



**HUBUNGAN ANTARA KLASIFIKASI HISTOPATOLOGIS
DENGAN RESPON KEMORADIASI
BERDASARKAN GAMBARAN CT SCAN
PADA PENDERITA KARSINOMA NASOFARING**

*ASSOCIATION BETWEEN HISTOPATOLOGICAL CLASSIFICATION
WITH RESPONSE TO CHEMORADIATION THERAPY
BASED ON CT SCAN IMAGING OF CARCINOMA NASOPHARYNX PATIENTS*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
Guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**KARTIKA CINDY FIBRIAN
G2A 006 087**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2010**

**DENGAN RESPON KEMORADIASI
BERDASARKAN GAMBARAN CT SCAN
PADA PENDERITA KARSINOMA NASOFARING**

Kartika Cindy Fibrian¹, Eko Kuntjoro², Suprihati³

ABSTRAK

Latar belakang: karsinoma nasofaring adalah keganasan pada sel epitel yang menutupi permukaan nasofaring. Terdapat tiga jenis klasifikasi histopatologis KNF menurut WHO: WHO 1 (karsinoma sel skuamosa berkeratin), WHO 2 (karsinoma sel skuamosa non keratin), dan WHO 3 (karsinoma tidak berdiferensiasi). WHO 3 menunjukkan respon yang paling baik terhadap kemoradiasi, namun belum menjelaskan tentang stadiumnya. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya hubungan antara klasifikasi histopatologis dengan respon kemoradiasi berdasarkan gambaran CT-scan pasien karsinoma nasofaring, pada setiap stadium klinik.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional*. Subjek penelitian adalah catatan medik pasien yang terdiagnosa secara klinik dan histopatologis menderita karsinoma nasofaring, dan telah mendapatkan kemoradiasi di RS. Kariadi, Semarang pada 1 Januari 2007 sampai 31 Desember 2009. Uji hipotesis yang digunakan ialah uji komparatif *Chi-square (X^2)* dan *Fisher's Exact*.

Hasil: Terdapat 55 pasien karsinoma nasofaring yang telah mendapatkan terapi kemoradiasi. Pada stadium II dan III, 100% pasien WHO 3 dan 50% pasien WHO 2 menunjukkan respon positif (respon parsial dan respon komplit). Hasil dari uji dengan *Fisher's Exact* pada stadium II dan III, $p=0.014$. Pada stadium IV, 61.5% pasien WHO 2 dan 61.1% WHO 3 menunjukkan respon positif. Hasil tes *Chi square* pada stadium IV, $p=0.981$.

Kesimpulan: Terdapat hubungan bermakna antara klasifikasi histopatologis dengan respon terhadap kemoradiasi berdasarkan gambaran CT scan pada pasien dengan karsinoma nasofaring pada stadium II dan III. Tidak terdapat hubungan bermakna antara klasifikasi histopatologis dengan respon terhadap kemoradiasi berdasarkan gambaran CT scan pada pasien dengan karsinoma nasofaring pada stadium IV.

Kata kunci: karsinoma nasofaring, klasifikasi histopatologis, stadium klinik, respon kemoradiasi

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Staf pengajar Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³ Staf pengajar Bagian Telinga Hidung tenggorokan – Kepala Leher, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**ASSOCIATION BETWEEN HISTOPATHOLOGICAL CLASSIFICATION
WITH RESPONSE TO CHEMOIRADIATION THERAPY
BASED ON CT SCAN IMAGING
OF NASOPHARYNX CARCINOMA PATIENTS**

Kartika Cindy Fibrian¹, Eko Kuntjoro², Suprihati³

ABSTRACT

Background: Nasopharyngeal carcinoma is a tumor arising from the epithelial cells that cover the surface the nasopharynx. Three histopathological classification of NPC are recognized in the WHO: WHO 1 (keratinizing squamous cell carcinoma), WHO 2 (non-keratinizing squamous cell carcinoma), WHO 3 (undifferentiated carcinoma). It was reported that WHO 3 gave a better response to radiation, but they don't explain about the stage. This study is aimed to prove the association between histopathological classification with response to chemoradiation therapy based on CT-scan imaging of nasopharynx carcinoma patients, in each stage.

