

LAPORAN PENELITIAN



KARAKTERISTIK JENIS KANKER PARU BERDASARKAN PENINGKATAN DENSITAS DENGAN MENGGUNAKAN *CT SCAN*

Kuntio Sri Herlambang

Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam
Program Pendidikan Dokter Spesialis-I

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I
BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT Dr. KARIADI
SEMARANG**

2003

HALAMAN PENGESAHAN ;

- 1. JUDUL PENELITIAN** : Karakteristik Jenis Kanker Paru berdasarkan Peningkatan Densitas dengan menggunakan CT Scan
- 2. RUANG LINGKUP** : Pulmonologi- Ilmu Penyakit Dalam
- 3. PELAKSANA PENELITIAN**
- a. Nama** : Kuntio Sri Herlambang
- b. Jabatan** : Peserta PPDS-I Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
RSUP Dr. Kariadi Semarang
- 4. PEMBIMBING PENELITIAN** : Dr. Agus Suryanto, SpPD
- 5. PEMBIMBING KONSULTAN** : Prof. Dr. Pasiyan Rachmatullah, SpPD-KP
- 6. PEMBIMBING RADIOLOGI** : Dr. Hartono, SpRAD
- 7. PEMBIMBING STATISTIK** : Drg. Henry Setiawan MSc


Peneliti Utama :


Dr. Kuntio Sri Herlambang

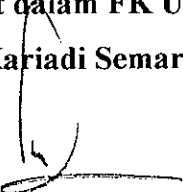
Pembimbing Penelitian :


Dr. Agus Suryanto, SpPD

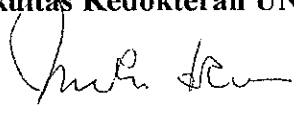
Pembimbing Konsultan :


Prof. Dr. Pasiyan Rachmatullah, SpPD-KP

Ketua Bagian / SMF
Ilmu Penyakit dalam FK UNDIP
RSUP Dr. Kariadi Semarang


DR. Dr. Darmono, SpPD-KE

Ketua Program Studi
PPDS-I Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNDIP


Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH

KATA PENGANTAR

Ucapan syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa, bahwa atas karuniaNya-lah sehingga saya dapat menyelesaikan laporan penelitian ini.

Laporan penelitian ini dibuat sebagai karya tulis akhir dalam rangka mengikuti Program Dokter Spesialis (PPDS I) Ilmu Penyakit Dalam pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

Dengan selesainya karya tulis ini perkenankanlah penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. H. Gatot Soeharto,MMR Mkes : Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas kesempatan dan fasilitas yang telah diberikan selama penelitian dan mengikuti pendidikan spesialis di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. Prof. Dr. Kabulrachman,SpKK : Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang , yang telah memberi kesempatan untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. Prof. Dr. Pasiyan Rachmatullah ,SpPD-KP : Kepala Sub Bagian Pulmonologi, selaku pembimbing Konsultan dalam penelitian ini, yang memberikan bimbingan, perhatian dan dorongan selama penelitian ini.
4. Dr. Agus Suryanto, SpPD, selaku pembimbing dalam penelitian ini, yang memberikan inspirasi topik penelitian ini, perhatian dan dorongan yang tak henti-hentinya selama penelitian ini berlangsung.
5. DR. Dr. Darmono, SpPD-KE : Ketua bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/ RSUP Dr. Kariadi Semarang atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS I
6. Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH : Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Dalam FK Undip./ RSUP Dr, Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS I
7. Dr. FX Soemanto PM, MSc, SpPD-KGEH, selaku Ketua Koordinator Tim Seminar Penelitian Karya Akhir beserta seluruh anggota tim, atas segala saran dan koreksi dalam menyelesaikan penelitian ini.

8. Drg. Henry Setiawan MSc : Staf FKM Undip, selaku pembimbing statistik, atas bimbingan selama pengolahan data dan penyusunan karya tulis ini.
9. Semua paramedik di RSUP Dr. Kariadi Semarang atas kerjasamanya selama penelitian ini berjalan
10. Semua staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Undip Semarang, atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS I
11. Semua rekan sejawat residen Ilmu Penyakit Dalam FK Undip Semarang atas segala kerjasamanya selama mengikuti PPDS I
12. Semua karyawan administrasi pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Undip Semarang atas bantuan dan kerjasama yang baik selama mengikuti PPDS I
13. Kedua orang tua yang sepenuh hati dan dengan kasih sayangnya telah mengasuh dan mendidik penulis hingga dewasa, disiplin dan bekerja dengan sepenuh hati, penulis persembahkan hormat, penghargaan dan terima kasih yang tak terhingga.
14. Istri tercinta yang telah dengan sabar, tabah, setia mendampingi dan selalu memberikan dorongan baik materiil / spirituil selama mengikuti PPDS I.
15. Semua pihak yang tidak dapat kami sebut satu persatu, atas segala bimbingan dan dorongan selama kami menjalani PPDS I

Penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini tidak luput dari kekurangan dan masih jauh dari sempurna. Karena itu kritik dan saran demi kesempurnaan sangat diperlukan bagi yang memerlukan.

Semoga Allah Yang Maha Pengasih dan Penyayang senantiasa melimpahkan rahmat dan berkahNya kepada kita semua . Amien.

Semarang, September 2003

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
ABSTRAK	ix
BAB I PENDAHULUAN	
I.1. Latar Belakang Penelitian	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Hipotesis Penelitian	4
I.4. Tujuan Penelitian	4
I.4.1. Tujuan Umum	4
I.4.2. Tujuan Khusus	5
I.5. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Keganasan Paru	6
II.2. Gambaran Klinik	8
II.3. Prosedur Diagnosis dan Penderajatan	9
II.4. Stadium Penyakit	12
II.5. Pengukuran Densitas Tumor	12
II.6. Kerangka Konsep	18
II.7. Kerangka Teori	19
BAB III HIPOTESIS	20

BAB IV	METODOLOGI PENELITIAN	
IV.1.	Desain Penelitian	21
IV.2.	Tempat dan Waktu Penelitian	21
IV.3.	Baku Emas	21
IV.4.	Populasi Penelitian	21
IV.5.	Besar Sampel	22
IV.6.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	22
IV.7.	Variabel dan Operasional Variabel	23
IV.8.	Definisi Operasional	23
IV.9.	Bahan dan Alat	24
IV.10.	Cara Kerja Penelitian	25
	IV.10.1. Cara Pengambilan Sampel Tumor dengan TTB	26
	IV.10.2. Cara Pengukuran HU	26
IV.11.	Analisa Data	26
IV.12.	Alur Penelitian	28
BAB V	HASIL PENELITIAN DAN ANALISA	29
BAB VI	PEMBAHASAN	39
VI.1.	Data Penderita	39
VI.2.	Jenis Sel Kanker	41
VI.3.	Keluhan Utama	43
VI.4.	Ukuran Densitas Tumor Paru dengan satuan HU	45
VI.5.	Kebiasaan Merokok	47
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN	
VII.1.	Kesimpulan	49
VII.2.	Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	52

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Hamartoma	11
Gambar 2 Karsinoma Bronkial sentral	11
Gambar 5 Kerangka Teori	18
Gambar 6 Kerangka Konsep	19
Gambar 7 Alur Penelitian	28

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Insidensi Jenis Kanker Paru tahun 1985 – 1996	7
2. <i>Standar Value</i> Berdasar beberapa Jaringan	13
3. Distribusi Umur dan Jenis Kelamin	30
4. Jenis Pekerjaan dan Status Sel Kanker Paru	31
5. Jenis Sel Kanker Paru dan Jenis Kelamin	32
6. Pembagian berdasarkan Status Sel dan Jenis Kelamin	33
7. Keluhan Utama yang sering dirasakan	34
8. Ukuran Densitas Jenis Sel Kanker dengan satuan HU	35
9. Kriteria HU kontras dengan Status sel tumor paru	36

DAFTAR LAMPIRAN

		Halaman
Lampiran	1. Rekapitulasi data penelitian	50
	2. Output uji statistik	51

ABSTRAK

LATAR BELAKANG : Insidensi karsinoma bronkogenik makin meningkat dengan angka kematian yang tinggi. Diagnosis sering meragukan dan sulit dikerjakan. Kemampuan melakukan deteksi dini sebelum gejala-gejala yang berat dari kanker paru timbul mmemberikan prognosa yang lebih baik pada penderita. Walaupun perkembangan radiologi sangat pesat dengan digunakannya Ct Scan, Scintigrafi, Magnetic Resonance Imaging, USG, namun pemeriksaan radiologi thorak masih merupakan metode yang amat informatif. Sedangkan untuk mengetahui jenis sel tumor dapat dilakukan pemeriksaan histopatologi sitologi.

Salah satu diagnostik untuk menentukan jenis sel tumor adalah dengan Transthoracix fine needle aspiration biopsy. Jenis sel kanker paru di perkirakan mempunyai peningkatan densitas yang berbeda-beda yang diukur dengan satuan HU (Hounsfield Unit) dengan menggunakan CT Scan. Beberapa penelitian meneliti kenaikan densitas baik sebelum dan sesudah pemberian kontras. Tidak adanya kenaikan densitas ($HU \leq 15$) adalah prediksi kuat benigna.

TUJUAN : Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik jenis sel kanker paru dibandingkan dengan peningkatan densitas.

SUBYEK DAN METODE : Deskriptif 'cross-sectional'. Penderita karsinoma bronkogenik yang dirawat di bangsal Penyakit Dalam RS. Dr. Kariadi Semarang antara April 2002 sampai dengan April 2003 yang diukur peningkatan densitas dengan satuan HU dengan CT Scan.

HASIL : Tigapuluh empat sampel : 28 (83,35%) pria dan 6 (17,6%) wanita yang di ikutkan dalam penelitian dengan rerata umur 49,5 tahun. Prevalensi jenis sel terbanyak adalah : *Karsinoma Epidermoid* 15(44,11%), *Adenokarsinoma* 7 (20,5%), *Large Cell* dan *Small Cell* masing-masing 5 (14,7%), *Undifferentiated/Malignant Cell* 2 (5,85%). Ukuran HU kontras masing-masing jenis kanker paru adalah : *Karsinoma Epidermoid* 80,87 HU, *Adenokarsinoma* 67,6 HU, *Small Cell* 62,10 HU, *Undifferentiated/ Malignant Cell* 55,8 HU ($p = 000$). Kriteria HU (kontras) dengan status sel kanker adalah dengan < 60 HU *Small Cell* 3 (8,8%), *Non Small Cell* 4 (11,8%) , sedangkan ≥ 60 HU : *Small Cell* 2 (5,9%), *Non Small Cell* 25 (73,5%) ($p = 0,01$).

