diterapi menggunakan regimen Bacop dengan penderita LNH yang diterapi menggunakan regimen Bacop + Interferon di Bagian Bedah
11. Gambar 3 Kurva analisis kesintasan penderita LNH yang diterapi dengan BACOP + Interferon di Bagian Bedah
12. Tabel 9. Beberapa faktor yang berhubungan dengan ABH Penderita LNH di Bagian Bedah
13. Tabel 10. Hubungan antara jenis terapi dengan ABH Penderita LNH di Bagian Bedah

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Linfoma Maligna Non Hodgkin's (LNH) adalah suatu keganasan primer jaringan limfoid yang bersifat padat, dan sering mengenai kelenjar limfe perifer. Semua organ yang mengandung jaringan limfoid, dapat menjadi tempat untuk timbulnya keganasan tersebut.(1)

Terapi LNH tergantung pada stadium penyakit dan derajat keganasan. Terapi pilihan pada LNH stadium III dan IV adalah sitostatika (2,3,4,5,6,7,8). Terdapat berbagai regimen sitostatika kombinasi pada terapi LNH, tetapi regimen standard yang sampai saat ini banyak dipakai oleh Cancer Center adalah CHOP (Cyclo- phosphamida, Adriamicyn, Oncovin, Prednison) dan BACOP (Bleomicyn, Adriamicyn, Cyclophosphamida, Prednison) (9,10,11,12).

Eastern Cooperative Oncology Group (1984) melakukan penelitian secara randomized control trial terhadap penderita LNH Stadium III dan IV yang diterapi dengan regimen BACOP dan CHOP dengan hasil Complete Respons (CR) 56% : 51% .

Akhir-akhir ini banyak peneliti memakai alfa interferon ataupun kombinasi regimen sitostatika dengan alfa interferon (I) untuk terapi LNH low grade stadium III dan IV.

Dikatakan alfa interferon mempunyai efek sinergistik terhadap berbagai jenis sitostatika dan dapat mensupresi terjadinya pertumbuhan ulang dari suatu tumor. (13,14,15,16,17,18)

Ludwig (1987) membandingkan terapi kombinasi antara alfa interferon dengan sitostatika VMCF (Vincristine, Melphalan, Cyclophosphamide dan Prednison) dengan VMCF. Rata-rata respon I-VMCF 71% dan VMCF 67%.

ECOG Study 1996 (European Co-operative Oncology Group) melakukan suatu penelitian terhadap penderita LNH Low Grade Stadium III dengan regimen COPA (Cyclophosphamide, Oncovin, Prednison dan Adryamicin) dan regiment I-COPA sebagaimana pada tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1.

Regiment	Jml Pend.	DFS (2Y)	OAS (2Y)	TF
COPA	127	46 %	79 %	61
I-COPA	122	71 %	87 %	38
P		S	TS	S

Ket :

DFS : Disease Free Survival

OAS : Overall Survival

TF : Treatment failure

S : Significan

TS : Tidak Significan

GELF STUDY 1996 (Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires) melakukan suatu penelitian terhadap penderita LNH Low Grade Stadium III dengan regimen CHVP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Teniposide dan Prednison) dan regimen I-CHVP sebagaimana pada tabel 2 berikut ini.

Tabel 2.

Regiment	MFS (Bln)	MAS (Bln)	ORR (%)	TWiST (Bln)
CHVP	18,6	61,1	69	24,4
I-CHVP	34,1	83,1	85	33,7
P	S	S	S	TS

Ket : MFS : Median Event Free Survival
MAS : Median Actuarial Survival
TWiST : Time Without Simptom And Toxicity
ORR : Overall Respon Rate

Di bagian bedah RSUP Dr Kariadi Semarang sejak Januari 1995 mulai memakai regimen BACOP dengan atau tanpa alfa interferon untuk terapi LNH low dan intermediate grade stadium III dan IV.

Alfa interferon yang diberikan 3-5 juta unit 3x seminggu selama 18 minggu. Bagaimana hasil dari terapi ini terhadap penderita LNH dari kedua kelompok tersebut diatas ?, untuk itu dilakukan penelitian mengenai hasil terapi penderita LNH low dan intermediate grade stadium III dan IV. yang diterapi regimen BACOP dibandingkan dengan regimen BACOP dan alfa interferon.

B. Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang masalah tersebut diatas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

Apakah penggunaan terapi kombinasi antara regimen BACOP dan alfa interferon memberikan hasil terapi yang lebih baik dibandingkan dengan regimen BACOP pada penderita LNH low dan intermediate grade stadium III dan IV ?

C. Tujuan Dan Manfaat Penelitian

Tujuan penelitian :

Untuk mengetahui hasil terapi penderita LNH low dan intermediate grade stadium III dan IV yang diterapi dengan regimen BACOP dibandingkan regimen BACOP dan alfa interferon di bagian bedah RSUP Dr Kariadi Semarang periode Januari 1995 sampai dengan Desember 1996.

Manfaat penelitian :

1. Dengan mengetahui hasil terapi penderita LNH low dan intermediate grade stadium III dan IV di bagian bedah RSUP Dr Kariadi periode Januari 1995 s/d Desember 1996, dapat dipergunakan dalam pengelolaan penderita.
2. Apabila penderita LNH low dan intermediate grade stadium III dan IV yang di terapi dengan regimen BACOP dan alfa interferon memberikan hasil terapi yang lebih baik dibandingkan dengan yang di terapi dengan regimen sitostatika BACOP, maka hal ini dapat dipakai sebagai standard pengobatan di RSUP Dr Kariadi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

DISTRIBUSI UMUR

Callender mengatakan LNH jarang dijumpai pada umur kurang dari 40 tahun dan mencapai puncaknya pada umur 60 sampai 70 tahun. Di Indonesia, Sibero FPT di Medan mendapatkan frekuensi terbanyak untuk LNH pada umur 40-50 tahun.(2,4,19,20)

DISTRIBUSI JENIS KELAMIN

Penderita LNH pria mempunyai perbandingan 1 - 3 dibanding 1 terhadap wanita. Di Indonesia Sibero FPT di Medan mendapatkan perbandingan antara pria dan wanita 1,7 dibanding 1.(2,4,19,21)

KLASIFIKASI HISTOPATOLOGI

Klasifikasi histopatologi LNH yang sering dipergunakan adalah perumusan menurut Working Formulation dan Rappaport.(2,4,5,24)

Tabel 3. Histopatologi LNH

Working formulation	Rappaport equivalents
Low grade	
Small lymphocytic	Diffuse, lymphocytic, well differentiated
Follicular, predominantly small cleaved cell	Nodular, lymphocytic, poorly differentiated
Follicular, mixed, small cleaved and large cell	Nodular, mixed, lymphocytic, and histiocytic

Intermediate grade

Follicular, predominantly large cell	Nodular histiocytic
Diffuse, small cleaved cell	Diffuse, lymphocytic, poorly differentiated
Diffuse, mixed, small cleaved and large cell	Diffuse, mixed, lymphocytic and histiocytic
Diffuse, large cell	Diffuse histiocytic

High grade

Large cell, immunoblastic	Diffuse histiocytic
Lymphoblastic	Lymphoblastic
Small non-cleaved cell	Diffuse, undifferentiated, Burkitt and non-Burkitt

STADIUM KLINIS

Penentuan stadium merupakan salah satu pola penting dalam manajemen LNH, bertujuan untuk mengetahui status penyakit dan memilih pengobatan yang sesuai serta memudahkan evaluasi hasil terapi dari satu sentrum pengobatan ke sentrum pengobatan lain. Stadium LNH yang populer di digunakan adalah klasifikasi menurut Ann Arbor yang disepakati 1971.(2,4,5,24,25)

Tabel 4.