Methods : This was a coss-sectional study. The subjects were medical record of patient that diagnosed clinically and histopathologically suffered from nasopharynx carcinoma and had been treated with chemoradiation therapy in Kariadi Hospital, Semarang, in 1st January 2007 untill 31th December 2009. Chi-square (X^2) and Fisher's Exact were used for test of hipothesis.

Results: There were 55 nasopharynx carcinoma patients that had been treated with chemoradiation. In stage II dan III, 100% WHO 3 patients and 50% WHO 2 patients had positive response (partial response and complete response). Result of Fisher's Exact test in stage II dan III, $p=0.014$. In stage IV, 61.5% WHO 2 patients and 61.1% WHO 3 patients had positive response. Result of Chi square test in stage IV, $p=0.981$.

Conclusion: There is significant association between histopathological classification with response to chemoradiation therapy based on CT scan imaging in stage II and III disease. There is no significant association between histopatological classification with response to chemoradiation therapy in stage IV disease.

Keywords: nasopharynx carcinoma, histopathological classification, stage of disease, response to chemoradiation.

¹ Student of Medical Faculty Diponegoro University

² Lecturer of Radiology Departement, Medical Faculty Diponegoro University

³ Lecturer of Ear, Nose and Throat – Head and Neck Departement, Medical Faculty Diponegoro University

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas daerah kepala dan leher yang terbanyak ditemukan di Indonesia.¹ Survey yang dilakukan oleh Departemen Kesehatan secara “*pathology based*” mendapatkan angka prevalensi karsinoma nasofaring 4,7 per 100.000 penduduk atau diperkirakan 7000-8000 kasus per tahun di seluruh Indonesia. Bagian THT Semarang mendapatkan 127 kasus Karsinoma nasofaring dari tahun 2000 – 2002.² Keganasan ini diakibatkan oleh 3 faktor etiologi penting, yaitu keterlibatan *Epstein-Barr Virus* (EBV), determinasi genetik, dan lingkungan.

Gambaran histopatologi karsinoma nasofaring memiliki banyak variasi. Klasifikasi histopatologis yang hingga kini banyak digunakan adalah klasifikasi WHO, yang membagi karsinoma nasofaring menjadi 3 tipe yaitu karsinoma sel skuamosa (WHO 1), karsinoma non keratinisasi (WHO 2), karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO 3).³

Terapi radiasi merupakan modalitas utama dalam penanganan keganasan ini. Radioterapi pada pengobatan karsinoma nasofaring dilakukan dengan dua cara yaitu radiasi eksternal dan radiasi internal (brakiterapi).⁴ Namun, penelitian beberapa tahun terakhir mengemukakan bahwa kemoterapi sebagai terapi tambahan pada karsinoma nasofaring ternyata dapat meningkatkan hasil terapi dan meningkatkan angka ketahanan hidup pasien dengan karsinoma nasofaring, terutama diberikan pada stadium lanjut atau pada keadaan kambuh.⁵

Pengukuran keberhasilan suatu terapi di bidang onkologi dapat dilakukan dengan menilai respon tumor (*tumor respon rate*), kemampuan hidup bebas penyakit (*disease free survival*) dan angka kemampuan hidup keseluruhan (*overall survival*). Menurut WHO *Offset Publication* No. 48 tahun 1979, penilaian respon tumor terhadap terapi kemoradiasi yang diberikan dianjurkan untuk dilakukan minimal 4 – 6 minggu pasca terapi.⁶ *Computerized Tomography Scan* (CT scan) masih menjadi

modalitas yang baik digunakan untuk diagnosis, merencanakan pemberian terapi, dan mengevaluasi kemajuan terapi sampai sekarang.^{7,8}