Keluhan utama yang paling sering dirasakan adalah sesak napas 19 (55,9%), batuk darah 11 (32,4%), dan nyeri dada 4 (11,8%). ($p= 0,3$)

KESIMPULAN : Terdapat perbedaan yang bermakna peningkatan densitas kanker paru (HU kontras) antara kelompok *Small Cell* dan *Non Small Cell*

ABSTRACT

BACKGROUND : The incidence of bronchogenic carcinoma is increasing with high mortality rate. The diagnosis is often equivocal and difficult to be established. Early detection of the symptom in lung cancer to present a good prognosis the patient. Although development in radiologic imaging has developed rapidly using computed tomography (CT), Scintigraphy, Magnetic Resonance Imaging, USG, Rontgen thorax still give a lot of information. To determine the type of lung cancer, histopatological and citological examination has to be performed. One of diagnostic method in identification for type of lung cancer cell is *Transthoracal fine needle aspiration biopsy*. Type of lung cancer can be predicted by its difference in density enhancement measured with Hounsfield Unit (HU) at computed tomography (CT). Several study lung cancer nodule enhancement at CT before and after administration of contrast material. The result of the study : The absence of significant lung nodule enhancement (≤ 15 HU) at CT is strongly predictive of benignity.

OBJECTIVE : The purpose of our study is characteristic to determine the degree of density enhancement in comparison with type cell of the lung cancer.

SUBJECT AND METHOD : Descriptive "cross-sectional" .Patient with bronchogenic carcinoma admitted to the ward of Departement of Internal Medicine Dr. Kariadi Hospital during April 2002 until April 2003 density enhancement were measured with computed tomography (CT).

RESULT : Thirty four samples : 28 (83,35%) male and 6 (17,64%) female were included. Mean age was 49,5 years. The most prevalent cell type were *Epidermoid carcinoma* 15 (44,11%), *Adenocarcinoma* 7 (20,5%), *Large Cell and Small Cell* 5 (14,7%) respectively, and *Undifferentiated/ Malignant Cell* 2 (5,85%). Type of lung cancer cell with enhancement contrast material were *Epidermoid carcinoma* 80,87 HU, *Adenocarcinoma* 67,6 HU, *Small Cell* 62,10 HU, *Large Cell* 61,5 HU, *Undifferentiated/ malignant Cell* 55,8 HU. ($p = 000$). The criteria enhancement with contrast at lung cancer status <60 HU : *Small Cell* 2 (8,8%), *Non Small Cell* 4 (11,8%) and ≥ 60 HU : *Small Cell* 2 (5,9%), *Non Small Cell* 25 (73,35%) ($p = 0,01$).

Chief complaint is dyspnoe 19 (55,9%), Hemoptoe 11 (32,4%), Chest pain 4 (11,8%).

CONCLUTIONS : The present findings show a significantly different density enhancement lung cancer (with HU contrast) between *Small Cell* and *Non Small Cell* group.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Kanker paru merupakan salah satu penyebab kematian dan akan berlanjut sebagai masalah klinik yang signifikan dalam kurun waktu 20 tahun mendatang walaupun bila seluruh aktifitas merokok dihentikan pada hari ini. WHO memperkirakan, setiap tahun sekitar enam juta orang di seluruh dunia akan meninggal dunia akibat kanker, dimana satu juta di antaranya di sebabkan oleh kanker paru. (1,2)

Pada beberapa dekade ini jumlah penderita penyakit kanker paru terus meningkat. Di Amerika Serikat kanker paru adalah penyebab kematian terpenting. *American Cancer Society* memperkirakan pada tahun 1995 ada 169.000 penderita baru dan 157.400 kematian akibat kanker paru. Dikatakan bahwa *5 Year Survival Rate* dari kanker paru secara keseluruhan masih berada dibawah 15%.(1,3,4)

Kemampuan melakukan deteksi dini sebelum gejala-gejala yang berat dari kanker paru timbul memberikan prognosa yang lebih baik pada penderita. Shimitzu dkk melaporkan *5 Year Survival Rate* diantara penderita kanker paru yang ditemukan dengan gejala yang jelas sebesar 25% dibandingkan 56% pada mereka yang tanpa gejala yang ditemukan dalam skrining. (1)

Ironisnya seringkali keterlambatan penanganan ini bukan karena penderita terlambat datang ke dokter tetapi justru karena keterlambatan yang dilakukan oleh dokter sendiri di dalam mencari kepastian diagnosis, membuat penderajatan dan menentukan tindakan medik yang harus dilakukan. (1,3)

Walaupun perkembangan radiologi sangat pesat dengan digunakannya *CT Scan*, *scintigrafi*, *magnetic resonance imaging*, *USG* dan sebagainya, namun pemeriksaan thoraks masih merupakan metode yang amat informatif pada pemeriksaan paru dan struktur di dalam rongga thoraks. Sedangkan untuk mengetahui jenis sel tumor dapat dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan bahan-bahan untuk pemeriksaan sitologi dapat berupa spesimen dari :

- *sputum*
- *bronchial washing*
- *bronchial brushing*
- *Transbronchial needle aspirate*
- *Bronchoalveolar lavage*
- *Transthoracic fine needle aspiration biopsy*(1,2,3,5,6,7,8,9)

Salah satu alat diagnostik untuk tumor paru adalah dengan dilakukan pemeriksaan dengan *CT Scan* sedangkan jenis sel tumor salah satu diagnostik adalah dengan *Trans Thorakal Biopsi (TTB)*. Tumor paru dapat di ukur densitas tumor di bandingkan dengan jaringan sekitar. Densitas tumor paru dalam satuan *HU*. Belum ada data di Indonesia yang menunjukkan bahwa tumor paru yang di diagnostik dengan pemeriksaan dengan *CT scan* membandingkan dengan jenis sel tumor berdasar *TTB*.

Di Indonesia saat ini masih belum banyak yang melakukan penelitian tentang tumor paru, sedangkan untuk menegakkan diagnosis memerlukan pemeriksaan yang cukup mahal. Peneliti mencoba untuk melakukan penelitian tentang tumor paru yang dihubungkan dengan peningkatan densitas tumor berdasarkan pengukuran *HU*, sehingga diharapkan dapat memberikan prediksi jenis sel tumor.

Hasil histopatologi berdasarkan TTB disini merupakan baku emas untuk diagnostik sel tumor paru sedangkan pengukuran HU dapat menyingkirkan diagnosis banding bukan tumor paru.

Penelitian ini sebagai studi pendahuluan yang ditujukan untuk mengetahui karakteristik kanker paru yang dirawat di RS Dr. Kariadi Semarang, Jenis sel kanker paru yang ditemukan, kebiasaan merokok penderita, keluhan utama, dan perkiraan diagnostik jenis sel tumor paru berdasarkan pemeriksaan CT scan dengan dilakukan TTB tanpa kontras dan dengan kontras pada tumor paru, dan dilakukan pengukuran densitas Hounsfield Unit (HU) pada tempat TTB. Hasil yang didapat kemudian dilakukan pendataan dan penggolongan berdasar pengukuran densitas (HU) pada tumor paru yang telah dilakukan TTB. Jenis sel tumor pada densitas tertentu akan dapat sebagai patokan pada pemeriksaan CT scan tumor paru tanpa dilakukan TTB. Sepengetahuan penulis, belum ada laporan di Indonesia dan jurnal Luar Negeri yang melaporkan tentang pengukuran densitas kanker paru dengan satuan HU pada beberapa jenis sel kanker paru dengan teknik TTB. Penelitian yang sudah ada adalah pengukuran HU pada nodul benigna dan nodul maligna serta granuloma baik sebelum maupun sesudah pemberian kontras, diukur kenaikan HU setelah di berikan kontras. (19)

CT Scan yang digunakan yang ada pada waktu itu adalah buatan dari Hitachi Medical Cooperation Tokyo, Jepang, Model CT-W400. Hitachi whole-body x-ray system ini diadopsi dari generasi ke tiga dari scanning system, yang mempunyai 300-600 detektor yang dapat berputar antara 360° pada 2 sampai 10 detik.(11)

Penelitian ini merupakan studi pendahuluan yang nantinya akan membantu klinisi dan radiografi dalam menentukan tumor paru ganas atau tidak .

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian di atas, masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut :

Bagaimanakah karakteristik jenis kanker paru berdasarkan peningkatan densitas yang diukur menggunakan CT Scan, dan bagaimanakah peningkatan densitas antara jenis *Small Cell* dan *Non Small Cell* pada penderita kanker paru yang dirawat di RS. Dr. Kariadi Semarang.

Untuk menjawab hal ini dilakukan penelitian deskriptif untuk mengetahui bagaimana ukuran HU masing-masing jenis sel kanker paru.

1.3. HIPOTESIS PENELITIAN

Densitas jaringan yang ada dalam rongga thoraks berbeda-beda baik otot, tulang atau cairan. Sedangkan densitas tumor paru menurut hipotesis peneliti juga berbeda tergantung dari jenis sel tumor (*Karsinoma epidermoid, Adenokarsinoma, Large cell, Small cell*). Sehingga perbedaan densitas tumor kemungkinan akan dapat memberikan gambaran jenis sel tumor.(12)

1.4. TUJUAN PENELITIAN

1.4.1. TUJUAN UMUM :

1. Mengetahui karakteristik penderita tumor paru berdasarkan distribusi usia, jenis kelamin
2. Mengetahui gejala dan tanda yang dominan pada penderita tumor paru
3. Mengetahui beberapa jenis sel tumor yang di temukan pada penderita tumor paru
4. Mengetahui pola densitas tumor paru berdasarkan pemeriksaan Ct Scan

1.4.2. TUJUAN KHUSUS :

1. Mengetahui karakteristik jenis sel kanker paru berdasarkan peningkatan densitas yang diukur dengan menggunakan CT Scan
2. Mengetahui perbedaan peningkatan densitas antara jenis *Small Cell* dan *Non Small Cell*

1.5. MANFAAT PENELITIAN

1. Sebagai data dasar untuk mengetahui pola jenis sel tumor paru penderita yang berobat ke RSUP Dr. Kariadi Semarang
2. Membantu klinisi dan radiolog untuk memprediksi tumor paru ganas atau tidak.