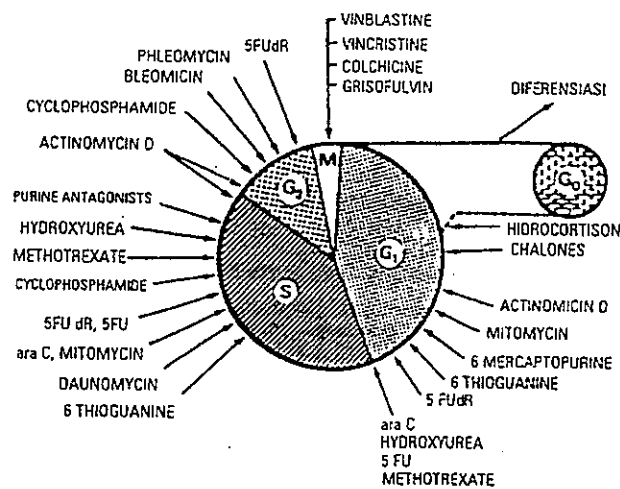
Stadium	Interpretasi
I.	Terserang satu KGB (Kelenjar Getah Bening) pada daerah tertentu (I) atau extra limfatik (E)
II.	Terserang lebih dari satu KGB di daerah di atas diafragma (II) atau terserang extra limfatik dan lebih satu KGB di atas diafragma (IIE)
III.	Terserang KGB diatas dan dibawah diafragma (III) atau disertai limfoma pada extra limfatik (III E), spleen (III S) atau ke duanya (III SE)
IV.	Tumor tersebar menyeluruh pada organ extra limfatik dengan satu atau tanpa terlibat KGB

SITOSTATIKA

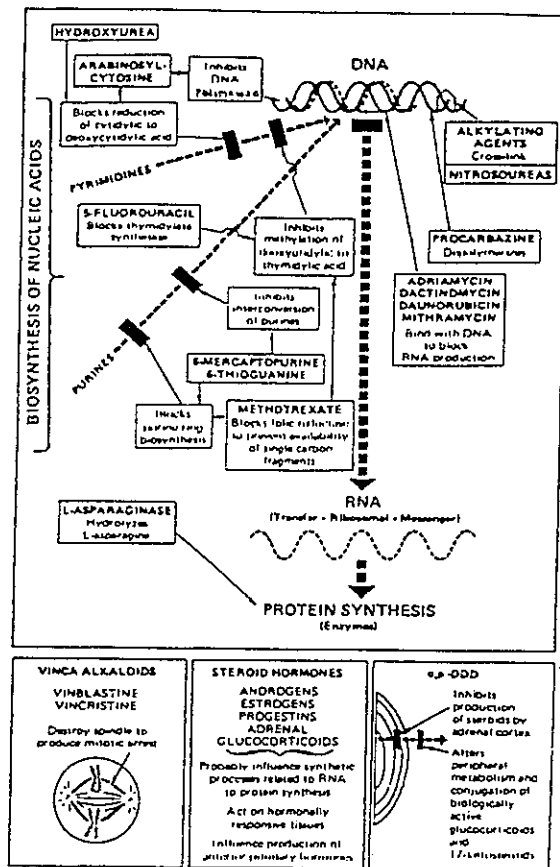
Sitostatika adalah golongan obat-obatan yang dapat menghambat pertumbuhan kanker atau sel kanker.

Tempat Kerja Obat Anti Kanker (26,27,28).

- Semua siklus/cell cycle non spesifik
- Siklus pertumbuhan tertentu pada semua fasa/cell cycle non phase spesifik
- Siklus pertumbuhan tertentu pada fase tertentu/cell cycle phase spesifik



Gambar 1. Tempat kerja obat anti kanker dalam siklus sel



Gambar 2. Mekanisme kerja obat anti kanker (dari Karkoff) dikutip dari UICC Manual of Clinical Oncology, 1987

Indikasi Khemoterapi

1. Menyembuhkan kanker
2. Memperpanjang hidup dan remisi
3. Memperpanjang interval bebas kanker
4. Menghentikan progresi kanker
5. Paliasi simptom
6. Mengecilkan volume kanker
7. Menghilangkan gejala paraneoplasma

BLEOMYCIN (Blenoxane)

1. Indikasi : Digunakan untuk terapi tunggal atau kombinasi dengan obat-obat lainnya : Limfoma Maligna, Squamous cell carcinoma kepala dan leher, cervix uteri dan penis, Carcinoma testis

2. Farmakhologi

a. Mekanisme : Blemomycin bekerja pada fase spesifik siklus cell G2 juga aktif pada fase G1 lambat S dan M.

b. Metabolisme : Mengalami degradasi pada semua jaringan kecuali paru dan kulit.

c. Ekskresi : Obat bebas dan produk metabolisme di ekskresi ke dalam urine.

3. Toksisitas dan Efek Samping

Pada dosis terbatas dapat mengakibatkan reaksi menggigil dan demam tetapi dapat reversibel. Bleomycin dapat menyebabkan fibrosis paru, pneumonitis dengan dispnu , batuk kering. Juga dapat mengakibatkan mual, muntah, penurunan nafsu makan dan myelosupresi ringan yang reversibel.

4. Cara Pemberian dan Dosis.

Dosis 10 – 15 unit/mm² IM atau IV sekali atau 2 kali dalam seminggu dengan dosis total 300 – 400 unit atau 15 – 30 unit per hari selama 4 hari dengan infus terus menerus atau 60 – 120 unit dicampur ke dalam 100 ml normal saline untuk terapi intracavitas.

ADRIAMYCIN (Doxorubicin, hidroxyldaunorubicin)

1. Indikasi : Efektif untuk tumor yang besar, yang biasanya di kombinasi dengan regimen kemoterapi yang lain : Carcinoma payudara dan endometrial, Small cell

carcinoma paru, Tumor dari gaster hepar dan traktus biliaris, Tumor buli dan prostat, Tumor tiroid, Neuroblastoma, Wilms tumor, Sarcoma, Limfoma Maligna

2. Farmakologi

a. Mekanisme : Adriamicin bekerja pada siklus cell fase nonspesifik

b. Metabolisme : Dimetabolisir dengan cepat oleh hati

c. Eksresi : Metabolik dan obat bebas di eksresi ke dalam bile

2. Toksisitas dan Efek Samping

Dapat menyebabkan myelosupresi, kardiomyopati, myokardial toksisitas, alopecia, mual muntah, stomatitis. Bila terjadi ekstrasfasasi dari adriamicin dapat mengakibatkan suatu ulserasi dan nekrosis yang berat.

3. Cara Pemberian dan Dosis

Dosis diturunkan 25 % bila terdapat peningkatan SGOT atau alkali pospatase, dosis diturunkan sampai 50 % bila didapatkan kadar bilirubin serum 1,5 – 3,0 mg / dl.

Dosis diturunkan sampai 75 % bila kadar bilirubin serum lebih dari 3,0 ml/dl.

Untuk regiment kombinasi diberikan 25 – 50 mg /m² IP setiap 3 – 4 minggu, untuk terapi mingguan diberikan 20 mg / m² IP.

CYCLOPHOSPAMIDE

1. Indikasi : Digunakan untuk terapi tunggal atau bersama dengan obat yang lain : tumor payudara, tumor ovarium dan cervix, tumor paru, Limfoma Maligna, Multiple Myeloma.