Ketiga klasifikasi karsinoma nasofaring dengan gambaran histopatologik yang dijelaskan dalam klasifikasi WHO, memberi respon terhadap pemberian terapi kemoradiasi. WHO3 dan WHO2 mempunyai sifat yang sama, yaitu bersifat radiosensitif, sedangkan WHO1 tidak begitu radiosensitif. Namun belum diketahui apakah terdapat perbedaan respon kemoradiasi pada setiap tipe histopatologik tersebut secara radiologik. Qin dkk, melaporkan angka harapan hidup rata-rata 5 tahun dari 1379 penderita yang diberikan terapi radiasi adalah 86%, 59%, 49% dan 29% pada stadium I, II, III dan IV.⁹ Untuk itu, perlu diketahui adakah hubungan gambaran histopatologik tersebut dengan respon terhadap kemoradiasi berdasarkan gambaran CT scan pasien dengan karsinoma nasofaring, pada setiap stadium klinik.

Penelitian ditujukan untuk mengetahui Mengetahui besarnya respon kemoradiasi pada penderita karsinoma nasofaring pada stadium I, II, III, dan IV, serta membuktikan adanya hubungan antara klasifikasi histopatologis dengan respon terhadap kemoradiasi berdasarkan gambaran CT scan pada penderita karsinoma nasofaring, pada setiap stadium klinis.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Data yang dikumpulkan adalah data sekunder diambil dari catatan medik di RSUP dr. Kariadi Semarang dalam kurun waktu 1 Januari 2007 sampai 31 Desember 2009 yang meliputi:

- a. Jumlah penderita karsinoma nasofaring yang telah mendapat terapi kemoradiasi, beserta klasifikasi histopatologisnya pada masing – masing stadium klinis.

- b. Respon terapi berdasarkan gambaran CT – scan pasien yang telah diberi terapi kemoradiasi lengkap.

Karsinoma nasofaring dengan klasifikasi histopatologis, pada setiap stadium klinik

Analisa dilakukan dengan membuat distribusi frekuensi, tabel silang dan angka statistik dari variabel yang diteliti. Uji hipotesis yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara klasifikasi histopatologis dengan respon kemoradiasi berdasarkan gambaran CT-scan pasien dengan karsinoma nasofaring adalah uji komparatif *Chi-square* (X^2). Apabila syarat- syarat X^2 tidak dipenuhi, maka dilakukan uji uji *Fisher's Exact*. Nilai p dianggap bermakna apabila $p < 0,05$. Uji statistik dilakukan dengan program *SPSS (Statistic program for Social Science)* versi 16.0 for *Windows*.

HASIL

Sampel terdiri dari 55 catatan medik pasien karsinoma nasofaring yang memenuhi kriteria pada penelitian ini, diambil secara *consecutive sampling* di Departemen Rekam Medik rawat inap dan rawat jalan RSUP dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 2007 sampai 31 Desember 2009.

Berdasarkan jenis kelamin, jumlah pasien yang terbanyak ialah perempuan 30 orang (54.5 %). Berdasarkan umur, jumlah pasien yang terbanyak ialah kelompok umur 41-50 tahun, yaitu 18 orang (32.7 %). Pasien termuda dengan umur 14 tahun, dan pasien tertua dengan umur 65 tahun. Dalam penelitian ini, tidak ditemukan pasien stadium I yang datang untuk mendapatkan pengobatan, sebagian besar datang pada stadium lanjut. Jumlah pasien yang terbanyak datang pada stadium IV, yaitu 31 orang (56.4%). Menurut klasifikasi histopatologis, pasien terbanyak didiagnosis dengan WHO tipe 3 (*undifferentiated carcinoma*), yaitu 30 orang (45.5%), dan tidak ditemukan adanya pasien dengan WHO tipe 1 (*keratinizing squamous cell carcinoma*).