- intra pulmonal (perifer, puncak, sentral)

4. Histopatologi tumor (menurut klasifikasi WHO)

- a. *Epidermoid / Squamous cell ca*
- b. *Adeno ca, tipe bronchogenik, asiner, papiler*
- c. *Small cell ca*
- d. *Large cell ca*
- e. Kombinasi : *epidermoid-adeno ca*

Sedangkan pembagian ringkas adalah :

- a. *Epidermoid*
- b. *Adenocarcinoma*
- c. *Large cell ca*
- d. *Small cell ca (1,3,5,8,12,13)*

Tabel 1. Insidensi jenis kanker paru tahun 1985- 1996 (1)

Jenis sel tumor	Kodia Semarang	RSUD Dr. Sutomo	AS
1. Karsinoma Epidermoid	41,58 %	42,93 %	35 %
2. Adeno Karsinoma	16,49 %	36,73 %	25 %
3. Small cell ca	17,02 %	16,95 %	25 %
4. Large cell ca	5,19 %	?	14 %

Hasil penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Dony K, di RSDK tentang karekteristik kanker paru pada tahun 2001, penderita kanker paru yang dirawat mulai bulan Januari-Desember 2001 ditemukan sebanyak 58 kasus, terdiri dari 42 pria (72%)

dan 16 wanita (27,5%), dengan jenis sel tumor *Karsinoma Epidermoid* 52,5%, *Adenokarsinoma* 27,5%, *Large sel* 5 %, *Small sel* 7,5% dan *Undifferentiated* 7,5%.(14)

2.2. GAMBARAN KLINIK

Gejala klinik yang timbul pada kanker paru merupakan manifestasi dari 3 proses utama, yaitu :

- Gejala akibat pertumbuhan tumor primer
- Gejala akibat metastase intra thorak maupun ekstra thorak
- Gejala dari sindroma paraneoplastik (5,7,12,15,21)

Gejala klinik yang timbul akibat pertumbuhan tumor primer tergantung pada letak tumor primer. Berdasarkan data yang dipublikasikan oleh *Mayo clinic* dikatakan bahwa *squamous cell ca* dan *small cell ca* kebanyakan terletak di daerah sentral, sedangkan *adeno ca* dan *large cell ca* kebanyakan terletak di daerah perifer. Tetapi penelitian akhir-akhir ini yang dilakukan di *Marsfield clinic* menunjukkan adanya kecenderungan yang berbeda. Tampaknya kecenderungan *adeno ca* untuk terletak diperifer semakin menurun, sebaliknya kecenderungan *squamous cell ca* untuk terletak di perifer semakin meningkat. Disamping bahwa tidak ada perbedaan bermakna untuk kecenderungan letak baik di perifer maupun di sentral bagi jenis karsinoma ini.(2,3,12,20)

Tumor yang terletak di sentral menimbulkan gejala seperti batuk, batuk darah, sesak napas akibat obstruksi dan atelektasis dengan post obstruksi pneumonitis.

Pertumbuhan tumor yang letaknya sentral akan menyebabkan kompresi dan invasi ke esofagus menimbulkan disfagia, obstruksi dari trakea, suara serak karena penyebaran ke *n. recurrent laryngeal*, *sindroma vena cava superior* akibat kompresi maupun oklusi pada vena cava superior.(3,4,12,22,23)

Tumor yang menyebar ke perifer akan meluas ke pleura dan dinding dada mengakibatkan timbulnya nyeri dada dan sesak napas akibat restriksi serta batuk. Penyebaran ke pleura selain menimbulkan rasa nyeri, sesak napas dan batuk juga akan menimbulkan efusi pleura maligna, hal ini paling sering pada *adeno ca.*(3,4)

Selain gejala akibat pertumbuhan tumor primer, juga gejala akibat metastase serta gejala yang timbul merupakan sindroma paraneoplastik.

2.3. PROSEDUR DIAGNOSIS DAN PENDERAJATAN

2.3.1. Pemeriksaan Radiologi

Walaupun perkembangan radiologi sangat pesat dengan digunakannya *CT Scan*, *Scentigrafi*, *magnetic resonance imaging*, *USG* dan sebagainya, namun pemeriksaan thorak foto masih merupakan metode yang amat informatif pada pemeriksaan paru dan struktur di dalam rongga thorak.(6,9,20,22,23)

Selain foto thorak, dalam keadaan tertentu mungkin perlu dilaksanakan *tomografi* maupun *CT Scan* sesuai indikasi.

2.3.1.1. RADIOLOGI TUMOR PARU

Hasil pemeriksaan radiologis adalah salah satu pemeriksaan penunjang yang mutlak dibutuhkan untuk menentukan lokasi tumor primer dan metastasis, serta penentuan staging penyakit berdasarkan sistem TNM. Pemeriksaan radiologi paru yaitu foto thorak PA/Lateral. Kelainan dapat dilihat bila massa tumor dengan ukuran lebih dari 1 cm. Tanda yang mendukung keganasan adalah tepi yang ireguler, disertai identasi pleura, tumor satelit. dll. pada tumor thorak juga dapat ditemukan invasi ke dinding dada,

efusi pleura, efusi perikard dan metastasis intrapulmonar. Sedangkan keterlibatan kelenjar getah bening untuk menentukan N agak sulit ditentukan dengan foto thorak saja. (7,17,18,19,20,22)

2.3.1.2. CT SCAN TUMOR PARU

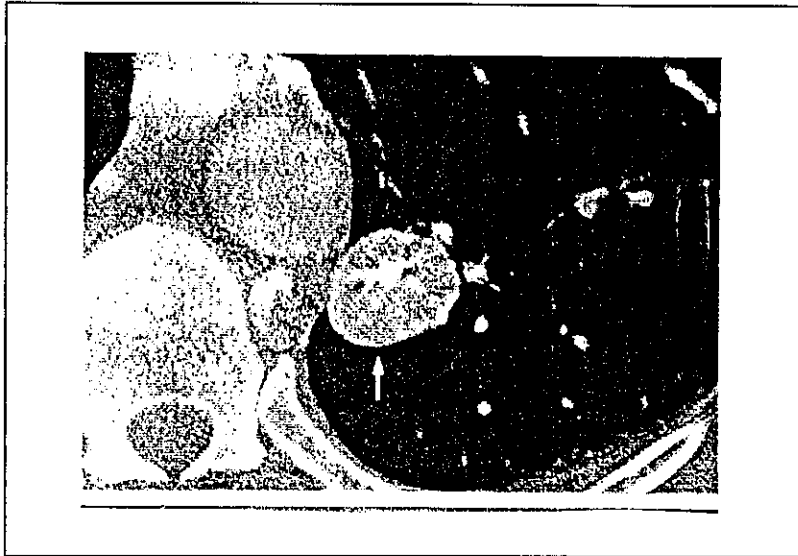
Pemeriksaan imaging merupakan suatu studi untuk mendeteksi keganasan dalam rongga thorak dengan ukuran lebih kecil dari 1 cm, menentukan staging, dan mengevaluasi respon terapi, serta mendeteksi adanya kekambuhan. Deteksi nodul dengan menggunakan CT Scan pada pasien dengan keganasan paru menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas antara 50 % - 95 % pada kebanyakan studi. Hal ini disebabkan karena pembesaran nodul / hiperplastik tanpa tumor tidak spesifik pada pasien dengan keganasan paru. (12,18,19,23,24,25)

Adanya massa atau nodul pada paru dapat dideteksi dengan CT Scan. Pada suatu studi dengan 551 kasus keganasan paru yang menjalani operasi, 16 % ditemukan nodul kecil nonkalsifikasi, 30 % ditemukan keganasan paru pada hasil reseksi. Histopatologi keganasan paru dapat mempengaruhi akurasi hasil penderajatan dengan CT Scan.

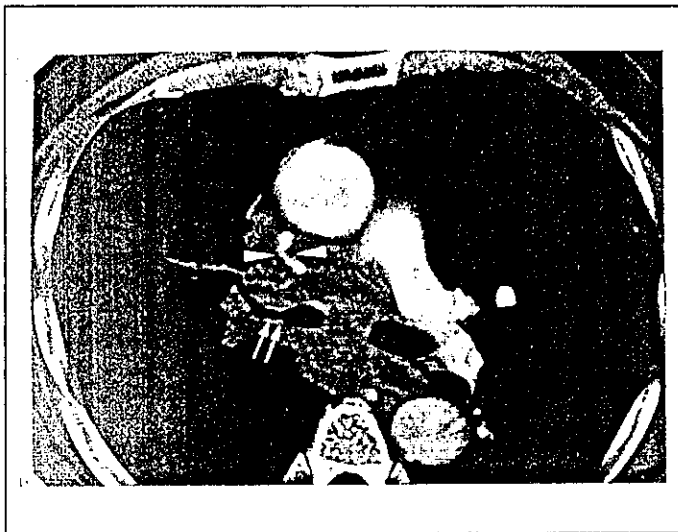
Tumor jinak lipoma dapat diidentifikasi berdasarkan karakteristik densitas jaringannya. *Chondromas* karakteristik dengan kalsifikasi, *Osteomas* dengan komponen *osseous* dengan gambaran yang nyata bentuk fusiformis atau “popcorn-shaped” dengan kalsifikasi. Sedangkan *Hamartoma* biasanya dapat dideteksi dengan foto thorak.

Tumor sentral yang menyebabkan atelektasis dapat dideteksi dengan CT Scan. Tumor benigna perifer tampak tajam, kadang-kadang tampak bayangan lobular dengan ukuran yang jarang lebih dari 4 cm. (12,22,23,24)

Bronchial adenoma diklasifikasikan semi-maligna, jarang merupakan rangkaian limfonodi ekstrathorak. 80 % adenoma bronkhial berasal dari sistem bronkhial sentral. Pemberian kontras meningkatkan derajat vaskularisasi pada *carcinoid tumor*.(8,12)



Gambar 1. **Hamartoma.** Tampak kalsifikasi sentral dengan tepi halus dengan bentuk sirkuler.



Gambar 2. **Karsinoma bronkhial sentral.** Small sel karsinoma pada lobus bawah. Pada potongan kranial tumor meluas ke mediastinum yang mengelilingi vena cava superior.(12)

2.3.2. Diagnosis Histopatologi

Diagnosis histopatologis kanker paru dapat ditegakkan melalui pemeriksaan sitologi maupun biopsi. Bahan-bahan untuk pemeriksaan sitologi dapat berupa spesimen dari :

- *Sputum*
- *Bronchial brushing*
- *Bronchial washing*
- *Transbronchial needle aspirate*
- *Bronchoalveolar lavege*
- *Transthoracic fine needle aspiration biopsy(1,2,3,4,,8,9,12,,20,21,25,26,27)*

2.4. DERAJAT (STADIUM) PENYAKIT

Pemeriksaan klinik dalam sistem TNM didasarkan pada ukuran dan perluasan tumor primer (T), adanya metastase ke kelenjar getah bening regional (N) dan adanya metastase jauh (M).(9,16,17,18,19,20,21,23)

2.5. PENGUKURAN DENSITAS TUMOR

Pengukuran densitas tumor pada paru dengan menggunakan CT Scan dimana setiap jaringan yang terukur akan berbeda-beda hasilnya tergantung dari kepadatan massa tumor.(12). Sedangkan densitas massa tumor sendiri, secara hipotesa juga berbeda tergantung dari jenis sel tumor secara histopatologis.

Pengukuran densitas dalam rongga thorak masing-masing organ mempunyai densitas yang berbeda, jaringan lunak, jaringan padat, kalsifikasi, maupun cairan. Pengukuran densitas dengan satuan HU (Hounsfield Unit). Pengukuran HU pada penelitian ini dilakukan baik sebelum kontras maupun setelah pemberian kontras, pengukuran HU pada tempat dilakukan TTB.