2. Farmokologi :

a. Mekanisme : cyclophospamide bekerja pada siklus cell fase non spesifik, menghambat sintesa DNA.

b. Metabolisme : Cyclophosphamide merupakan preparat anti neoplastik yang memiliki efek peng-alkil. Bahan aktifnya adalah : Betachlordethyl yang berikatan dengan suatu gugusan dari siklus fosfamid. Senyawa ini bersifat tidak aktif, namun enzim fosfamidase yang terdapat dalam kadar tinggi pada jaringan neoplastik meningkatkan metabolisme cyclophosphamide menjadi bentuk aktif.

c. Ekskresi : Metabolik aktif di ekskresi melalui urine.

3. Toksisitas dan Efek Samping

Mual muntah, alopecia, disfungsi hati, ulserasi mulut, haematological toxicity, urinary toxicity, cardiac toxicity, Immuno toxicity, Kehamilan dan menyusui, carcinogenesis, mutagenesis dan gangguan pada sistem reproduksi, adrenalectomy toxicity, wound healing, hyperpigmentation.

4. Dosis dan Cara Pemberian

Dosis rendah : 80 – 240 mg / m² (2 – 6 ml/kg) iv sebagai dosis tunggal setiap minggu. Dosis sedang : 400 – 600 mg/m² (10 – 15 mg/kg) iv sebagai dosis tunggal setiap minggu. Dosis tinggi : 800 – 1600 mg / m² (20 – 40 mg/kg) iv sebagai dosis tunggal setiap minggu.

ONCOVIN (vincristine sulfate / Krebin)

1. Indikasi : breast cancer, cervic cancer, lung cancer, hod gkin's diseases, non hodgkin's lymphoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, ewing sarcoma, wilm's tumor, mycosis fungoides.

2. Farmakologi :

- a. Mekanisme : oncovin bekerja pada siklus cell G₂, M interfase, fase spesifik dengan mengmabhat sintesa RNA. Tampaknya vincristine mengikat/ kristalisasi microtubular protein dari mitotic spindle pada proses petaphases sel kanker. Karena itu akan menghambat polimerisasi yang menyebabkan metafase tidak berlanjut.
- b. Metabolisme : Didegradasi dalam bentuk aktif di hepar.
- c. Ekskresi : Kebanyakan di ekskresi lewat empedu

3. Toksisitas dan Efek Samping

Peripheral Neuropaty, Alopecia, Nausea, vomitus, diare, stomatitis dan oral ulcerasi, demam, kelumpuhan.

4. Dosis dan Cara Pemberian

Anak-anak 1,5 – 2,0 mg/m² BSA dewasa 0,4 – 1,4 perlu dipertimbangkan perubahan dosis pada orang tua yang sedang menderita kasus neurology, gangguan hepar dan ikterus.

HORMONAL TERAPI

Cara kerja hormon terhadap sel kanker belum jelas, mungkin terletak pada pengaturan atau koordinasi pertumbuhan dan diferensiasi sel. Dalam kondisi tertentu ada hormon yang menghambat atau mendorong pertumbuhan sel dengan meng- hambat atau mendorong sel-sel mengadakan mitose dan atau diferensiasi. (26,28)

Indikasi hormonal terapi

- a. Terapi kuratif : sebagai terapi kuratif hormon diberikan dalam kombinasi dengan khemoterapi pada kanker hemopoetic dan limfopoetic. Misalnya : Limfoma Maligna.
- b. Terapi paliatif : sebagai terapi paliatif hormonal terapi diberikan pada kanker lanjut yang telah mengadakan diseminasi.

Cara pemberian hormonal terapi

- a. Menambah hormon (Additive)
Limfoma Maligna : Kortikosteroid
- b. Memberikan anti hormon (antagonist)
- c. Menghilangkan sumber hormon dalam tubuh (ablative) :
 - operasi
 - radiasi pada organ produsen hormon
- d. Menekan produksi hormon (supresive)

IMMUNOTERAPI

Immunoterapi adalah terapi untuk menaikkan kekebalan tubuh terhadap kanker. Pada penderita kanker kekebalan alamiahnya tertekan sehingga pada saat kanker itu manifest klinik, kemampuan tubuh untuk membunuh sel-sel kanker telah dilampaui. (26,28)

Indikasi Immunoterapi

Indikasi yang tegas pemberian immunoterapi kanker belum jelas. Umumnya immunoterapi diberikan sebagai terapi tambahan untuk :

- a. Menaikkan daya tahan tubuh.
- b. Mendorong maturasi atau diferensiasi sel.
- c. Menghambat pertumbuhan sel kanker.

Macam-macam Immunoterapi

- a. Immunoterapi non spesifik
- b. Immunoterapi spesifik
- c. Immunoterapi adoptif

Immunoterapi adoptif menggunakan sitokine yaitu protein yang diproduksi oleh sel-sel imun, yang dapat mengaktifkan sel-sel imun itu sendiri seperti LAK (Lymphokine Activated Killer), makrophage.

Sitokine yang digunakan dalam immunoterapi :

1. Interleukin
2. Interferon

Interferon adalah suatu protein yang dihasilkan oleh sel-sel imun. Interferon dapat bekerja sebagai anti-virus, immunomodulasi yaitu memperbaiki sistim imun dan anti proliferasi. Kini interferon telah dapat dibuat dengan teknik DNA rekombinant. Ada tiga macam interferon yaitu interferon alfa, beta, gamma. Interferon alfa adalah yang paling dikenal, terutama alfa-2 yang sangat aktif terhadap leukemia, limfoma, kaposi sarkoma, mikosis fungoides dan kanker ovarium.

ALFA INTERFERON (α IFN)

1. Komposisi : Alfa interferon adalah suatu protein yang mengandung 165 asam amino dengan berat molekul 19000 dalton. Dihasilkan dari teknik rekombinan

DNA menggunakan rekayasa genetik strain E.Coli yang mengandung marka DNA untuk protein manusia.

2. Mekanisme : Mekanisme kerja utama sehubungan dengan anti tumor belum jelas diketahui, namun demikian telah amenunjukkan aktivitas anti proliferaatif terhadap berbagai tumor invitro dan menghambat pertumbuhan tumor xenograft pada tikus percobaan.
3. Farmakokinetik : konsentrasi serum alfa interferon menggambarkan suatu perbedaan yang besar pada orang sehat dan penderita kanker sebal. Waktu paru eliminasi inter feron orang sehat 3,7 – 8,5 jam (rata-rata 5,9 jam) setelah penyuntikan 36 juta iu, iv atau sc konsentrasi serum puncak berkisar antara 1500 – 2580 pg/ml (rata-rata 2.020 pg/ml), tertinggi pada 3,8 jam dan 1250 – 2300 pg/ml (rata-rata 1.730 pg/ml) tertinggi pada 3,7 jam
4. Dosis : 3 juta iu diberikan 3 x seminggu selama 16 – 24 minggu secara im atau sc.
5. Efek samping : berupa demam, menggigil, mialgilia, sakit kepala, nyeri sendi, kelemahan, anorexia, nausea, diare, vomitus, vertigo, parestesia, penurunan status mental, depresi, penurunan berat badan.