Sampel dalam penelitian ini terbagi menjadi dua berdasarkan stadium kliniknya. Berdasar stadium klinik, terdapat 24 (44%) pasien yang datang pada stadium II dan III, serta 31 pasien (56%) pada stadium IV. Respon kemoradiasi berdasarkan gambaran CT-Scan pasien karsinoma nasofaring, disajikan dalam 2 kategori, yaitu:

1. Respon positif, yang mewakili: respon komplit (*complete response*) dan respon parsial (*partial response*)
2. Tidak berespon, yang mewakili: tidak ada perubahan (*no change*) dan progresif buruk (*progressive disease*)

Tabel 1. Hubungan Klasifikasi Histopatologis dengan Respon Kemoradiasi Pada Stadium II dan III

	Respon Positif	Tidak Berespon	Jumlah
WHO 2	6 (50%)	6 (50%)	12 (100%)
WHO 3	12 (100%)	0 (0 %)	12 (100%)
Total	18 (75%)	6 (25%)	22 (100%)

(df = 1 ; p = 0.014)

Dari hasil analisis data yang menggunakan uji *Fisher's Exact* diperoleh nilai $p=0.014$ yang berarti terdapat hubungan bermakna antara klasifikasi histopatologis dengan respon kemoradiasi berdasarkan gambaran CT scan pada penderita karsinoma nasofaring, pada stadium II dan III. (tabel 1)

Tabel 2. Hubungan Klasifikasi Histopatologis dengan Respon Kemoradiasi Pada Stadium IV

	Respon Positif	Tidak Berespon	Jumlah
WHO 2	8 (61.5%)	5 (38.5%)	13 (100%)
WHO 3	11 (61.1%)	7 (38.1 %)	18 (100%)
Total	19 (61.3%)	12 (38.7%)	31 (100%)

($\chi^2 = 0.001$; df = 1 ; p = 0.981)

Dari hasil analisis data yang menggunakan uji *chi-square* diperoleh nilai $p=0.981$ yang berarti tidak terdapat hubungan bermakna antara klasifikasi

histopatologis dengan respon kemoradiasi berdasarkan gambaran CT scan pada penderita karsinoma nasofaring, pada stadium IV. (tabel 2)

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, 56% pasien datang pada stadium IV. Banyaknya pasien karsinoma nasofaring yang datang pada stadium lanjut berhubungan dengan banyaknya pasien yang datang pada gejala lanjut, sehingga berpengaruh terhadap penentuan stadium. Tingginya pasien yang terdiagnosis pada stadium ini, sesuai dengan penelitian yang dilakukan Hayati (2003) di RS dr.Kariadi Semarang.¹⁰

Pada penelitian ini didapati penderita karsinoma nasofaring terbanyak pada kelompok 41-50 (32.7 %), umur yang termuda pada usia 14 tahun sedangkan umur yang tertua dijumpai pada usia 65 tahun. Dengan melihat sebaran usia tersebut, dapat disimpulkan bahwa usia seseorang tidak menentukan kapan kemungkinan untuk menderita karsinoma nasofaring. Terdapat tiga faktor yang mempengaruhi terjadinya keganasan yaitu individu, lingkungan, dan agen. Virus Epstein Barr merupakan agen yang dikaitkan dengan terjadinya karsinoma nasofaring, yang infeksiya dapat terjadi sejak usia muda. Infeksi virus Epstein Barr, menyebabkan transformasi DNA individu, yang ekspresinya dipengaruhi oleh faktor lain yaitu lingkungan dan host, sehingga pada umur lanjut pun, kasus karsinoma nasofaring juga banyak ditemukan.¹¹

Berdasarkan klasifikasi histopatologis, pada penelitian ini didapatkan jenis WHO 2 (45.5%) dan WHO 3 (54.5%), dan tidak ditemukan WHO 1. Anti-EBV pada serum pasien berhubungan dengan karsinoma nasofaring tak berdiferensiasi (WHO 3) dan karsinoma nasofaring non-keratinasi yang aktif (WHO 2).¹¹

Pada penelitian Hayati (2003) di RSUP dr. Kariadi, didapatkan pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan dengan perbandingan 2:1. Pada penelitian ini dijumpai perempuan lebih banyak daripada laki-laki, yaitu 54.5 % karena sampel

yang dianalisis adalah sampel yang memenuhi kriteria pemilihan sampel, bukan semua pasien yang datang pada kurun waktu tertentu.