Tabel 2. Standar value berdasarkan beberapa jaringan (11)

No. Tissue	Standar value	Range (HU)
1. Bone (compact)	> 250	
2. Bone (sponge)	130 ± 100	
3. Tyroid	70 ± 10	
4. Liver	65 ± 5	45 - 75
5. Muscle	45 ± 5	35 - 50
6. Spleen	45 ± 5	35 - 55
7. Lymphoma	45 ± 10	40 - 60
8. Pancreas	40 ± 10	25 - 55
9. Kidney	30 ± 10	20 - 40
10. Fatty Liver	-90 ± 10	-80 - (-110)
11. Venous	55 ± 5	
12. Plasma	27 ± 2	
13. Exudat(>30gr/prot)	<18 ± 2	
14. Transudat (<30gr)	>18 ± 2	
15. Ringer sol.	12 ± 2	

Kanker di perkirakan mempunyai range (HU) antara 45 – 80(post kontras), dengan alasan massa padat yang menyerupai otot, liver. Ada beberapa penelitian yang

di luar negeri tentang peningkatan densitas pada nodul di paru dengan beberapa sampel yang berlainan : Mayo Clinic Scottsdale, Ariz dengan $n = 134$, Mayo Clinic Rochester, Minn dengan $n = 122$, Vancouver General Hospital, British Columbia, Canada $n = 49$, Memorial Medical Center, Springfield $n = 28$, Shiga Health Insurance Hospital, Japan $n = 25$, New York University Medical Center, NY $n = 17$ dan Duke University Medical Center, Durham $n = 6$.

Penelitian dengan judul "*Lung Nodule Enhancement at CT : Multicenter Study*" dilakukan antara tahun 1995 – 1997 pada sekitar 550 pasien. Nodul pada 169 pasien tidak dimasukkan karena tidak memenuhi kriteria. Total pasien 356 (175 laki-laki, 181 wanita, umur antara 21 – 89 , dengan rata-rata umur 64,3 tahun). Pada pengukuran HU dengan CT Scan tanpa kontras dan dengan kontras terdapat peningkatan sekitar 15 HU. Analisa statistik di bagi dua yaitu data pasien dengan neoplasma maligna dan pasien neoplasma benigna atau granuloma, kemudian dianalisa dengan *Wilcoxon rank sum test*, untuk menganalisa distribusi nodul dengan χ^2 test. Membandingkan antara diameter nodul dengan densitas dengan *Spearman rank correlation test*.(19)

Sensitivitas ,spesifisitas, dan akurasi dilakukan perhitungan, peningkatan densitas di atas 15 HU menghasilkan test positif yang signifikan. Sensitivitas di tegaskan dengan prosentase pasien yang neoplasma maligna dengan HU diatas 15, sedangkan spesifisitas dengan prosentase pasien neoplasma benigna dengan HU kurang 15.

Hasil dari penelitian tersebut adalah 171 neoplasma maligna, 163 granuloma, 19 lainnya nodul benigna, dan 3 neoplasma benigna. 78 tumor *adenokarsinoma*, 29 *squamous sel karsinoma*, 20 *non small sel*, 4 *small sel karsinoma*, 27 lainnya malignan primer, 13 karsinoma metastastik. Prevalensi maligna 48% (171 dari 356 nodul).

Neoplasma maligna terdapat peningkatan HU (median 38.1 HU, range, 14.0 – 165.3 HU) signifikan dibanding granuloma dan neoplasma benigna (median, 10.0 HU; range –20.0 – 96.0 HU; $P < .001$.) Sensitivitas 98% 167 dari 171 nodul maligna), dan spesifisitas 58% (107 dari 185 nodul benigna), akurasi 77% (274 dari 356 nodul).(19)

Kesimpulan dari penelitian tersebut adalah : Tidak signifikan peningkatan densitas nodul paru dengan densitas < 15 HU pada CT Scan adalah prediksi kuat suatu benigna, atau dengan kata lain bahwa peningkatan densitas tumor paru > 15 HU merupakan prediksi untuk keganasan. (19)

Penelitian Mayo Clinic, Rochester, USA tentang “*Lung nodule enhancement at CT : Prospective findings*” oleh SJ Swensen, LR Brown, TV Colby dkk mendapatkan 107 kasus. Pada penelitian ini sama dengan penelitian sebelumnya yaitu menentukan peningkatan pengukuran densitas dengan CT Scan pada nodul kemungkinan keganasan. Pada pemeriksaan radiologi pada nodul dengan ukuran 7 –30 mm didapatkan 107 pasien dengan neoplasma maligna ($n = 52$), granuloma ($n = 51$), neoplasma benigna ($n = 4$). Sebelumnya dilakukan pengukuran HU dengan CT Scan sebelum dan setelah pemberian kontras. hasil dari penelitian ini adalah Neoplasma maligna (HU rata-rata 46,5 , range 11- 110 HU) menunjukkan statistik yang signifikan dibanding granuloma dan neoplasma benigna (rata-rata 8 HU, range –10 – 94 HU) ($P < 0.01$). Sensitivitas dari penelitian ini adalah 98 %, spesifisitas 73 %, dengan akurasi 85 % (prevalensi 49 % 52 dari 107 nodul).Kesimpulan dari penelitian ini adalah : Adanya peningkatan densitas merupakan indikator keganasan.(20)

Pada penelitian yang lain oleh Mayo Clinic, Rochester dengan jumlah sampel yang berbeda yang berjudul “ *Pulmonary nodules : CT evaluation of enhancement with*

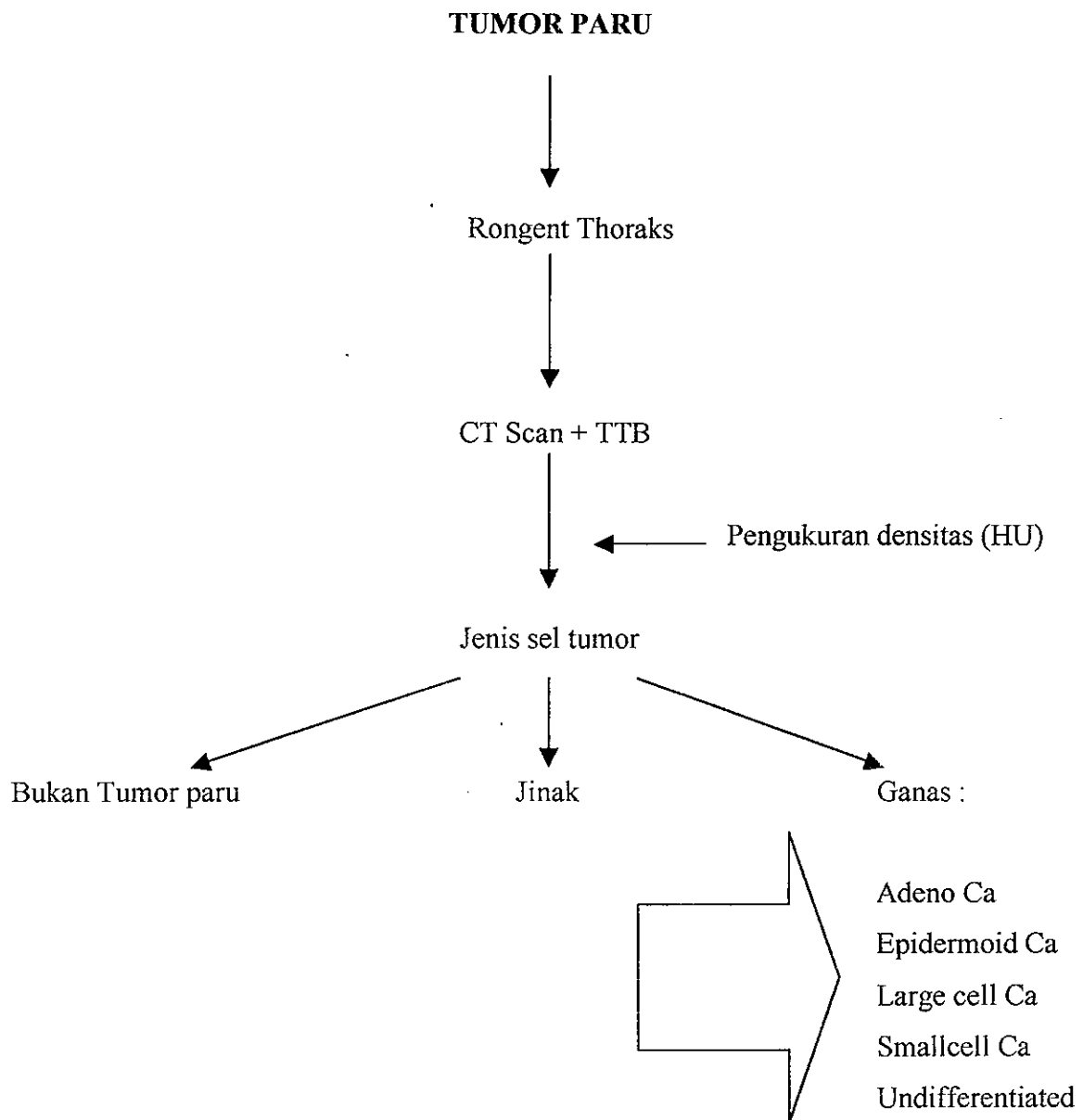
iodinated contrast material “ yang menentukan derajat peningkatan densitas nodul pulmonal adalah berhubungan dengan kemungkinan keganasan. Nodul dengan ukuran diameter 6 – 40 mm didapatkan 163 pasien dengan neoplasma maligna (n = 111), granuloma (n = 43) , neoplasma benigna (n = 9). Dilakukan pengukuran sebelum dan setelah pemberian kontras 100 ml *nonionic* dalam 2 ml/detik. Hasil dari penelitian ini adalah neoplasma maligna (rata-rata 40 HU, *range* 20 – 108 HU), lebih signifikan dibanding granuloma dan neoplasma benigna (rata-rata 12 HU, *range* –4 – 58 HU) (P = < 0.01). Sensitivitas 100 % dan spesifisitas 76,9 % nilai ramal positif 90,2 %, nilai ramal negatif 100 %, dan akurasi 92,6 % (prevalensi maligna 68,1 %). Kesimpulan dari penelitian ini adalah : Peningkatan densitas adalah indikator keganasan.(21)

Berdasarkan hipotesa tersebut maka kami ingin meneliti tentang pola densitas tumor paru yang di bandingkan dengan hasil histopatologi (TTB) yang nantinya dapat memberikan prediksi gambaran jenis sel tumor hanya berdasarkan pengukuran HU, bila histopatologi tak memungkinkan dilakukan, dan dapat menyingkirkan diagnosis banding bukan tumor. Penelitian yang kami lakukan memang berbeda dengan penelitian di luar negeri yang membandingkan peningkatan HU sebelum kontras dan setelah kontras, dan perbedaan HU pada neoplasma maligna, neoplasma benigna dan granuloma, yang kami lakukan adalah bagaimana peningkatan densitas (HU) memberikan gambaran jenis sel tumor, di samping faktor risiko lain, ukuran tumor, keluhan pasien dan lain-lain.(21)