HASIL TERAPI

Hasil terapi keganasan pada umumnya dan LNH khususnya dapat dilihat dari (29,30,31) :

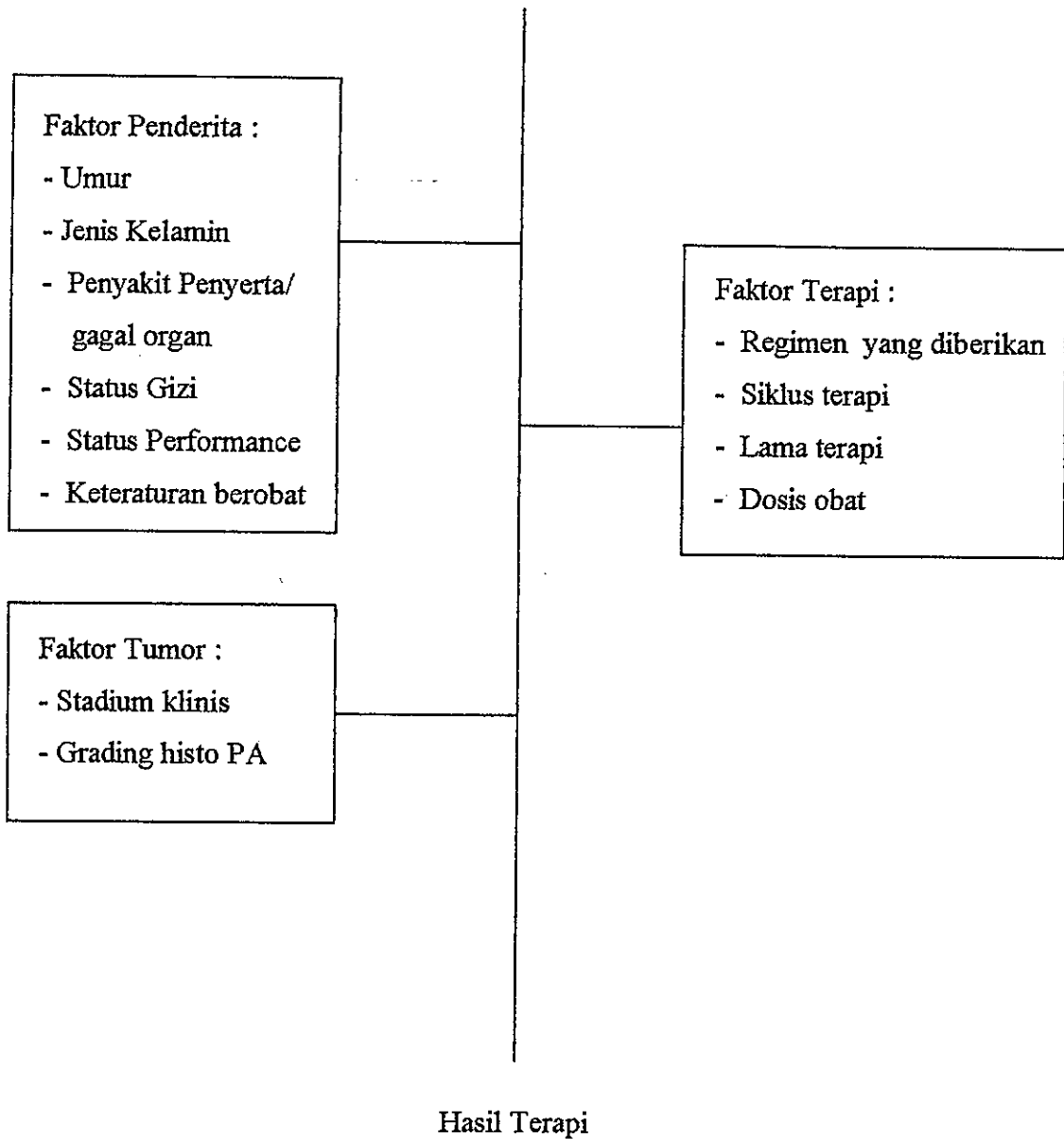
- a. Pengecilan tumornya yang dinyatakan dalam istilah Complete Remission (CR), Partial Remission (PR), No Change (NC) dan Progressive Disease (PD).
- b. Dapat pula dilihat dari lamanya kemampuan hidup penderita (survival).

Evaluasi terhadap tumornya dapat segera diketahui (1-2 bulan sesudah mulai terapi), tetapi evaluasi terhadap kemampuan hidup memerlukan follow up yang seringkali perlu jangka lama serta penderita patuh berobat sesuai dengan protokol pengobatan (compliance). Banyak faktor yang diperkirakan mempengaruhi hasil pengobatan penderita LNHI, antara lain (30,31) :

1. Jenis histopatologi
2. Macam pengobatan
3. Stadium penyakit
4. Jenis kelamin
6. Umur

BAB III
KERANGKA TEORI

LIMFOMA MALIGNA NON HODGKIN'S



BAB IV

HIPOTESIS

Dengan mengacu pada hasil penelitian terdahulu, disajikan hipotesis sebagai berikut :

Terapi kombinasi regimen BACOP dan alfa interferon memberikan hasil terapi yang lebih baik dibandingkan dengan regimen BACOP pada penderita LNH low dan intermediate grade stadium III dan IV.

BAB V

METODE PENELITIAN

A. Desain

Bentuk penelitian adalah penelitian observasional, follow up study yang bersifat study prognostik.

Desain penelitian adalah retrospektif cohort.

B. Tempat dan waktu

Penelitian dilakukan di Bagian Bedah RSUP. Dr. Kariadi Semarang.

Waktu : Juli s/d Desember 1998

C. Subyek Penelitian

1. Populasi

Subyek penelitian adalah penderita LNH low dan intermediate grade stadium III dan IV berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi yang dirawat di bagian bedah RSUP Dr Kariadi Semarang periode Januari 1995 sampai dengan Desember 1996.

2. Kriteria Inklusi

- * Grade LNH : Low
Intermediate
- * Stadium LNH : III dan IV
- * Regimen : BACOP dan BACOP + Interferon

* Berobat sesuai siklus terapi (BACOP selama 6 siklus, Interferon 3x seminggu selama 18 minggu

* Dosis obat : sesuai tabel terlampir .