Pada penelitian ini, respon positif terhadap kemoradiasi pada stadium II dan III adalah 75%. Gambaran histopatologis WHO 3 pada stadium ini menunjukkan tidak adanya respon progresif buruk, bahkan 100% sampel WHO 3 menunjukkan respon yang positif. Di lain pihak, 50% sampel pada WHO 2 tidak berespon. Hubungan yang bermakna antara klasifikasi histopatologis dengan respon kemoradiasi pada stadium ini, memperlihatkan bahwa memang terdapat respon berbeda pada setiap gambaran histopatologis.

Pembagian klasifikasi WHO ini didasarkan pada pemeriksaan elektron mikroskop dimana karsinoma nasofaring adalah salah satu variasi karsinoma epidermoid. Ketiga jenis karsinoma nasofaring dengan gambaran histopatologik yang dijelaskan dalam klasifikasi WHO, memberi respon terhadap pemberian terapi kemoradiasi. Setiap tipe di dalamnya menunjukkan derajat diferensiasi yang berbeda.³ WHO 2 memiliki derajat diferensiasi baik – moderat, dan WHO 3 menunjukkan tidak adanya diferensiasi. Menurut hukum Bergonie dan Tribondeau, kepekaan sel terhadap radiasi berbanding terbalik dengan tingkat diferensiasi, yaitu makin buruk tingkat diferensiasi sel, maka makin baik responnya.¹² Tipe tanpa diferensiasi dan tanpa keratinisasi mempunyai sifat yang sama, yaitu bersifat radiosensitif. Sedangkan jenis dengan keratinisasi tidak begitu radiosensitif.¹³

Respon positif pada stadium IV (61.3%) lebih rendah bila dibandingkan dengan stadium II dan III. Angka respon positif pada WHO 2 dan WHO 3 hampir sama, yaitu 61.5% dan 61.1%. Uji statistika pada stadium ini menunjukan tidak terdapat hubungan antara klasifikasi histopatologik dengan respon kemoradiasi. Pada stadium ini, baik untuk tumor yang radiosensitif maupun radioresisten menunjukan respon yang hampir sama.

Pada stadium akhir (stadium IV), perbedaan respon kemoradiasi sulit dinilai, karena kondisi klinik pasien dan perjalanan penyakit sudah dipengaruhi oleh berbagai faktor yang mengakibatkan kondisi pasien menurun.⁹ Hasil pengobatan yang

dinyatakan dalam angka respon terhadap penyinaran sangat tergantung pada stadium tumor.^{9,14} Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa makin lanjut stadium, makin berkurang responnya karena ditemukan angka kegagalan respon lokal dan metastasis jauh yang tinggi.^{9,14,15} Pada stadium lanjut, terapi radiasi yang menjadi pilihan ialah dengan dosis paliatif, yang bertujuan meringankan gejala atau mencegah keadaan yang lebih berat pada penderita kanker.

SIMPULAN

Terdapat hubungan bermakna antara klasifikasi histopatologis dengan respon terhadap kemoradiasi berdasarkan gambaran CT scan pada pasien dengan karsinoma nasofaring pada stadium II dan III. Tidak terdapat hubungan bermakna antara klasifikasi histopatologis dengan respon terhadap kemoradiasi berdasarkan gambaran CT scan pada pasien dengan karsinoma nasofaring pada stadium IV. Pada stadium II dan III, 75% pasien menunjukkan respon yang baik terhadap kemoradiasi. Pada stadium IV, 61.3% pasien menunjukkan respon yang baik terhadap kemoradiasi.