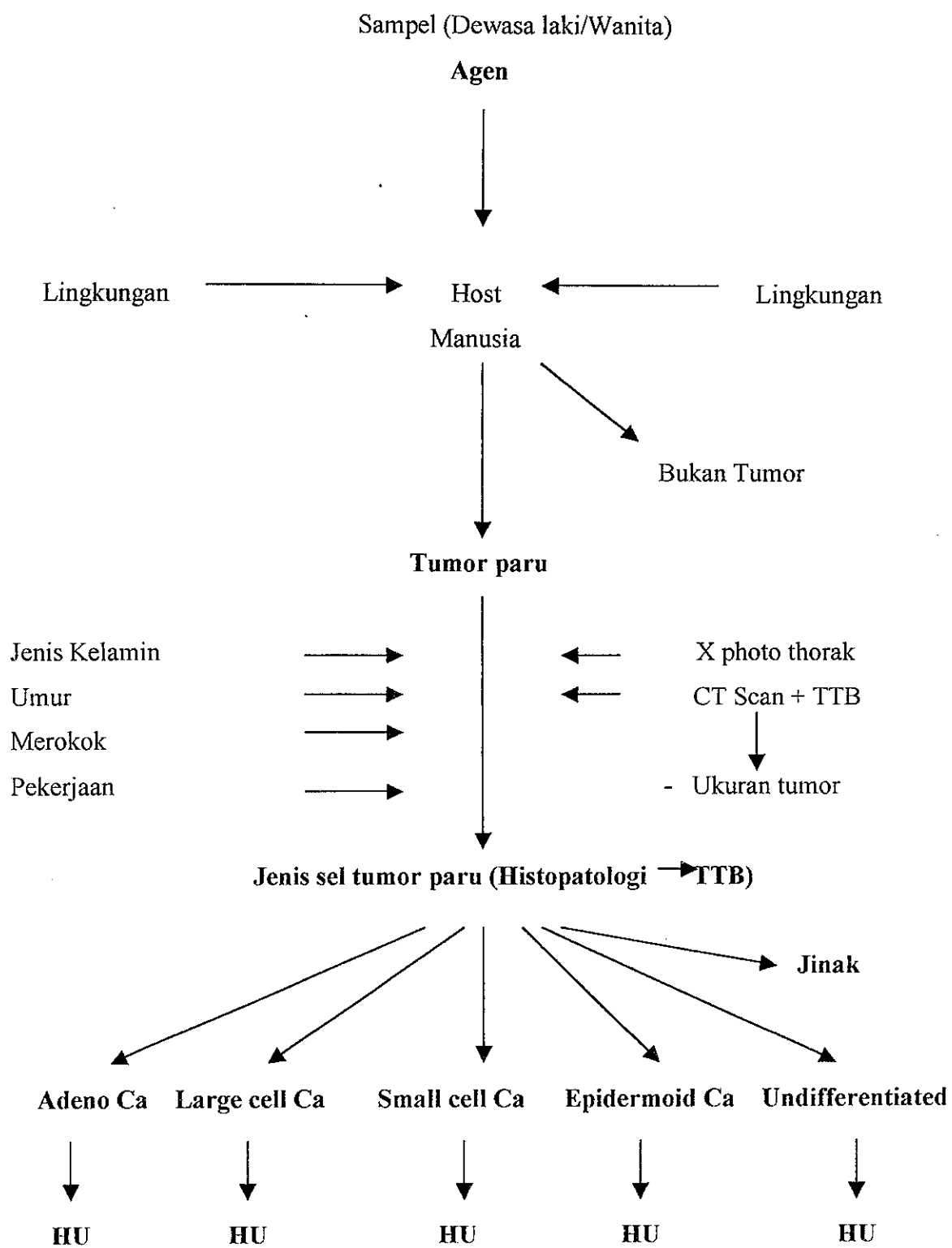
Menurut pengamatan penulis kemungkinan belum ada yang meneliti pola peningkatan densitas pada tumor paru yang menggambarkan beberapa jenis sel kanker paru (keganasan paru) dengan menggunakan CT Scan, dimana Patologi Anatomi jenis sel kanker paru hasilnya didapat dari teknik TTB.

Penelitian yang dilakukan di luar negeri sebenarnya bisa dilakukan , sehubungan dengan telah adanya CT Scan model *Helical CT Imaging*, dimana waktu pemberian kontras akan dapat diukur dengan tepat , kemudian dilakukan pengukuran peningkatan densitas pada massa tumor, yang nantinya dapat dibedakan apakah nodul yang dimaksud suatu massa tumor benigna atau maligna. Sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi dapat dilakukan perhitungan. Mudah-mudahan untuk selanjutnya dapat dilakukan penelitian tersebut di atas.

2.6. KERANGKA KONSEP



2.7. KERANGKA TEORI



BAB III

HIPOTESIS

Berdasarkan tinjauan pustaka diatas, maka penulis mempunyai asumsi hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

Hipotesis nol :

Peningkatan densitas kanker paru dengan satuan HU, dengan pengukuran menggunakan CT Scan tidak menggambarkan jenis sel kanker paru.

Hipotesis relatif :

Peningkatan densitas kanker paru dengan satuaa HU, dengan pengukuran menggunakan CT Scan menggambarkan jenis sel kanker paru.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. DESAIN PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan dengan desain potong lintang (*cross sectional*)

4.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang (Bangsal Rawat Inap). Waktu penelitian April 2002 – April 2003 atau sampai jumlah sampel penelitian tercapai.

4.3. BAKU EMAS

Baku emas untuk penelitian ini adalah hasil histopatologi tumor paru dari hasil TTB yang di periksa oleh ahli Patologi Anatomi.

4.4. POPULASI PENELITIAN

Populasi target adalah pasien laki-laki dan wanita dewasa yang menderita tumor paru yang belum mendapat pengobatan radioterapi.

Populasi terjangkau adalah pasien rawat inap di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi.

4.5. BESAR SAMPEL

Besar sampel dihitung berdasar rumus :

Estimasi perbedaan dua proporsi :

$$n_1=n_2= \frac{z\alpha^2 (P_1Q_1 + P_2Q_2)}{d^2}$$

Proporsi standar, P1 (dari Pustaka)

Proporsi yang diteliti P2 (*clinical judgment*)

Tingkat ketepatan absolut, d (ditetapkan peneliti)

α : dipakai 5 %, maka $z\alpha^2 = 1,960^2$ $Q = 1 - P$

P1 : 0,01 $d = 0,10$

P2 : 0,11

$$n = \frac{1,960^2 [0,01 (1-0,01) + 0,11 (1-0,11)]}{(0,10)^2}$$

$$n = 41$$

4.6. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

KRITERIA INKLUSI

1. Tumor paru primer usia di atas 14 tahun
2. Ditemukan hasil histopatologi TTB keganasan paru
3. Bersedia sebagai responden

KRITERIA EKSKLUSI

1. Pneumonia Lobaris
2. Efusi Pleura tanpa tumor paru
3. Kalsifikasi/Fibrosis paru
4. Sudah pernah dilakukan radioterapi
5. Nodul bukan tumor paru / keganasan paru
6. Tumor Mediastinum
7. Tidak bersedia ikut penelitian

4.7. VARIABEL DAN OPERASIONAL VARIABEL

1. Variabel umum penderita ;
 - Umur
 - Jenis kelamin
 - Pekerjaan
2. Keluhan Utama
3. Jenis Sel kanker paru
4. Peningkatan densitas berdasarkan pengukuran HU

4.8. DEFINISI OPERASIONAL

- a. Jenis kelamin

Jenis kelamin dibedakan laki-laki dan wanita. Ditentukan berdasarkan jenis seks.

b. Usia

Usia mulai umur 14 tahun keatas. Ditentukan berdasarkan anamnesis dengan penderita atau keluarga, atau kartu identitas diri penderita dan dinyatakan dalam tahun.

c. Patologi Anatomi

Hasil Patologi Anatomi diambil dari sampel Trans Torakal Biopsi pada daerah tumor dan dilakukan pemeriksaan di laboratorium Patologi Anatomi. Dan diperiksa oleh seorang Ahli Patologi Anatomi.

d. Pekerjaan

Sesuai dengan jenis pekerjaan saat penderita dirawat, yang di dapat dari anamnesa atau catatan medik pasien.

e. Keluhan Utama

Keluhan utama adalah keluhan yang paling dirasakan pasien dan yang membawa pasien berobat ke rumah sakit.

4.9. BAHAN DAN ALAT

1. Catatan Medik penderita
2. Data dasar kuesioner dan alat tulis
3. Stetoskop
4. Jarum spinal ukuran 25 G
5. Spuit 10 cc
6. Spuit 3 cc
7. Obyek glass
8. Alkohol 96 %
9. Lidokain 2 %

7. Obyek glass
8. Alkohol 96 %
9. Lidokain 2 %
10. Hanscum dan duk steril
11. Botol tempat obyek glas
12. Betadine
13. Alkohol 76%

4.10. CARA KERJA PENELITIAN

Pengumpulan data dilakukan dengan cara sebagai berikut :

Penderita yang di rawat di RSUP Dr. Kariadi dengan kecurigaan tumor paru.

1. Wawancara, dilakukan oleh peneliti dengan mengisi kuesioner
2. Kemudian dilakukan pemeriksaan fisik diagnostik
3. Dilakukan foto thorak AP/Lateral
4. Dilakukan CT Scan dengan dan tanpa kontras
5. Dilakukan TTB pada daerah tumor
6. Dilakukan pengukuran HU pada tempat TTB
7. Sampel hasil TTB dibuat slide dengan obyek glass dan di masukkan kedalam botol berisi alkohol 96%
8. Sampel dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi dan di analisa

4.10.1. CARA PENGAMBILAN SAMPEL TUMOR DENGAN TTB

1. Setelah dilakukan CT Scan pada daerah tumor, diambil daerah yang aman dari kemungkinan terjadinya komplikasi pneumothorak, dilakukan pengukuran tempat yang akan di TTB pada massa tumor.
2. Desinfeksi dengan menggunakan betadin dan alkohol 70% pada daerah yang akan dilakukan TTB
3. Tutup dengan duk steril dan di lakukan anestesi pada daerah tempat TTB, mulai dari luar sampai mencapai massa tumor
4. Dengan jarum spinal ukuran 25G dan spuit 20 cc dilakukan TTB
5. Sampel biopsi di buat slide dan dimasukkan ke alkohol 96%

4.10.2. CARA PENGUKURAN HU (HOUNSFIELD UNIT)

1. Setelah dilakukan pemindaian dengan CT Scan, massa tumor paru diukur densitas dengan satuan HU pada tempat tumor (CT Scan sudah ada fasilitas untuk mengukur HU) dengan menggunakan komputer yang merupakan rangkaian CT Scan, tinggal klik pada tempat massa tumor yang telah dilakukan TTB, maka akan muncul pada layar ukuran HU
2. Ukuran HU diukur sebelum pemberian kontras dan setelah pemberian kontras
3. Yang melakukan pengukuran adalah radiografer khusus CT Scan.