3. Kriteria eksklusi

* Status Performance (keadaan umum) lebih dari skala 2 berdasar skala WHO

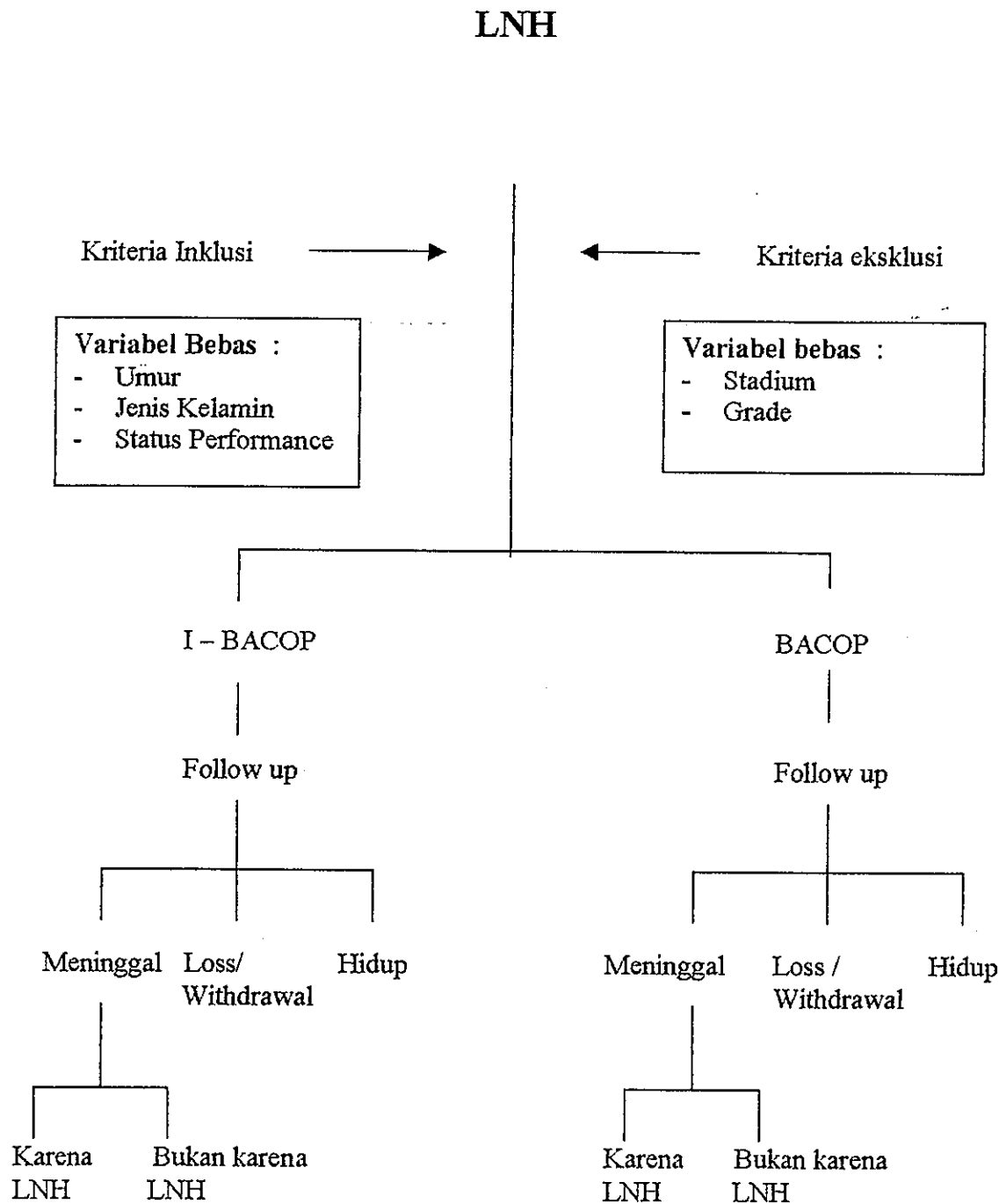
* Didapatkan penyakit penyerta (DM, Gagal ginjal/jantung, penyakit hati menaun)

* Gisi kurang/buruk berdasarkan pengukuran BMI

D. Besar sampel

Semua penderita LNH low dan intermediate grade stadium III dan IV yang dirawat di bagian bedah RSUP. Dr. Kariadi Semarang periode Januari 1995 s/d Desember 1996 yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

E. Alur Penelitian



F. Cara Kerja

1. Semua penderita LNH low dan intermediate grade stadium III dan IV yang dirawat di bagian bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari 1995 s/d Desember 1996 dipanggil kembali melalui surat yang disertai dengan kuesioner yang harus diisi. Selanjutnya di follow up. Bila tidak datang kontrol dapat mengirim kuesioner yang telah diterima. Bila tidak datang dan tidak mengirim kembali kuesioner dianggap lolos pengamatan atau loss to follow up/witth drawal. Bila tidak didapatkan informasi maka keadaan terakhir dari catatan medik poliklinik sebagai perhitungan angka bertahan hidup.
2. Penentuan stadium penyakit memakai kriteria Ann Arbor 1971.
3. Histopatologi ditentukan oleh ahli patologi sesuai klasifikasi Rappaport dan Working Formulation.
4. Penderita dikelompokkan dalam dua kelompok. Kelompok pertama adalah penderita LNH low dan intermediate grade stadium III dan IV yang dirawat di bagian bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan menggunakan regiment BACOP. Kelompok ke II adalah penderita LNH low dan intermediate grade stadium III dan IV yang dirawat di bagian bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan menggunakan regiment BACOP dan alfa interferon. Kemudian hasil terapi dari kedua kelompok tersebut dibandingkan.
5. Penentuan hasil terapi, evaluasi berdasar follow up penderita setelah mendapat terapi BACOP 6 siklus/BACOP 6 siklus dan alfa interferon 3 x 5 juta unit dalam seminggu selama 18 bulan. (sesuai tabel)

6. Penderita dinyatakan meninggal oleh karena proses keganasannya bila tidak didapatkan penyebab kematian lain yang nyata misalnya ; kecelakaan, sepsis oleh karena penyakit lain.
7. Follow up ditutup pada tanggal 31 Desember 1998.

G. Operationalisasi variabel.

1. Variabel tergantung :

Lama kemampuan hidup (Survival) :

Keadaan hidup mati penderita paska terapi : data berskala nominal

2. Variabel bebas :

a. Umur : < 50 tahun, > 50 tahun

Data berskala nominal

b. Jenis kelamin : laki-laki, wanita.

Data berskala nominal.

c. Status performance : Berdasarkan skala WHO.

Skala 0 : KU baik

Skala 1 : KU sedang

Skala 2 : KU lemah

Data berskala Ordinal.

d. Stadium LNH : Stadium III, Stadium IV

Data berskala nominal.

e. Grade LNH : Low grade, intermediate Grade

Data berskala nominal

H. Analisa Data.

Data yang terkumpul kemudian diolah dan dianalisis dengan menggunakan program statistik SPSS for Windows Versi 6.0.

Untuk mengetahui ABH (angka bertahan hidup) dari penderita digunakan analisis kesintasan dengan metode Kaplan Meier. Sedangkan uji hipotesis digunakan :

1. Uji Mantel Haenszel (Log. Rank) yaitu untuk melihat perbedaan ABH di antara kelompok variabel bebas.
2. Uji Cox Regression (multivariat) untuk melihat hubungan antara semua variabel bebas secara bersama-sama dengan ABH penderita LNH.

BAB VI

HASIL PENELITIAN

A. Analisis Univariat

1. Lama Pengamatan dan Karakteristik Penderita

Hasil penelusuran terhadap catatan medik di Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang menunjukkan bahwa di Bagian Bedah selama periode 1 Januari 1995 sampai dengan 31 Desember 1996 didapatkan 62 pasien yang didiagnosis sebagai penderita Limfoma Maligna Non Hodgkin's (LNH) dan memenuhi kriteria inklusi yang ditetapkan pada penelitian ini. Dari 62 penderita tersebut, setelah dihubungi melalui surat yang dilampiri formulir kuesioner, 15 orang (24,2%) bersedia datang untuk melakukan pemeriksaan ulang (*follow-up*), 37 orang (59,7%) mengirimkan kembali kuesioner yang telah diisi dan sisanya 10 orang (16,1%) tidak datang maupun mengirimkan kembali kuesionernya (*loss to follow-up*).

Rerata lama pengamatan pada 62 penderita tersebut adalah 26,1 bulan, simpang baku 11,5, pengamatan terpendek 7 bulan dan pengamatan terpanjang 48 bulan. Sedangkan gambaran umum (karakteristik) dari 62 penderita LNH tersebut dapat dilihat pada tabel berikut ini.