SARAN

Melakukan penelitian lanjutan dengan menganalisis faktor lain yang mempengaruhi respon terhadap kemoradiasi, seperti status gizi pasien, status imunitas pasien, agent kemoterapi dan dosis yang digunakan, *Overall Treatment Time* dan riwayat merokok. Karena respon terapi stadium IV yang lebih rendah, pada pemberian kemoradiasi pada stadium ini dapat dipertimbangkan kembali total dosis radiasi, yaitu dosis terapi paliatif saja.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan pujian dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan anugerah yang tak pernah habis. Terima kasih kepada orangtua dan

keluarga atas dukungan, dr. Eko Kuntjoro, Sp.Rad(K)Onk dan Dr. dr. Suprihati, Sp.THT-KL, Msc atas bimbingannya selama ini. Terimakasih atas saran dan masukan dr. C.H Nawangsih, sp.Rad (K) Onk dan dr. Hermina Sukmaningtyas, M.kes, atas bimbingan statistika dr. Ika Christine, seluruh staf Catatan Medik dan staf bagian Radioterapi RSUP dr.Kariadi Semarang yang telah membantu dalam proses pengumpulan data penelitian, serta kepada dr.Jerry Ferdinand Haposan Saragih atas kasihnya, bersama menjadi sempurna.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roezin, Averdi. Karsinoma Nasofaring. Dalam : Soepardi, Efiaty Arsyad. Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung tenggorok Kepala dan Leher. Jakarta:Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.p.182-198
2. Roosadi, Kristiawan Abri. Kanker Nasofaring (Kanker no 1 di bidang THT).2009. Updated:7 Mei 2009. Diakses dari:
<http://thtkl.wordpress.com/2009/05/07/kanker-nasofaring-kanker-no-1-di-bidang-tht>
3. Soennarso, BS. Diagnostik dan Pengelolaan Kanker telinga, Hidung, Tenggorok, dan Kepala-Leher. Semarang:Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro;1992. p.1-31
4. Rao, Yashoda. General Principles radiation Therapy for Head and Neck Malignancy. Dalam: McQuarrie, Donald. Head and Neck Cancer – Clinical Decision and Management Principles. Chicago: Year Book Medical Publishers, inc;1986.p.111-131
5. Close, Lanny Garth. Clinical Radiation Biology and Radiotherapy. Dalam: Van De Water, Thomas R. Otolaryngology, Basic Science and Clinical Review.New York: Thieme Medical Publishers, Inc;2006. 158-162

6. WHO. Handbook For Reporting Results For Cancer Treatment. Geneva: World Health Organisation. ; 1979
7. Lo, Simon. Nasopharynx, Squamous Cell Carcinoma (online). 2009 (Updated:Februari2009). Diakses dari:
<http://www.emedicine.com/radio/topic551.htm>
8. Adams, George. TumorTumor Ganas Kepala dan Leher. Dalam: Adams, George. Buku Ajar telinga Hidung Tenggorok BOIES, edisi 6. Jakarta:EGC;1997. p.429-445
9. Asroel, Harry. Penatalaksanaan Radioterapi Pada Karsinoma Nasofaring. Medan:Bagian THT-KL Universitas Sumatera Utara (Updated: 2 Juni 2008).Diakses dari:
<http://www.akademik.unsri.ac.id/download/journal/files/medhas/KNF.pdf>
10. Hayati. Gambarang Karsinoma Nasofaring yang Dirawat Inap di RSUP Dr. Kariadi periode 1 Januari 2001 – 31 Desember 2002. Semarang : Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro ; 2003.
11. Rusdiana. Hubungan Antibodi Anti Epstein Barr Virus dengan Karsinoma Nasofaring pada Pasien Etnis Batak di Medan. Medan : Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 2006
12. Sunardi. Computed Tomography Scan (CT Scan). Diakses dari:
<http://nardinurses.files.wordpress.com/2008/01/konsep-ct-scan-mri.pdf>
13. Katoleksono, Sukonto. Tomografi Komputer. Dalam: Rasad, Sjahriar. Radiologi Diagnostik, edisi ke 2. Jakarta: Departemen Radiologi Universitas Indonesia; 2005.p573-590
14. Anonim. Perbedaan Terapi Radiasi dan Kemoradiasi Terhadap Kesembuhan Kanker Nasofaring. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta; 2009. Diakses dari: <http://fk.uns.ac.id>
15. Andirius, Chung Tanjungpura. Refrat Kepala dan Leher. Pontianak:SMF THT Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soedarso Fakultas Kedokteran Universitas. (Updated:05 Oktober 2009). Diakses dari: <http://www.scribd.com>