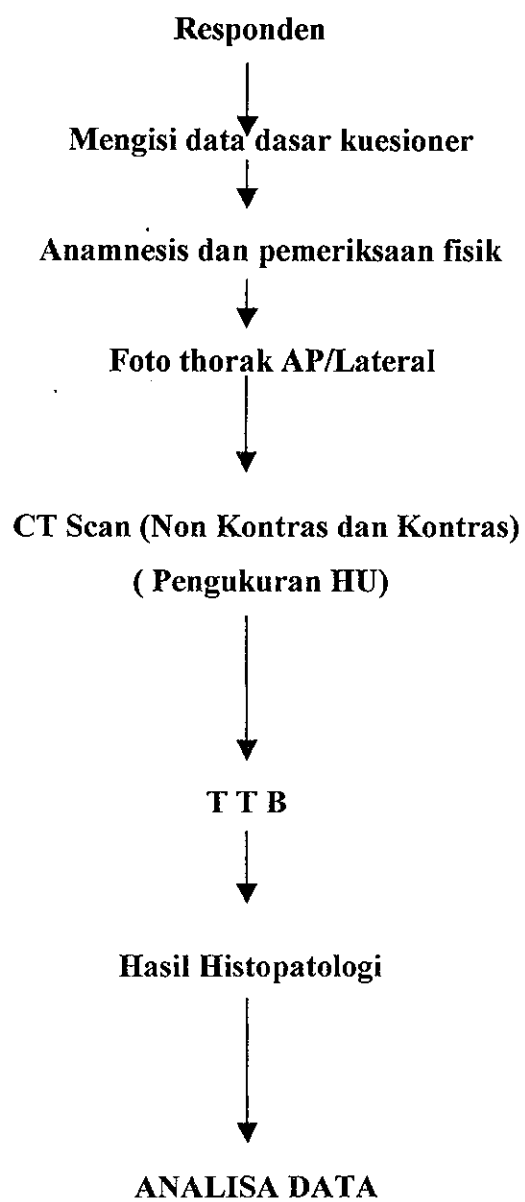
4.11. ANALISA DATA

Seluruh data yang didapat akan dilakukan *data cleaning*, tabulasi dan *data entry*.

Selanjutnya seluruh data akan dianalisis secara deskriptif dan analitik.

Pada analisa diskriptif, variabel yang berskala kategorikal dinyatakan dalam distribusi frekuensi dan proporsi (n dan %). Nilai densitas tumor paru baik kontras dan non kontras, serta histopatologi di analisa dengan uji *Chi-Square* dengan derajat kemaknaan $p \leq 0,05$ dengan 95 % interval kepercayaan. Pengolahan data secara manual dan dengan SPSS versi 10.0. Untuk mengetahui adanya hubungan antara beberapa variabel seperti umur, jenis kelamin, kebiasaan merokok, Keluhan Utama dengan status kanker paru, akan dilakukan Uji Korelasi Pearson.

4.12. ALUR PENELITIAN



BAB V

HASIL PENELITIAN DAN ANALISA

Selama penelitian mulai bulan April 2002 – April 2003, didapatkan 38 pasien penderita dengan kecurigaan keganasan paru setelah dilakukan pemeriksaan fisik, Ro thorak dan CT scan. Dari 38 pasien yang dianalisa 34 pasien karena yang dua tak ditemukan sel tumor, hanya eritrosit yang menggerombol, sedangkan yang dua lagi bukan keganasan paru tapi tumor pleura (mesotelioma) dan Limphoma maligna, sehingga jumlah sampel yang dikeluarkan sebanyak 4 sampel. Penelitian ini didapatkan sampel 34 dari 41 sampel yang direncanakan sesuai dengan perhitungan besar sampel, akan tetapi karena waktu penelitian telah terlampaui maka pencarian sampel dihentikan.

Hasil penelitian pada 34 peserta penelitian yang dengan kasus tumor paru setelah dilakukan anamnesa, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang (Foto thorak AP/Lat, CT Scan dengan dan tanpa kontras, TTB).

Karakteristik peserta penelitian seperti umur, jenis kelamin, pekerjaan, keluhan utama, merokok (btg/hr), lama merokok (th), lama sakit (bln), ukuran tumor (diameter /cm), histopatologi (small sel/non small sel) HU non kontras, HU kontras.

Tabel 3. Distribusi umur dan jenis kelamin peserta penelitian

Umur	Laki-laki		Wanita		Jumlah	
	n	%	n	%	n	%
< 20	1	2,94	0	0	1	2,94
21 - 29	1	2,94	0	0	1	2,94
30 - 39	1	2,94	1	2,94	2	5,88
40 - 49	6	17,64	3	8,82	9	26,47
50 - 59	6	17,64	1	2,94	7	20,58
60 - 69	5	14,70	1	2,94	6	17,64
70 - 79	8	23,52	0	0	8	23,52
Total	28	82,35	6	17,64	34	100

Dari tabel 3 terlihat bahwa jumlah peserta penelitian 34, dengan umur berkisar 20 sampai dengan 79 tahun, dengan rerata umur 49,5 tahun. Jenis kelamin laki-laki 28 (82,35%) lebih banyak dari wanita 6 (17,64 %). Frekuensi paling tinggi dijumpai pada usia antara 40 - 49 tahun, yaitu pada laki-laki 6 (17,64 %) dan wanita 3 (8,82 %).

Tabel 4. Jenis Pekerjaan dan Status Sel Kanker Paru

Pekerjaan	n (%)	Status Sel Kanker Paru		Total
		Small Cell	Non Small Cell	
Buruh	n (%)	0	5 (14,7%)	5 (14,7%)
Ibu Rumah Tangga	n (%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)	3 (8,8%)
PNS	n (%)	0	3 (8,8%)	3 (8,8%)
Pedagang	n (%)	0	6 (17,6%)	6 (17,6%)
Pensiunan	n (%)	0	5 (14,7%)	5 (14,7%)
Tani	n (%)	0	4 (11,8%)	4 (11,8%)
Tidak Bekerja	n (%)	3 (8,8%)	5 (14,7%)	8 (23,5%)
TOTAL	n (%)	5 (14,7%)	29 (85,3%)	34 (100%)
$X^2 = 13.737$		df = 6		$p = 0.03$

Dari tabel 4 terlihat bahwa pekerjaan responden bervariasi. Penderita yang tidak bekerja total paling banyak terkena Kanker paru, dengan jenis sel yang berbeda yaitu *Small Cell* 3 (8,8%) dan *Non Small Cell* 5 (14,7%). Sedangkan untuk jenis *Non Small Cell* status pekerjaan sebagai pedagang paling banyak 6 (17,6%), disini tidak dirinci jenis pedagangnya.

Tabel 5. Jenis Sel Kanker Paru dengan Jenis Kelamin.

Jenis Sel	Laki-laki		Wanita		Jumlah	
	n	%	n	%	n	%
<i>Karsinoma Epidermoid/ Squamous Cell</i>	13	38,23	2	5,88	15	44,11
<i>Adenokarsinoma</i>	5	14,70	2	5,88	7	20,58
<i>Large Cell</i>	5	14,70	0	0	5	14,70
<i>Small Cell</i>	3	8,82	2	5,88	5	14,70
<i>Undifferentiated/ Malignant Cell</i>	2	5,88	0	0	2	5,88

Pada tabel 5 terlihat bahwa *Karsinoma Epidermoid* paling banyak ditemukan, yaitu 13 (38,2 %) pada laki-laki, dan wanita 2 (5,88 %), kemudian *Adenokarsinoma* dan *Large Cell* masing-masing 5 (14,70 %) menduduki urutan kedua pada laki-laki, disusul *Small Cell* 3 (8,82 %). Sedangkan pada wanita baik *Adenokarsinoma*, *Karsinoma Epidermoid* dan *Small Cell* masing-masing 2 (5,88 %).

Tabel 6. Pembagian berdasarkan Status sel dan jenis kelamin

		Status Sel Tumor Paru				Total	
		Non Small Cell		Small Cell		n	%
		n	%	n	%		
Jenis Kelamin	Laki-laki	25	73,5	3	8,8	28	82,4
	Wanita	4	11,8	2	5,9	6	17,6
	Total	29	85,3	5	14,7	34	100

$\chi^2=2.015$

df=1

$p=0.1$

Pada tabel 6 dengan pembagian berdasar status sel tumor paru yaitu *Small Cell* dan *Non Small Cell* terlihat bahwa *Non Small Cell* paling banyak ditemukan yaitu total 29 (85,3 %), sedangkan *Small Cell* total 5 (14,7 %).

Laki-laki paling banyak ditemukan pada jenis *Non Small Cell* yaitu 25 (73,5 %), sedangkan wanita hanya 4 (11,8 %). Tidak ada perbedaan bermakna antara jenis kelamin dengan status sel tumor paru ($p=0.1$)

Tabel 8. Ukuran densitas Jenis Sel Tumor paru berdasarkan satuan HU

Jenis Sel Kanker Paru	Mean	Range	SD
<i>Karsinoma Epidermoid/Squamous</i>			
HU non Kontras	58.98	49.20	13.88
HU kontras	80.87	35.90	13.00
<i>Adenokarsinoma</i>			
HU non Kontras	51.24	28.0	9.60
HU Kontras	67.65	15.80	5.56
<i>Small Cell</i>			
HU non Kontras	50.26	22.8	9.27
HU Kontras	62.14	14.60	6.07
<i>Large Cell</i>			
HU non Kontras	53.42	14.00	5.42
HU Kontras	61.58	4.80	1.93
<i>Undifferentiated/ Malignant Cell</i>			
HU non Kontras	32.30	0.20	0.14
HU Kontras	55.80	2.00	1.41

Berdasarkan pengukuran HU yang diukur pada tempat dilakukannya TTB, maka didapatkan beberapa jenis sel tumor dan variasi ukuran HU baik yang diukur sebelum dilakukan pemberian kontras maupun yang sudah diberi kontras. Dari tabel 8 terlihat bahwa *Karsinoma Epidermoid* mempunyai ukuran HU paling tinggi (80,87 HU), kemudian *Adenokarsinoma* (67.65 HU), *Small Cell* (62.14 HU), *Large Cell* (61.58 HU) dan yang paling rendah densitas/ukuran HU adalah jenis *Undifferentiated/Malignant Cel* (55.80 HU).

Dengan Uji data dua sampel berhubungan (dependen) yaitu dengan *Uji Wilcoxon Signed Ranks Test* didapatkan hasil :

Bahwa memang ada peningkatan yang nyata dari HU non kontras dengan HU kontras dari beberapa jenis sel kanker. ($z = -5.086, p = 000$)

Uji *Wilcoxon* digunakan untuk mengetahui apakah ada efek peningkatan densitas sebelum pemberian kontras dan setelah pemberian kontras.

(Hasil perhitungan ada dalam lampiran)

Tabel 9. Kriteria HU (kontras) dengan Status Sel Tumor Paru

		Status Sel Tumor Paru		
		Small Cell	Non Small Cell	Total
Kriteria HU (Kontras)	<60 n (%)	3 (8,8%)	4 (11.8%)	7 (20.6%)
	≥60 n (%)	2 (5,9%)	25 (73,5%)	27 (79.4%)
Total	n (%)	5 (14,7%)	29 (85,3%)	34 (100%)
$\chi^2=5.569$		df = 1		$p = 0.01$

Kriteria HU di bagi 2 yaitu <60 HU dan ≥ 60 dengan maksud untuk membedakan jenis sel tumor apa saja yang ada pada area tersebut dan di buat potongan 60 HU adalah di prediksi pada potongan 60 HU akan bermakna secara signifikan.