UPT-POSTAK-UNWIP

Tabel 5:
Distribusi Frekuensi Karakteristik Penderita LNH di Bagian Bedah
RSUP Dr. Kariadi Semarang Periode 1995 - 1996

KARAKTERISTIK PENDERITA	Jenis Terapi	
	Bacop n (%)	Bacop + Interferon n (%)
1. Jenis kelamin:		
• Laki-laki	20 (52,6)	14 (58,3)
• Wanita	18 (47,4)	10 (41,7)
2. Umur:		
• < 50 tahun	21 (55,3%)	17 (70,8)
• ≥ 50 tahun	17 (44,7%)	7 (29,2)
3. Keadaan umum:		
• Baik	2 (5,3)	1 (4,2)
• Sedang	9 (23,7)	12 (50,0)
• Lemah	27 (71,1)	11 (45,8)
4. <i>Grade</i> LNH:		
• <i>Low</i>	6 (15,8)	6 (25,0)
• <i>Intermediate</i>	32 (84,2)	18 (75,0)
5. Stadium		
• III	37 (97,4)	24 (100)
• IV	1 (2,6)	0 (0)
6. Status (keadaan penderita di akhir pengamatan):		
• Hidup	22 (57,9)	17 (70,8)
• Meninggal	9 (23,7)	4 (16,7)
• Hilang (dari pengamatan)	7 (18,4)	3 (12,5)

Pada analisis selanjutnya, faktor stadium penyakit tidak disertakan, karena hampir seluruh penderita (98,4%) termasuk dalam stadium III.

2. Angka Bertahan Hidup Penderita Limfoma Maligna Non Hodgkin's

Dari hasil analisis kesintasan (*survival analysis*) dengan menggunakan metode Kaplan-Meier didapatkan rerata angka bertahan hidup (ABH) penderita LNH adalah 29,5, simpang baku 1,3 dan 95% *Confidence Interval* (95% CI) adalah 26,9 - 32,4.

Pada kelompok penderita yang menerima terapi sitostatika Bacop didapatkan rerata ABH adalah 28,1, simpang baku 1,6 dan 95 % CI adalah 24,9 - 31,25. Analisis kesintasan untuk penderita LNH yang mendapatkan terapi sitostatika Bacop terlihat pada tabel berikut ini.

Tabel 6:
Analisis Kesintasan Penderita LNH Yang Diberi Pengobatan Dengan Regimen
Sitostatika Bacop di Bagian Bedah
RSUP Dr. Kariadi Semarang Periode 1995 - 1996

LAMA (t)	JUMLAH PASIEN (r _t)	JUMLAH KEMATIAN (d _t)	DEATH RATE (q _t =d _t /r _t)	KESINTASAN (p _t =1-q _t)	KESINTASAN KUMULATIF (s _t =p ₁ xp ₂ xp ₃ ...dst)
7	38	1	0,026	0,974	0,974
10	34	1	0,029	0,971	0,945
11	30	1	0,033	0,967	0,913
16	28	1	0,036	0,964	0,881
17	27	1	0,037	0,963	0,848
19	26	1	0,039	0,961	0,816
20	25	1	0,040	0,960	0,783
22	24	1	0,042	0,958	0,750
31	13	1	0,077	0,923	0,391
	<i>Survival Time</i>	<i>Standard Error</i>	<i>95% Confidence Interval</i>		
	Mean : 28,09	1,61	(24,94 , 31,25)		
	Median : 29,00	1,84	(25,40 , 32,60)		

Keterangan:

n = 38

Lama

: lama pengamatan sampai saat kematian (bulan)

Jumlah pasien : jumlah pasien dengan risiko pada saat t
 Jumlah kematian : jumlah kematian pada saat t
 Death rate : rerata kejadian kematian pada saat t

Hasil analisis kesintasan untuk kelompok penderita yang diterapi dengan regimen Bacop dan Interferon menunjukkan bahwa rerata ABH adalah 31,7, simpang baku 2,1 dan 95% CI adalah 27,6 - 35,7. Hasil analisis secara lengkap dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 7:
Analisis Kesintasan Penderita LNH Yang Diberi Pengobatan Dengan Regimen
Sitostatika Bacop dan Interferon di Bagian Bedah
RSUP Dr. Kariadi Semarang Periode 1995 - 1996

LAMA (t)	JUMLAH PASIEN (r _t)	JUMLAH KEMATIAN (d _t)	DEATH RATE (q _t =d _t /r _t)	KESINTASAN (p _t =1-q _t)	KESINTASAN KUMULATIF (s _t =p ₁ xp ₂ xp ₃ ...dst)
13	21	1	0,047	0,953	0,952
14	20	1	0,050	0,950	0,905
22	19	1	0,053	0,947	0,857
31	11	1	0,091	0,909	0,476
	<i>Survival Time</i>	<i>Standard Error</i>	<i>95% Confidence Interval</i>		
Mean :	31,67	2,07	(27,60 , 35,73)		
Median :	31,00	2,29	(26,51 , 35,49)		

Keterangan:

n = 24

Lama : lama pengamatan sampai saat kematian (bulan)
 Jumlah pasien : jumlah pasien dengan risiko pada saat t
 Jumlah kematian : jumlah kematian pada saat t
 Death rate : rerata kejadian kematian pada saat t

B. Analisis Bivariat

1. Hubungan Antara Jenis Terapi dengan Angka Bertahan Hidup (ABH) Penderita LNH

Untuk mengetahui apakah ada perbedaan angka bertahan hidup (*survival time*) antara penderita yang diterapi dengan memakai regimen Bacop dengan penderita yang diterapi dengan menggunakan regimen Bacop dan Interferon, dilakukan uji **Mantel-Haenszel (log-rank)**. Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna *survival time* penderita yang diterapi dengan memakai regimen Bacop dengan penderita yang diterapi dengan menggunakan regimen Bacop dan Interferon (nilai- $p > 0,05$) atau dengan pernyataan lain dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis terapi dengan ABH penderita LNH. Data hasil uji hipotesis tersebut dapat dilihat pada tabel berikut ini.

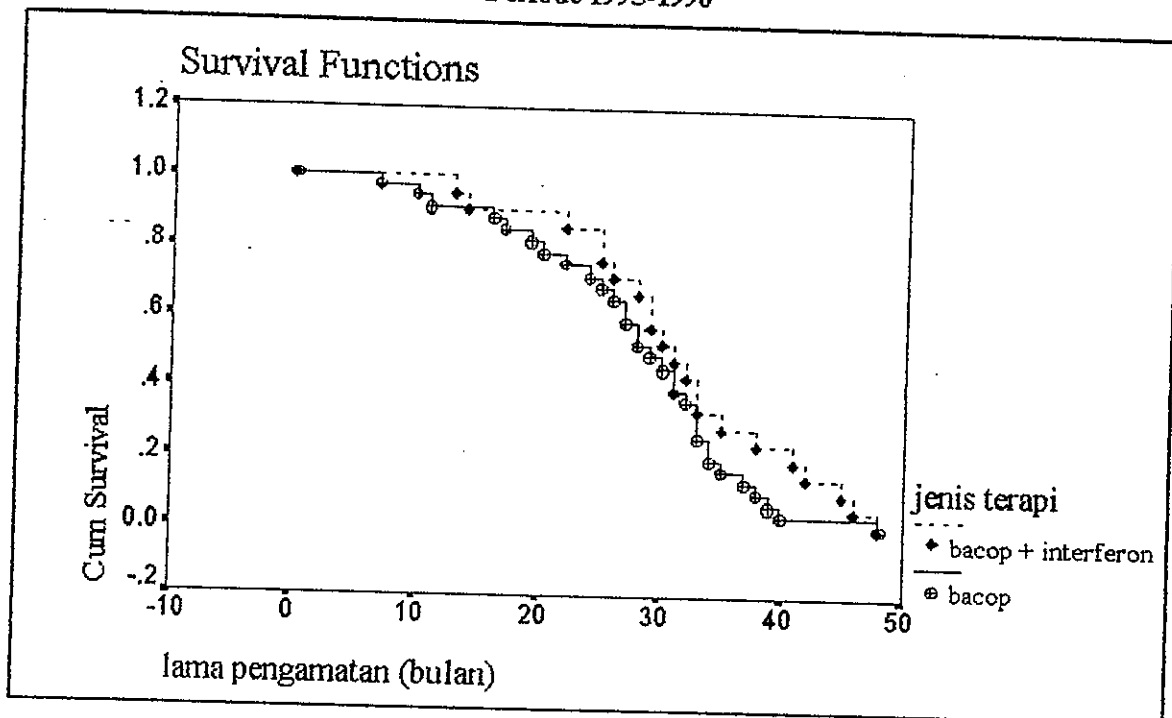
Tabel 8:

Hasil Uji Hipotesis Perbedaan ABH Penderita LNH yang Diterapi Menggunakan Regimen Bacop dengan Penderita LNH yang Diterapi Menggunakan Regimen Bacop + Interferon di Bagian Bedah RSUP Dr. Kariadi Periode 1995-1996

Jenis Terapi	n (%)	Rerata ABH	SE	95% CI	Nilai- p
Bacop	38 (61,3)	28,1	1,6	24,9 - 31,2	0,192
Bacop + Interferon	24 (38,7)	31,7	2,1	27,6 - 35,7	

Perbandingan ABH antara kelompok penderita yang diterapi dengan regimen Bacop dan kelompok penderita yang diterapi dengan regimen Bacop + Interferon dapat dilihat pada gambar (grafik) berikut ini.

Gambar 3:
**Kurva Analisis Kesintasan Penderita LNH yang Diterapi dengan Bacop dan
 Bacop + Interferon di Bagian Bedah RSUP Dr. Kariadi
 Periode 1995-1996**



2. Beberapa Faktor yang Berhubungan dengan Angka Bertahan Hidup (ABH) Penderita LNH

Selain jenis terapi ada beberapa faktor lain yang diduga juga berhubungan dengan ABH dari penderita LNH, yaitu jenis kelamin, umur, keadaan umum, dan grading tumor. Hasil analisis kesintasan dengan metode Kaplan-Meier yang kemudian dilanjutkan dengan uji Mantel Haenszel (log-rank) menunjukkan bahwa hanya faktor umur yang mempunyai hubungan bermakna dengan ABH penderita LNH (nilai- $p < 0,05$). Hasil uji secara lengkap terlihat pada tabel berikut ini.

Tabel 9:
Beberapa Faktor yang Berhubungan dengan ABH Penderita LNH
di Bagian Bedah RSUP Dr. Kariadi
Periode 1995-1996

Faktor	n (%)	Rerata ABH	SE	95% CI	Nilai- <i>p</i>
1. Jenis kelamin:					
• Laki-laki	34 (54,8)	28,4	1,9	24,6 - 32,2	0,60
• Wanita	28 (45,2)	30,9	1,6	27,7 - 34,1	
2. Umur:					
• < 50 tahun	38 (61,3)	32,7	1,5	29,7 - 35,7	0,00 *)
• ≥ 50 tahun	24 (38,7)	24,3	1,8	20,7 - 27,8	
3. Keadaan umum:					
• Baik	3 (4,8)	31,3	2,7	26,0 - 36,7	0,88
• Sedang	21 (33,9)	31,6	1,5	28,7 - 34,5	
• Lemah	38 (61,3)	27,9	2,0	24,0 - 31,9	
4. <i>Grade</i> LNH:					
• <i>Low</i>	12 (19,4)	32,4	3,2	26,2 - 38,6	0,35
• <i>Intermediate</i>	50 (80,6)	28,8	1,4	26,1 - 31,6	

Keterangan: *) = bermakna

Karena umur ternyata berpengaruh terhadap ABH penderita LNH, maka untuk melihat apakah faktor umur merupakan variabel pengganggu pada hubungan antara jenis terapi dengan ABH, perlu dilakukan kembali uji Mantel-Haenszel dengan mengendalikan faktor umur. Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa baik pada kelompok umur < 50 tahun maupun pada kelompok umur ≥ 50 tahun tidak ada perbedaan bermakna antara rerata ABH penderita yang diterapi dengan Bacop dengan rerata ABH penderita yang diterapi dengan Bacop + Interferon (nilai-*p* > 0,05). Hasil lengkap uji tersebut dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 10:
Hubungan Antara Jenis Terapi dengan ABH Penderita LNH
di Bagian Bedah RSUP Dr. Kariadi Periode 1995-1996
Berdasarkan Kelompok Umur

Kel. Umur dan Jenis Terapi	n (%)	Rerata ABH	SE	95% CI	Nilai-p
Umur < 50 tahun					
• Bacop	21 (33,9)	31,3	2,0	27,5 - 35,2	0,49
• Bacop + Interferon	17 (27,4)	34,3	2,4	29,7 - 39,0	
Umur ≥ 50 tahun					
• Bacop	17 (27,4)	24,0	2,3	19,5 - 28,6	
• Bacop + Interferon	7 (11,3)	25,0	2,8	19,4 - 30,6	

Hasil analisis di atas menunjukkan bahwa faktor umur bukan merupakan faktor atau variabel pengganggu dari hubungan antara jenis terapi dengan ABH penderita LNH.

BAB VII PEMBAHASAN

Dari hasil penelusuran catatan medik di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 1995 - 31 Desember 1996 didapatkan jumlah penderita laki-laki 34 (54,8 %) dan wanita 28 (45,2 %), hal ini berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Sibero di Medan, dimana penderita LNH laki-laki dibanding wanita = 1,7 : 1.

Didapatkan jumlah penderita LNH dengan usia dibawah 50 tahun sebanyak 38 (61,3 %) dan usia sama atau lebih dari 50 tahun sebanyak 24 (38,7 %) hal ini berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Callender dimana penderita LNH jarang dijumpai pada umur 40 tahun dan mencapai puncaknya pada umur 60-70 tahun.

Grading Histopathologi penderita LNH didapat hasil Low Grade 12 (19,4 %) dan intermediate grade sebanyak 50 (80,6%), yang mendapatkan terapi regimen BACOP sebanyak 38 (61,3%) dan regimen BACOP + interferon sebanyak 24 (38,7 %).

Dari hasil analisa statistik pada kelompok penderita LNH yang diterapi dengan regimen BACOP didapatkan rerata ABH adalah 28,1 simpang baku 1,6 dan 95 % CI adalah 24,9 - 31,25. Sedang pada kelompok LNH yang diterapi dengan regimen BACOP + Interferon didapatkan rerata ABH 31,7, simpang baku 2,1 dan 95 % CI 27,6 -35,7 Dari uji Mantel Haenszel (Log Rank) menunjukkan bahwa tidak didapatkan perbedaan yang bermakna penderita LNH yang diterapi dengan regimen BACOP dibandingkan dengan penderita LNH yang diterapi dengan regimen BACOP +

interferon ($P > 0,05$) atau dengan pernyataan lain dapat disimpulkan tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis terapi dengan ABH penderita LNH. Hal ini sesuai dengan beberapa hasil peneliti yang terdahulu dimana tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara penderita LNH yang diterapi dengan sitostatika dengan atau tanpa interferon, tetapi didapatkan perbedaan yang bermakna dalam hal disease free (bebas keluhan / bebas tumor). Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa hipotesis penelitian ini ditolak.

Dari hasil kurva analisis kesintasan dapat dilihat bahwa penderita LNH yang diterapi dengan regimen BACOP + interferon didapatkan hasil ABH yang lebih baik dibanding dengan penderita LNH yang diterapi dengan regimen BACOP, meskipun secara statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Hal ini mungkin disebabkan karena interferon lebih berperan pada pengecilan masa tumor atau hilangnya keluhan/tumor (disease free), jumlah sampel yang kurang, distribusi sampel yang kurang merata atau waktu penelitian yang kurang memadai.