Non Small Cell paling banyak ditemukan pada pengukuran HU ≥ 60 yaitu 25 (73,5%). Terdapat perbedaan bermakna antara kriteria HU yang <60 dan ≥ 60 dengan kelompok *Small Cell* dan *Non Small Cell*. ($p=0.01$)

Terdapat perbedaan bermakna secara signifikan ukuran HU antara *Small Cell* dan *Non Small Cell* baik pada ukuran HU < 60 dan ≥ 60 .

BAB VI

PEMBAHASAN

VI.1. Data Penderita

Pada penelitian ini didapatkan sampel sebanyak 34 penderita dengan tumor paru yang dirawat di RSDK mulai bulan April 2002 – April 2003. Penelitian selama 12 bulan penderita dengan tumor paru yang dirawat di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang mendapatkan beberapa jenis sel tumor hasil sitologi dari trans thorakal biopsi.

Hasil penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Dony K tentang Karakteristik Kanker paru yang dirawat di RSDK selama tahun 2001 (Januari – Desember 2001) mendapatkan hasil 58 penderita kanker paru, dengan perbandingan 1 : 2,6. Penderita terbanyak adalah laki-laki kelompok umur 60 tahun 19 (32,8%). Laki-laki sebanyak 42 kasus (72,4%) dan wanita 16 (27,6%). Keluhan Utama terbanyak adalah sesak napas (65,5%) dan batuk darah (13,6%). Jenis histopatologi kanker paru terbanyak adalah *Karsinoma Epidermoid* (52,5%)(14). Penelitian yang dilakukan oleh Sarjadi tentang Kanker paru penduduk Kodia Semarang selama 12 tahun (1985 – 1996) mendapatkan data sebanyak 558 kasus dengan beberapa variasi jenis sel tumor. Jenis terbanyak adalah *Karsinoma Epidermoid* sebanyak 232 (41,58%). Di RSUD Dr. Sutomo dan AS jenis terbanyak adalah juga *Karsinoma Epidermoid* masing-masing (42,9%) dan (35%).((1)

Pada penelitian ini dari 34 kasus terdapat laki-laki 28 (82,3%) dan wanita 6 (17,6%). Kelompok umur terbanyak adalah antara 70 – 79 tahun sebanyak 8 (23,5%) pada jenis kelamin laki-laki. Pembagian berdasar status sel (*Small Cell* dan *Non Small*

Cell) pada laki-laki 25 (73,5%), wanita 4 (11,8%) untuk jenis *Non Small Cell*. Sedangkan jenis *Small Cell* , lak-laki 3 (8,8%), wanita 2 (5,9%).

Pasiyan melakukan penelitian di RSDK tentang Karsinoma Paru mulai tahun 1976 – 1980, mendapatkan hasil jumlah kasus Karsinoma Paru di bangsal Penyakit Dalam adalah laki-laki 49 (64,5%), wanita 12 (15,8%), total 61 (80,3%), sedangkan di Bagian Bedah laki-laki 14 (18,4%), wanita (-), Bagian Radiologi laki-laki 1 (1,3%). Kelompok umur terbanyak adalah antara 50 –59 tahun laki-laki 18 dan wanita 5. Penderita termuda pada penelitian ini adalah umur 15 tahun, sedang Pasiyan mendapatkan penderita umur termuda adalah 21 tahun, dan di RS Persahabatan didapatkan umur 17 tahun.(28)

Kuadiharto pada penelitiannya tentang Kanker Paru di RSDK tahun 1976 – 1983 mendapatkan hasil laki-laki 168 (84,8%) dan wanita 30 (15,1%) , total 198 .Kelompok umur terbanyak adalah 50 – 59 sebanyak 80 (40,4%).(30)

Bowo Widiasmoko pada penelitiannya tentang “Profil Petanda Tumor Pada Karsinoma Bronkogenik” yang dilakukan pada bulan November 1995 – Oktober 1996 mendapatkan hasil 35 penderita pasien karsinoma bronkogenik, laki-laki 29 (82,9%) dan wanita 6 (17,1%). Kelompok umur terbanyak adalah pada umur 60 – 69 tahun sebanyak 14 (40%).. (31)

Penelitian yang diadakan oleh Edward F, Patz, Jr,Jeremy J dkk dari *Departement of Radiology ang Biometry Division, Community and Family Medicine* dari *Duke University Medical Center* dengan judul : “*Lung Cancer Staging and Management : Comparison of Contrast-enhanced and Nonenhanced Helical CT of the Thorax*” selama

15 bulan mendapatkan 84 kasus kanker paru, laki-laki 60 (71,4%) dan wanita 24 (28,5%), dengan rata-rata umur 64 tahun, *range* 30 –85 tahun.(32)

Dari beberapa penelitian yang sudah ada menunjukkan bahwa laki-laki selalu lebih banyak dari wanita , hal ini kemungkinan disebabkan laki-laki mempunyai kebiasaan merokok lebih banyak dari pada wanita. Adanya wanita yang terkena kanker paru bisa oleh karena sebagai perokok pasif. Terdapat laporan dari Jepang, bahwa para istri perokok mempunyai insiden karsinoma bronkogenik yang lebih tinggi dari pada istri bukan perokok. (3).

Data yang bervariasi kemungkinan karena sistem pencatatan kita yang belum baik, prevalensi pastinya belum diketahui tetapi klinik kanker paru di rumah sakit merasakan benar peningkatannya. (5). Disamping itu semakin meningkatnya seseorang bisa memiliki risiko terkena kanker paru, oleh karena :

1. Ekspos terhadap karsinogen yang lebih tinggi/lama
2. Memiliki faktor host yang meningkatkan kepekaannya terhadap efek onkogenik dari pada karsinogen. (3)

Namun untuk kanker paru, sebagian besar terutama dipengaruhi faktor eksogen, baik alamiah maupun artifisial, dengan asap tembakau sebagai penyebab utama, selain faktor genetika dan lain-lain. (5)

VI.2. Jenis Sel Kanker

Bahan / cara dalam menegakkan diagnosis histopatologi tumor paru dalam penelitian ini adalah dengan *Transthoracic fine needle aspiration biopsy*. walaupun ada beberapa cara untuk mendapatkan sampel / bahan untuk histopatologi. Kepekaan dalam

deteksi dari jenis bahan pemeriksaan sukar diperbandingkan karena bergantung pada lokasi kelainan dan tingkat perjalanan penyakitnya.

Jenis karsinoma bronkogenik dibagi *Non Small Cell* dan *Small Cell Lung Cancer* dengan jenis terbanyak adalah *Karsinoma Epidermoid* 15 (44,11%) kemudian *Adenokarsinoma* 7 (20,5%). *Large cell* dan *Small Cell* masing-masing 5 (14,7%). Di RS Persahabatan yang terbanyak adalah *Adenokarsinoma* (38,9 %), kemudian *Squamous Cell* (32,3%), *Small Cell* (5,6%) dan *Large Cell* (1,5%). Penelitian di RSUD Dr. Sutomo terbanyak adalah *Karsinoma epidermoid* (42,9%) , *Adenokarsinoma* (36,7%), *Small Cell* (16,9%), *Large Cell* (?). Pasiyan mendapatkan data jenis sel tumor yaitu terbanyak *Ca Anaplastik* 26 (39,4%), *Karsinoma Epidermoid* 17 (25,7%), *Adenokarsinoma* 4 (6,1%). Tak diketahui jenisnya 15 (22,7%), campuran (epidermoid+anaplastik) 4 (6,1%).(28)

Kuadiharto mendapatkan hasil *Karsinoma Epidermoid* terbanyak yaitu 56 (38,3%), *Ca Anaplastik* 33 (22,6%), *Adenokarsinoma* 12 (8,2%), sedangkan tipe campuran 4 (2,7%). Sedangkan yang tak diketahui jenis selnya 41 (28.08%)(30)

Bowo Widiasmoko mendapatkan jenis sel kanker terbanyak adalah *Adenokarsinoma* sebanyak 11 (31,4%), *Karsinoma Epidermoid* 8 (22,9%), *Large Cell* 1 (2,9%), *Small Cell* 8 (22,9%), sedangkan jenis lainnya adalah campuran.(31)

Penelitian oleh Edward dkk dari *Duke University* mendapatkan hasil : *Karsinoma Epidermoid/Squamous Cell* 24 (29%), *Adenokarsinoma* 21 (25%), *Large Cell* 3 (4%), *Undeffrentiated/ Malignant Cell* 36 (43%). Pada penelitian ini *Small Cell* tidak ditemukan.(32)

Di AS , *Karsinoma Epidermoid* (35%), *Adenokarsinoma* (25%), *Small Cell* (25%), dan *Large Cell* (14%). Dari pengolahan data kanker paru penduduk Semarang

tahun 1985 – 1989, 1990 – 1993, dan 1994 – 1996, dapat diketahui adanya peningkatan insidens kanker paru. Insiden kanker paru pada laki-laki tetap menduduki papan atas dari keseluruhan jenis sel kanker yang ditemukan, dengan kenaikan sekitar 2,50 kali dalam kurun waktu dua belas tahun. Sedangkan kanker paru pada wanita menunjukkan peningkatan yang lebih tajam yang hampir 4,5 kali. Peningkatan ini kiranya berhubungan dengan meningkatnya konsumsi merokok pada umur-umur muda. ((1)

Tapi perlu dicatat bahwa kanker merupakan penyakit yang multifaktorial, dan bahwa interaksi sinergistik antara karsinogen dapat meningkatkan risiko akan kanker paru, misalnya rokok + asbestosis. Dua sifat utama kanker paru adalah :

1. Pertumbuhan yang tidak terkontrol (karsinogenesis)
2. Kemampuan untuk menyebar (metastasis)

Pada dasarnya pada karsinogenesis terjadi ketidakharmonisan antara proses multiplikasi dan proses diferensiasi, sehingga akan terbentuk terlalu banyak sel muda yang belum mengalami diferensiasi serta tumbuh terlalu cepat. Sel kanker berasal dari sel normal, yang oleh sesuatu sebab mengalami perubahan/transformasi sehingga terjadi perubahan dari sifat-sifatnya, meliputi perubahan morfologi maupun fungsi, seperti pertumbuhan yang tak terkontrol, perubahan bentuk sel, metabolisme makromolekul yang tak lazim.(3)

VI.3. Keluhan Utama

Manifestasi klinik karsinoma bronkogenik beraneka ragam dan merupakan manifestasi dari 3 proses utama, yaitu :

- Gejala akibat pertumbuhan tumor primer

- Gejala akibat metastase intra torak maupun ekstra torak
- Gejala dari sindroma paraneoplastik (2)

Pada fase awal kebanyakan kanker paru tidak menunjukkan gejala-gejala klinis. Bila sudah menampilkan gejala berarti pasien sudah dalam stadium lanjut.(5).