Hasil analisis terhadap semua variabel bebas (jenis kelamin, umur, keadaan umum, grading dan jenis terapi) ternyata hanya faktor umur yang mempunyai hubungan bermakna dengan ABH penderita LNH ($p < 0,05$).

BAB VIII

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat diajukan kesimpulan sementara : Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara penderita LNH Low dan Intermediate Grade Stadium III yang diterapi dengan regimen BACOP dibanding dengan regimen BACOP + Alfa Interferon.

SARAN

1. Regimen BACOP masih cukup efektif digunakan untuk terapi penderita LNH Low dan Intermediate Grade Stadium III.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan secara prospektif dengan jumlah sampel yang lebih besar dan waktu penelitian yang memadai agar dapat dilakukan penilaian hasil terapi LNH yang lebih menyeluruh (disease free, efek samping obat).

DAFTAR PUSTAKA

1. Suyono : pola ekspresi onkogen bcl-2 dan bcl-6 pada jaringan tumor penderita limfoma maligna hodgkin's, serta pengaruhnya terhadap respon terapi sitostatika, karya Akhir PPDS I Ilmu Penyakit Dalam Fk. UNDIP.
2. Tambunan G.W : Limfoma, Diagnosis dan tatalaksana sepuluh jenis kanker terbanyak di Indonesia, Cetakan III, EGC, Jakarta, 1995 : 88-102.
3. Hoffbrand A.V. Pettit J.E. alih bahasa : Darmawan I, Limfoma Maligna, Essential Hematology, Ed. 2. ECG, Jakarta, 1996 : 160-179.
4. De Vita Jr. T. Vincent : Lymphocytic lymphomas in Cancer Principles and Practice of Oncology, 3 ed.Ed. J.B. Lippicott Co, Philadelphia, 1989 : 1741-1789.
5. Neelson T.F : Lymphoma in Management of the patient with cancer, 3 rd Rd. W,B, Saunders Co. Philadelphia, 1986 : 693-713.
6. Tjindarbumi D : Management lymphoma malignum di RSCM dari sudut ilmu Bedah, FK UI Jakarta, 1975.
7. Ultmann JE, Devita JR V.T. Hodgkin's disease and other's lymphomas in horrison's principles of int med, Ninth Ed, Mc Graw Hill Int Book Co, Aucland, Tokyo, 1980, 1641-1647.
8. Berreta Gianni : NHL in cancer treatment Medical Guide : 10 th Ed. farmitelia Carlo Erba-Ertamont, Milan, 1991 : 348-362.
9. Cheson BD : New Chemotherapeutics agents for NHL in Hematology Onkology Clinics of north Amerika Vol. 5 Number : 5, Wb Saunders Co, Philadelphia, Oktober 1991, 1027-1052.
10. Monfardini S et.al : Non Hogkin Lymphomas in Manual of adult and Paediatric Medical Oncology, Springer-Verlag Berlin, 1987 : 164-176.
11. Lukes R : Malignant Lymphomas, Histologic Considerations Recent result in cancer research, William H Medical Books Ltd. London, 1971 : 6-23.
12. Ramli Muchlis : Limfoma Maligna, Kumpulan Ilmu Bedah FK UI, Cetakan I, Binarupa Aksara, Jakarta, 1995 : 390-393.

13. David : Biotherapy in Malignant Lymphoma, 6 th. International Conference of malignant limphoma, Lugano Switzerland 5-8 June 1996.
14. Hoffmann F : General Consideration about Interferon. La Roche Ltd. Basel Switzerland, 1994.
15. Patel Fatima : An Introduction of interferon, Interferon nurshing suplement, May, 1988 : 10-13.
16. Cavalli F, patel F : Interferon Today & Tomorrow 4, Third International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano 10-13 June 1987.
17. Smalley Richard V et.al : Interferon alfa combined with cytotoxic chemotherapy for patients with non-hodgkin's lymphoma, The new England Journal of Medicine, Vol. 5, Nov. 1992. Massachussets Medical Society.
18. Greiner T.C et al. : Non- Hodgkin's Lymphoma, Cancer Supplement, Vol. 75 No. 1 J.B. Lippincott Co, Philadelphia, Januari 1995.
19. Sih Suroto : Aspek Klinik dan Pengobatan Limfoma Maligna di RSUP Dr. kariadi Semarang tahun 1989 s/d 1993, Karya Akhir PPDS I Ilmu Penyakit Dalam FK. UNDIP, 1996.
20. Dall Richard : Lymphatic and haematopoetic tissue, Oxford textbook of Surgery, Oxford Univ. Press Inc. New York, 1994 :
21. Cuschieri Alfred et.al : Lymphomas, Clinical Surgery, Blackwell Science Ltd. Australia, 1996 : 13-14.
22. Jarrel B.E, Carabasi R.A : Lymphoma of the head and neck, 3 rd.Ed. Waverly infomed Ltd. Hongkong, 1996 : 375-377.
23. Matsumoto T, Perlan M.H. Alih Bahasa Andrianto P, Laporatomi dan Splenektomi Limfoma maligna, Essential of Surgery Sabiston D, EGC, Jakarta, 1994 : 216-219.
24. Bitter M.A. : NHL Clasifcation and Pathology, hematology/oncology Secret, hanley & Belfis Inc. Singapore, 1994 : 129-133.
25. Spiessl B. et.al : NHL, UICC TNM Atlas, III rd.ed. Springer-Verlag, New York, 1989 : 310-320.

26. Sastrowardoyo W : Farmakologi Obat Antikanker, PIB III Proyek Trigonum, Basic Science Of Oncology, Trawas 22-23 Pebruari 1997:85-92.
27. Sukardja I.D.G : Hasil Pengobatan Kanker, Onkologi Klinik, Cetakan I, Airlangga University Press, Surabaya, 1996 :233-238.
28. Sukardja I.D.G : Dasar-dasar Khemoterapi Kanker, Onkologi Klinik, Cetakan I, Airlangga University Press, Surabaya, 1996 : 189-206.
29. Soebandiri : Terapi Medis Kanker yang rasional, PKB IX IPD, Surabaya 23 Juli 1994, hal. 35.
30. Soebandiri : Pengaruh Umur Pada Hasil Terapi Penderita LNH, Majalan IPD, vol. 22 No. 1-2, Surabaya, Januari- Juni 1996.
31. Gospodarowits M.K, Hayat M : NHL in Prognostic Factors in Cancer, UICC, Springer - Verlag Berlin March 1995, 271-280.
32. Oemijati S, Setiabudi R, Budijanto A : Pedoman Etik Penelitian Kedokteran Indonesia, BP FK UI, Jakarta, Maret, 1986.
33. Kumpulan Makalah Pelatihan metodologi penelitian bagi residen dan staf RSDK/FK UNDIP, Semarang, Maret 1997.
34. Sastroasmoro S, Ismael S : Dasar-dasar metodologi penelitian klinis, Edisi I, Binarupa aksara, Jakarta, 1995.
35. Shih L-Y, Leang D-C, NHL in Asia in Hematology Onkology Clinics of north Amerika Vol. 5 Number : 5, Wb Saunders Co, Philadelphia, Oktober 1991, 983-1002.
36. Budha I Ketut : Epidemiologi Kanker, PIB III Proyek Trigonum, Basic Science Of Oncology, Trawas 22-23 Pebruari Pebruari 1997 : 1-9.
37. Sukardja I.D.G : Epidemiologi, Onkologi Klinik, Airlangga University Press, Cetakan I, Surabaya, 1996 : 59-78.