Lokal :

- Batuk , hemoptisis, mengi karena ada obstruksi, atelektasis

Invasi lokal :

- Nyeri dada, dispneu karena efusi pleura, sindroma vena cava superior, sindroma horner, suara serak

Pada penelitian ini keluhan utama yang sering di rasakan adalah :

- Batuk darah
- Sesak napas dan
- Nyeri dada

Keluhan yang paling banyak dirasakan adalah sesak napas, pada jenis *Non Small Cell* 17 (50,0%), sedangkan *Small Cell* adalah 2 (5,9%), urutan kedua adalah batuk darah, untuk jenis *Non Small Cell* 8 (23,5%) dan jenis *Small Cell* 3 (8,8%). Keluhan nyeri dada hanya pada jenis *Non Small Cell*.4 (11,8%)

Pasiyan mendapatkan hasil :

- Sesak napas : 44 (57,8%)
- Nyeri dada : 15 (19,7%)
- Batuk darah : 17 (22,4%) (28)

Kuadiharto mendapatkan hasil :

- Sesak napas : 111 (28,4%)
- Nyeri dada : 88 (22,5%)

- Batuk darah : 52 (13,3%) (30)

Data yang didapat tentang keluhan utama diatas adalah ada pada beberapa pasien, seorang pasien dapat mengeluhkan nyeri dada dan batuk darah.

Data dari RSUD Dr. Sutomo Surabaya mendapatkan frekuensi simptom sebagai berikut :

- Batuk darah : 23,3 %
- Sesak napas : 72 %
- Nyeri dada : 42,4 %
- Sindroma V. Cava Superior : 10,9 %

Pada penelitian tentang Karakteristik Tumor Paru di RSDK tahun 2001 oleh Dony K, didapatkan data keluhan batuk darah 13,8%, Sesak napas 65,5% dan nyeri dada 1,7%.(14). Menurut data dari literatur keluhan sesak napas berkisar antara 29 –74 %, batuk darah 47 – 70 %, nyeri dada 42-67%, tergantung jenis kanker dan stadiumnya.(4)

VI.4. Ukuran Densitas Tumor paru dengan satuan HU

Ukuran densitas tumor paru berdasarkan beberapa jenis sel kanker paru menurut sepengetahuan peneliti belum ada yang meneliti. Penelitian yang ada di luar negeri adalah kenaikan densitas nodul / tumor paru dengan pemberian kontras akan terdapat kenaikan densitas, bila kenaikan HU >15 maka prediksi untuk keganasan. Beberapa jaringan memang mempunyai nilai standar dengan ukuran HU (Hounsfield). Untuk jaringan seperti Liver mempunyai HU 45 – 75, Otot 35 – 50 HU, Pancreas 25 – 55 HU, Ginjal 20 –40 HU. Densitas tulang padat >250, sedangkan untuk tulang (sponge) 100 – 130 HU, sedangkan pada jaringan yang mengalami kalsifikasi berkisar 160 – 200 HU.(12)

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

VII.1. KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat disimpulkan :

1. Keganasan paru paling banyak ditemukan pada umur 40-49 tahun
2. Jenis sel kanker paru paling banyak ditemukan adalah Karsinoma Epidermoid, dan paling banyak ditemukan pada laki-laki
3. Berdasarkan pemeriksaan PA dengan TTB, tidak ada perbedaan prevalensi jenis kelamin antara kelompok Non Small Cell dan Small Cell
4. Tidak ada perbedaan bermakna keluhan utama baik pada kelompok Non Small Cell dan Small Cell
5. Tampaknya ada pengaruh jenis pekerjaan terhadap keganasan paru pada kelompok Non Small Cell dan Small Cell
6. Tampaknya ada perbedaan peningkatan densitas dengan pembangian <60 HU dan >60 HU dengan kelompok Small Cell dan Non Small Cell
7. Terdapat peningkatan densitas dari efek pemberian kontras pada jenis sel kanker paru

VII.2. SARAN

Perlu dilakukan penelitian dengan sampel yang lebih besar supaya didapat hasil yang lebih meyakinkan. Disamping itu perlu juga dilakukan penelitian tentang kenaikan HU sebelum kontras dan setelah kontras pada penderita dengan nodul di paru baik itu maligna atau benigna.

Penelitian dengan menggunakan alat CT Scan yang lebih canggih akan memberikan hasil yang lebih baik, disamping dengan melakukan pemeriksaan petanda tumor dan Patologi Anatomi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sarjadi. Kanker Paru Penduduk Kodya Semarang tahun 1985 – 1996. Dalam : Simposium Kanker Paru. Semarang Mei 1998. Badan Penerbit Universitas Diponegoro Semarang. 1998. 1-92.
2. Soenjoto. Keganasan paru. Dalam : Simposium Kanker Paru Semarang 1998. Badan Penerbit Universitas Diponegoro Semarang. 1998 : 41-52
3. Koentjahja. Prevensi Karsinoma Bronkogenik Bukan Sel Kecil. Dalam : Pertemuan Ilmiah Paru Milenium 2002. Surabaya 2002 : 1-5
4. Jay H Stein. Lung Cancer. In : Pulmonary Disease. Lunge Clinical Manual Internal Medicine : Diagnosis and Therapy. appleton and lange 1998 : 114-18
5. Zulkifli Amin. Asril Bahar. Tumor Paru. Dalam : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II edisi 3. Bali Penerbit FKUI Jakarta. 2001 : 915-926
6. Muhammad Amin. Assegaf H. Tumor Paru. Dalam : Pengantar Ilmu Penyakit Paru 1985 : 91-106
7. Wirawan A. Aspek Klinik Kanker Paru. Dalam : Simposium Kanker Paru. Semarang 1998. Badan Penerbit Universitas Diponegoro Semarang 1998 : 11 - 24
8. Jusuf A. A Hudoyo. Agung W. Kanker Paru. Dalam : Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Balai Penerbit FKUI Jakarta 2002. 1-15
9. Benyamin PM. Penanganan Paliatif Sindrom Respiratorik Pada Penderita Kanker Paru . Dalam : Pertemuan Ilmiah Paru Milenium. Malang 2001 : 63-76
10. Faik Heyder. Terapi Bedah Kanker Paru. Dalam : Simposium Kanker Paru. Semarang Mei 1998. Badan Penerbit Universitas Diponegoro Semarang. 1998 : 1-24
11. Whole Body X ray Ct System. Model CT-W400. Technical guide. Hitachi Medical Corporation. Tokyo Japan 1988.
12. Otto.H. Wegener. The Lung. In : Density Value in Whole Body. Computed Tomography. Blackwell Scientific Publication. Second edition. 1994. 7-10
13. Suryatenggara W, Kurniadjaja H, Swidarmoko B. Aspek Klinis Kanker Paru. Dalam Yunus F, Suryatenggara W, Yusuf A, Eds. Kanker Paru Diagnosis dan Terapi. Jakarta Bagian Pulmonologi FKUI, 1990 : 9-14
14. Dony K. Karakteristik Kanker Paru di RSDK Semarang. 2001.Konggres PERPARI 2002.
15. Mangunegoro H. Menyongsong Era Kanker Paru di Indonesia. Dalam : Yunus F, Suryatenggara W, Yusuf A.Eds. Kanker Paru Diagnosis dan Terapi.Jakarta : Bagian Ilmu Pulmonologi FKUI,1990 : 1-8
16. Amin M, Assegaf H, Taib Saleh. Pengantar Ilmu Penyakit Paru. Surabaya : Airlangga University Press,1998 :91 -106
17. John d, Minna. Neoplasma of The Lung.Section-1. Neoplastic Disorder. Harrison's Principless 15 ed. CD-ROM
18. Mark S, Chesnutt. Pulmonary Neoplasma. In : Thomas J.Lawrence M, Tierney Jr. Stephen J. Cuurent Medical Diagnosis and Treatment. Lange 2002. Internal ed. 2002 : 317-325

UPT-PUSTAK-UNDIP

UPT-PUSTAK-UNDIP

19. Stephen J. Swensen, Robert W, Viggiano, David E. Lung Nodule Enhancement at CT Multicenter Study. *Radiology*.214 2000 : 73-80
20. SJ Swensen, LR Brown, TV Colby, AL Weaver. Lung nodule enhancement at CT : prospective findings. *Radiology*. Vol 201. 1996 : 447-455
21. SJ Swensen, LR Brown, TV Colby. Pulmonary nodules : CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. *Radiology* Vol.194.1995 : 393-398.
22. Steven E,Jeffry M,Diagnostic procedurs in Respiratory Disease. Section. Diagnosis. Harrison's Principlless 15 ed. CD-ROM
23. Mujiantoro S, Kunniadjaja H, Mahmoudin S, Wahono A, Hidayat N. Gambaran Radiologik Kanker Paru. Dalam : Yunus F, Suryatenggara W. eds. Kanker Paru Diagnosis dan Terapi. Jakarta : Bagian Pulmonologi FKUI, 1990 : 15-23
24. Juan Rosal. Lung and Pleura. Ackerman's Surgical Pathology. Department of Pathology Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Cornell University Medical College.New York. Vol: 1,8 1990 : 360-65.
25. Kitt Shafer. Imaging and Medical Staging of Lung Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. Vol.11.2.1997 : 197-211
26. Spencer B, Gay, William, Peter Armstrong, Thomas M, Daniel. Chest CT of Unresectable lung cancer. In : Gay, William . *Radiographics*. Vol 8.4 1988 : 735 - 746
27. David OST, Alan Fei.. Evaluation and Management of the Solitary Pulmonary Nodule. *Am.J. Respir. Critical Care Medicine*. Vol.162.3 2000 : 782-787
28. Pasiyan R. Karsinoma Paru. Tinjauan Kasus di RSDK Semarang selama 5 tahun 1976-1980. Karya Tulis Akhir Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/RSDK Semarang. 1982.
29. Endarjo S, Hamdani C, Muljanto. Diagnosis Histopatologi dan Sitologi Kanker Paru di RS Persahabatan selama 5 tahun (1984-1988). Dalam : Yunus F, Syryatenggara W. Kanker Paru Diagnosis dan Terapi. jakarta : Bagian Pulmonogi FKUI. 1990 : 36-41
30. Kwatdiharto, Pasiyan R, Sitit S. Kanker Paru di RSDK selama 8 tahun. 1976-1983. Karya Tulis Akhir Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Undip.1988.
31. Bowo W. Profil Petanda Tumor NSE, SCC dan CEA Pada Karsinoma Bronkogenik di RSDK dan RS Telogorejo Semarang tahun 1995-1996. Laporan Penelitian Karya Akhir. 1998.
32. Edwart F, Paatz, Jr Jeremy J, Erasmus. John E, Connolly. Lung Cancer Staging and Management : Comparison of Contrast-enhanced and Nonenhanced Helical CT of the Thorax.. *Radiology* 212. 1999 : 56-60